

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
КАЛЦИУМ ФОЛИНАТ ПЛИВА / KALCIUM FOLINAT PLIVA 10 mg/ml раствор
за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала со 5 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 54 mg калциум фолинат, што одговара на 50 mg фолинска киселина (10 mg/ml).
Една вијала со 10 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 108 mg калциум фолинат, што одговара на 100 mg фолинска киселина (10 mg/ml).
Една вијала со 20 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 216 mg калциум фолинат, што одговара на 200 mg фолинска киселина (10 mg/ml).
Една вијала со 30 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 324 mg калциум фолинат, што одговара на 300 mg фолинска киселина (10 mg/ml).
Една вијала со 50 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 540 mg калциум фолинат, што одговара на 500 mg фолинска киселина (10 mg/ml).

Експииенси со познато дејство:

1 ml раствор за инјектирање или инфузија содржи 0,14 mmol (3,22 mg) натриум.

За комплетната листа на експииенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање или инфузија.

Калциум фолинат Плива 10 mg/ml раствор за инјектирање или инфузија е бистар, жолт раствор без честички.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Калциум фолинат е индициран:

- За намалување на токсичноста и неутрализација на дејството на антагонистите на фолинската киселина, како што е метотрексат, во цитотоксична терапија и предозирање кај возрасни и деца. Во цитотоксична терапија, оваа постапка е општо позната како "помош со калциум фолинат" (англ. Calcium Folate Rescue)
- Во комбинација со 5-флуороурацил во цитотоксична терапија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Калциум фолинат може да се употребува само интравенски (I.V.) или интрамускулно (I.M.). Во случај на интравенска администрација, не смее да се употреби повеќе од 160 mg калциум фолинат во минута поради содржината на калциум во растворот.



За интравенска инфузија, калциум фолинат пред употреба може да се разреди со 0,9% раствор на натриум хлорид или 5% раствор на глукоза. Погледнете исто така и во деловите 6.3 и 6.6.

Помош со калциум фолинат во терапија со метотрексат

Со оглед на тоа дека режимот на дозирање при употреба на калциум фолинат зависи во голема мера од дозирањето и начинот на администрација на средна или висока доза на метотрексат, протоколот на употреба на метотрексат ќе го одреди режимот на дозирање на калциум фолинат. Затоа, најдобро е претходно да се проучи важечкиот протокол за употреба на средна или висока доза на метотрексат за одредување на дозирањето и начинот на администрација на калциум фолинат.

Следниве насоки може да послужат како пример на режимот кој се користи кај возрасни и постари лица, односно деца:

Калциум фолинат се применува парентерално кај пациенти со синдроми на малапсорпција или други гастроинтестинални нарушувања каде цревната апсорпција не е осигурана. Дозите над 25 до 50 mg мора да се дадат парентерално, поради можноста од заситување на апсорпцијата на калциум фолинат во цревата.

Употребата на калциум фолинат е потребна кога метотрексат се дава во дози поголеми од 500 mg/m^2 телесна површина, а треба да се разгледа и при употреба на доза од $100 \text{ mg} - 500 \text{ mg/m}^2$ телесна површина.

Дозирањето и времетраењето на употреба на калциум фолинат првенствено зависи од видот и дозата на терапијата со метотрексат, појава на знаци на токсичност и индивидуалниот капацитет за излучување на метотрексат. По правило, почетната доза на калциум фолинат е 15 mg ($6-12 \text{ mg/m}^2$) и се дава 12-24 часа (24 часа најкасно) по почетокот на инфузијата со метотрексат. Истата доза се дава секои 6 часа за период од 72 часа. По неколку парентерални дози, лекувањето може да се продолжи со перорални форми на лекот.

Покрај употреба на калциум фолинат, составен дел од лекувањето со калциум фолинат се мерките кои обезбедуваат брзо излучување на метотрексат (одржување на зголемено излучување на урина и алкализација на урината). Реналната функција треба да се следи секојдневно со мерење на серумскиот креатинин.

По 48 часа од почетокот на инфузијата на метотрексат, потребно е да се утврди преостанатото ниво на метотрексат. Доколку преостанатото ниво на метотрексат е $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, дозата на калциум фолинат треба да се прилагоди согласно следнава табела:

Преостанато ниво на метотрексат во крвта 48 часа по започнувањето на употреба на метотрексат:	Дополнителна доза на калциум фолинат која се администрира секои 6 часа низ 48 часа или се додека нивото на метотрексат не се спушти под $0,05$
---	--

	$\mu\text{mol /L}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

Во комбинација со 5-флуороурацил во цитотоксична терапија

Се користат различни режими и различни дози иако не е докажано дека некоја доза е оптимална.

Следниве режими се применувани кај возрасни и постари лица при лекување на напреднат или метастатски колоректален карцином, и се прикажани како пример. Нема податоци за употребата на овие комбинации кај деца:

Двомесечен режим на лекување: Калциум фолинат 200 mg/m^2 во интравенска инфузија во тек на два часа, после тоа болус 400 mg/m^2 5-флуороурацил и 22 часовна инфузија на 5-флуороурацил (600 mg/m^2) 2 последователни дена, на секои 2 недели во деновите 1 и 2.

Неделен режим на лекување: Калциум фолинат 20 mg/m^2 болус IV инјекција или 200 до 500 mg/m^2 како IV инфузија во период од 2 часа плус 500 mg/m^2 5-флуороурацил како IV болус инјекција во средината или на крајот на калциум фолинат инфузијата.

Месечен режим на лекување: Калциум фолинат 20 mg/m^2 болус IV инјекција или 200 до 500 mg/m^2 како IV инфузија во период од 2 часа веднаш после тоа 425 или 370 mg/m^2 5-флуороурацил како болус инјекција во вена во текот на пет последователни денови.

Кај комбинираната терапија со 5-флуороурацил, може да биде потребно прилагодување на дозата со 5-флуороурацил и интервалот на дозирањето во зависност од состојбата на пациентот, клиничкиот одговор и токсичноста која ја ограничува дозата, како што е наведено во податоците за лекот 5-флуороурацил. Намалување на дозата на калциум фолинат не е потребно.

За бројот на повторување на циклусите кои се употребуваат одлучува лекарот кој ја препишува терапијата.

Антидот на антагонистите на фолинска киселина триметрексат, триметоприм и пириметамин:

Токсичност на триметрексат:

- Превенција: Калциум фолинат треба да се администрира секој ден во текот на лекувањето со триметрексат и во тек на 72 часа по последната доза на триметрексат. Калциум фолинат може да се администрира или интравенски во доза од 20 mg/m^2 за 5 до 10 минути секои 6 часа до постигнување на вкупна дневна доза од 80 mg/m^2 , или перорално поделено во четири дози од 20 mg/m^2 дневно кои се даваат во еднакви временски интервали. Дневните дози на калциум фолинат треба да се прилагодат во зависност од хематолошката токсичност на триметрексат.



- Предозирање (веројатност на појава при дози на триметрексат над 90 mg/m^2 без истовремена употреба на калциум фолинат): по прекин на терапијата со триметрексат, калциум фолинат 40 mg/m^2 се дава во вена секои 6 часа во тек на 3 дена.

Токсичност на триметоприм:

- По прекин на употреба на триметоприм, дневно се дава 3-10 mg калциум фолинат се додека не се постигне нормална крвна слика.

Токсичност на пириметамин:

- Во случај на лекување со висока доза на пириметамин или долготрајна употреба на мали дози, треба да се администрира истовремено калциум фолинат во доза од 5 до 50 mg/дневно , врз основа на резултатите од испитување на периферната крвна слика.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- Пернициозна анемија или други видови на анемија поради недостаток на витамин B_{12} .

Во врска со употребата на калциум фолинат со метотрексат или 5-флуороурацил за време на бременост и доење, видете го делот 4.6 и Збирниот извештај за особините на лекот за метотрексат и 5-флуороурацил.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Калциум фолинат треба да се даде само со интрамускулна или интравенска инјекција и не смее да се администрира интратекално. Пријавени се смртни случаи по интратекална употреба на фолинска киселина кај претходно интратекално предозирање со метотрексат.

Општо

Калциум фолинат треба да се користи со метотрексат или 5-флуороурацил само под директен надзор на лекар кој има искуство во употребата на хемотерапевтски агенси за карцином.

Лекувањето со калциум фолинат може да ги прикрие знаците на пернициозната анемија или други анемии предизвикани од недостаток на Витамин B_{12} .

Многу цитотоксични лекови- директни или индиректни инхибитори на синтезата на DNK доведуваат до макроцитоза (хидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогванин). Таквата макроцитоза не смее да се лекува со фолинска киселина.

Кај пациенти со епилепсија кои се лекуваат со фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинимиди, постои ризик да се зголеми зачестеноста на напади поради намалување на плазма концентрациите на антиепилептичните лекови. Се препорачува клиничко следење, евентуално мерење на плазма концентрациите и доколку е потребно прилагодување на дозата на

антиепилептичните лекови за време и по прекин на администрацијата на калциум фолинат. (видете исто така дел 4.5 Интеракции)

Калциум фолинат/5-флуороурацил

Калциум фолинат може да го зголеми ризикот од токсичност на 5-флуороурацил, особено кај постари пациенти или изнемоштени пациенти. Најчестите појавикои може да бараат намалување на дозата се леукопенија, мукозитис, стоматитис и/или дијареа кои можат да бидат дозно ограничени. Кога калциум фолинат и 5-флуороурацил се употребуваат во комбинација, потребно е уште повеќе да се намали дозата на 5-флуороурацил во случаи на токсичност отколку кога 5-флуороурацил се користи како монотерапија.

Комбинирано лекување со 5-флуороурацил и калциум фолинат не смее да се воведи ниту да се одржува кај пациенти со симптоми на гастроинтестинална токсичност, без оглед на сериозноста, се додека сите овие симптоми целосно не исчезнат.

Бидејќи дијареата може да биде знак на гастроинтестинална токсичност, пациентите со дијареа треба да се следат внимателно се додека симптомите целосно не исчезнат, бидејќи може да се случи брзо клиничко влошување кое може да доведе до смрт. Доколку се појави дијареја и/или стоматитис, препорачливо е да се намали дозата на 5-FU се додека симптомите целосно не исчезнат. Постарите пациентите и оние со лоша општа состојба поради болеста особено се по зголемен ризик од појава на тие токсични состојби. Поради тоа, треба да се посвети посебно внимание при лекување на овие пациенти.

Кај постари пациенти и пациенти кои биле подложени на претходна радиотерапија, препорачливо е да се започне лекувањето со пониска доза на 5-флуороурацил.

Калциум фолинат не смее да се меша со 5-флуороурацил во иста I.V. инјекција или инфузија.

Нивото на калциум треба да се следи кај пациенти кои примаат комбинирано лекување на 5 флуороурацил/калциум фолинат, и треба да се користат суплементи на калциум доколку нивото на калциум е ниско.

Калциум фолинат/метотрексат

За специфични информации за намалување на токсичноста на метотрексат погледнете во Збирниот извештај за особините на лекот метотрексат.

Калциум фолинат нема дејство врз нехематолошката токсичност на метотрексат како што е нефротоксичноста која е последица од таложење на метотрексат и/или на метаболитите во бубрезите. Кај пациентите со одложено рано излакување на метотрексат постои можност да се развие реверзибилна ренална инсуфициенција и сите токсичности поврзани со метотрексат (Ве молиме погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот метотрексат). Присуството на претходно постоечка или метотрексат индуцирана ренална инсуфициенција, потенцијално е поврзано со одложена екскреција на

метотрексат и може да ја зголеми потребата за повисоки дози или продолжена употреба на калциум фолинат.

Прекумерна доза на калциум фолинат треба да се избегнува, поради можно намалување на антитуморското дејство на метотрексат, особено кај тумори на ЦНС, каде калциум фолинат се акумулира по повторени циклуси на лекување.

Отпорноста на метотрексат како резултат на намалувањето на мембранскиот транспорт исто така подразбира и отпорност на примена на фолинска киселина, бидејќи двата лека го делат истиот транспортен систем.

Случајното предозирање со антагонисити на фолати, како што е метотрексат, треба да се лекува како итен медицински случај. Како временскиот интервал помеѓу употребата на метотрексат и помошта со калциум фолинат се зголемува, така се намалува ефикасноста на калциум фолинат за неутрализација на токсичноста.

Кога лабораториските наоди не покажуваат нормални вредности или се примети клиничка токсичност, секогаш треба да се земе во предвид можноста дека пациентот зема и други лекови кои се во интеракција со метотрексат (на пр. лекови кои може да ја попречуваат елиминацијата на метотрексат или врзувањето на серумските албумини)

Овој лек содржи 0,14 mmol (3,22 mg) натриум по ml на раствор. Ова треба да се земе во предвид кај пациенти на диета, со ограничен внес на натриум.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Кога калциум фолинат се дава заедно со антагонисти на фолинска киселина (на пр. котримоксазол, пириметамин), дејството на антагонистите на фолинска киселина може или да се намали или целосно да се неутрализира.

Калциум фолинат може да го намали дејството на анти-епилептичните супстанции: фенобарбитал, примидон, фенитоин и сукцинимида, и може да ја зголеми зачестеноста на напади (може да се забележи намалување на концентрациите на на антиконвулзивните лекови кои се ензимски индуктори во плазмата поради зголемениот метаболизам на црниот дроб, бидејќи фолатите се едни од кофакторите) (видете дел 4.4 и 4.8).

Истовремената администрација на калциум фолинат со 5-флуороурацил се покажало дека го зголемува дејството и токсичноста на 5-флуороурацил (видете делови 4.2, 4.4 и 4.8).

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Не се спроведени соодветни и добро-контролирани клинички студии кај бремени жени или доилки. Исто така не се спроведени студии за репродуктивна токсичност на калциум фолинат врз животните. Нема индикации дека фолинска киселина предизвикува штетни ефекти ако се администрира за време на бременоста.



За време на бременоста, метотрексат смее да се применува само ако постојат стриктни индикации, притоа мора да се проценат придобивките од лекот за мајката во однос на можните опасности на фетусот. Во случај лекувањето со метотрексат или други фолатни антагонисти да се одржи и покрај бременоста или доењето, не постојат ограничувања што се однесуваат на употребата на калциум фолинат со цел намалување на токсичноста или неутрализација на ефектите.

Употребата на 5-флуороурацил општо е контраиндицирана за време на бременоста како и во периодот за време на доење. Ова важи исто така и за комбинираната употреба на калциум фолинат со 5-флуороурацил.

Ве молиме исто така погледнете го збирниот извештај за особините на лекот за лековите кои содржат метотрексат, други антагонисти на фолати или 5-флуороурацил.

Доење

Не е познато дали калциум фолинат се излачува во мајчиното млеко. Калциум фолинат може да се употребува за време на доење кога тоа го бараат терапевтските индикации.

Плодност

Фолинската киселина е интермедиерен производ во метаболизмот на фолинска киселина и природно се појавува во телото. Затоа не се спроведени претклинички студии за репродуктивна токсичност.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не постојат докази дека калциум фолинат има влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства се класифицирани согласно следнава категорија:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)

Многу ретки ($<1/10000$)

Непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Калциум Фолинат

Класификација на органски систем	Помалку чести ($< 1/1000$ до $<1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Многу ретки ($<1/10000$)	Непознато (не може да се процени врз основа на достапни



				те податоци)
Нарушувања на имуниот систем			Алергиски реакции, вклучително анафилактична/анафилактичка реакција, и уртикарија	
Психијатриски нарушувања		Инсомнија, возбуденост и депресија по примена на високи дози.		
Нарушувања на нервниот систем		Зголемување на зачестеноста на епилептични напади (видете исто така дел 4.5 Интеракции)		
Гастроинтестинални нарушувања		Гастроинтестинални нарушувања по примена на високи дози.		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				Stevens-Johnson-ов Синдром (SJS) и Токсична Епидермална Некролиза (TEN)*
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Зголемена телесна температура е забележана после администрација на калциум фолинат како раствор за инјектирање			

* Кај пациенти кои употребувале калциум фолинат во комбинација со други лекови за кои се знае дека се поврзани со овие болести, пријавени се случаи

на Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), некои од нив со смртен исход. Не може да се исклучи улогата на калциум фолинат која придонесува во развој на случаи на SJS/TEN.

Комбинирана терапија со 5-флуороурацил

Генерално, безбедносниот профил зависи од применетиот режим на 5-флуороурацил кое се должи на зголемување на токсичноста предизвикана од 5-флуороурацил. Дополнителни несакани дејства кога се употребува во комбинација со 5-флуороурацил:

Класификација на органски систем	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Инсуфициенција на коскена срцевина, вклучително и смртни случаи		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			хипераммонаемија
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Palmar-Plantar еритродизаестезија	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Мукозитис, вклучително стоматитис и хелитис. Смртни случаи како резултат на мукозитис.		

Смртни случаи се забележани како резултат на гастроинтестинална токсичност (претежно мукозитис и дијареа) и миелосупресија. Кај пациенти со дијареа, може да се случи брзо клиничко влошување кое доведува до смрт.

Месечен режим на лекување:

Класификација на органски систем	Многу чести ($\geq 1/10$)
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење и повраќање, дијареа

Нема зголемување на други токсичности кои се предизвикани од 5-флуороурацил (на пр. невротоксичност).

Неделен режим:

Класификација на органски систем	Многу чести ($\geq 1/10$)
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа со високи нивоа на токсичност и дехидрација, што доведува до потреба од хоспитализација, па дури и смрт.

Пријавување на несаканите дејства

По добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот.

4.9. Предозирање

Нема податоци за последици кај пациенти кои примале значително поголема доза на калциум фолинат од препорачаната. Сепак, поголема количина на калциум фолинат може да го поништи хемотерапевтското дејство на антагонистите на фолинска киселина.

Во случај на предозирање со комбинација на 5-флуороурацил и калциум фолинат, потребно е да се постапи согласно инструкциите за предозирање со 5-флуороурацил.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ:

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Детоксикациски лекови за антинеопластично лекување; АТС код: V03AF03

Механизам на дејство

Калциум фолинат е калциумова сол на 5-формил тетрахидрофолинска киселина. Тој е активен метаболит на фолинска киселина и есенцијален коензим за синтеза на нуклеинска киселина во цитотоксичната терапија.

Фармакодинамски ефекти

Калциум фолинат често се користи за да се намали токсичноста и да се **неутрализира дејството на антагонистите на фолатите, како што е метотрексат**. Калциум фолинат и антагонистите на фолатите го делат истиот мембрански транспортен носач и се натпреваруваат за пренос во клетките, стимулирајќи го ефлуксот на антагонистите на фолатите. Исто така ги штити клетките од прекумерните ефекти на антагонистите на фолатите зголемувајќи го нивото на редуцираните фолинати. Калциум фолинат служи како прередуциран извор на H_4 фолати; Затоа може да се заобиколи блокадата на антагонистите на фолатите и да се обезбеди извор за различни форми на коензими на фолинска киселина.

Калциум фолинат исто така често се употребува во биохемиска модулација на флуороурацил (5-FU) за подобрување на цитотоксичната активност. 5-FU ја

инхибира тимидилат синтезата (TS), клучниот ензим вклучен во пиримидинската биосинтеза, и калциум фолинат ја поттикнува инхибицијата на TS инхибиторот со зголемување на интрацелуларната акумулација на фолатот, а со тоа и стабилизирање на 5-FU-TS комплексот и зголемување на активноста.

Конечно, интравенскиот калциум фолинат може да се администрира за превенција и лекување на недостаток од фолат кога тоа не може да се спречи или да се коригира преку перорална администрација на фолинска киселина. Ова може да биде случај за време на потполна парентерална исхрана и сериозно малапсорпциско нарушување. Исто така е индициран и за лекување на мегалобластна анемија, поради недостаток на фолинска киселина, кога пероралната администрација не е изводлива.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По интрамускулна администрација на воден раствор, системската расположливост е споредлива со интравенската администрација. Сепак, се постигнуваат пониски нивоа на максималната концентрација во серумот (C_{max}).

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на фолинска киселина не е познат.

Биотрансформација

Калциум фолинат е рацемет каде L-формата (L-5-формил-тетрахидрофолат, L-5-формил-THF) е активен енантиомер.

Главниот метаболен производ на фолинска киселина е 5-метил-тетрахидрофолна киселина (5-метил-THF) кој се произведува главно во хепарот и интестиналната мукоза.

Максималните серумски нивоа на матичната супстанција (D/L-5-формил-тетрахидрофолинска киселина, фолинска киселина) се постигнува 10 минути по IV администрација.

AUC за L-5-формил-THF и 5-метил-THF биле $28,4 \pm 3,5 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$ и $129 \pm 112 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$ по доза од 25 mg. Инактивниот D-изомер е присутен во повисока концентрација отколку L-5-формил-тетрахидофолат.

Елиминација

Полуживотот на елиминација е 32-35 минути за активната L-форма и 352-485 минути за инактивната D-форма, соодветно.

Вкупниот полуживот на елиминација на активните метаболити е околу 6 часа (по интравенска и интрамускулна администрација).

Екскреција

80-90% се излачува со урината (инактивни метаболити 5- и 10-формил-тетрахидофолат), 5 – 8% со фецесот.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Нема претклинички податоци кои се сметаат за релевантни за клиничката безбедност освен податоците вклучени во другите делови на Збирниор Извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:

6.1. Листа на ексципиенси

Натриум хлорид;
Натриум хидроксид;
Разредена хлороводородна киселина;
Вода за инјекции.

6.2. Инкомпатибилност

Калциум фолинат Плива не смее да се меша ниту со еден друг лек, освен ако не е утврдена компатибилност.

Постојат податоци за инкомпатибилност на калциум фолинат во облик на раствор за инјекции и дроперидол, флуороурацил, фоскарнет и метотрексат во облик на раствор за инјектирање.

Дроперидол

1. Дроперидол 1,25 mg/0,5 ml со калциум фолинат 5 mg/0,5 ml, моментално таложење при директното додавање во шприц во тек на 5 минути на температура од 25°C, а потоа центрифугирање во траење од 8 минути.
2. Дроперидол 2,5 mg/0,5 ml со калциум фолинат 10 mg/0,5 ml, моментално таложење кога лековите се дадени еден по друг во Y-местото без испирање на кракот Y-местото помеѓу инјекцијата.

Флуороурацил

Калциум фолинат не смее да се меша со 5-флуороурацил во ист раствор за инфузија поради можноста од настанување на талог. Потврдена е инкомпатибилност на флуороурацил 50 mg/ml со калциум фолинат 20 mg/ml, со или без 5% глюкоза во вода, кога се мешани во различни количини и се чуваат на температура од 4°C, 23°C, или 32°C во контејнери на поливинил хлорид.

Фоскарнет

Фоскарнет 24 mg/ml со калциум фолинат 20 mg/ml: известно е дека создава заматен жолт раствор.

6.3. Рок на траење

2 години

Рок на траење по првото отварање на пакувањето: Само за еднократна употреба. Неискористената количина на раствор потребно е веднаш да се отстрани по првата употреба.

Рок на траење по разредување во согласност со упатствата
По разредување со препорачаните раствори за инфузија 0,9% раствор на натриум хлорид или 5%-тен раствор на глюкоза, потврдено е дека хемиската и



физичката стабилност на разредениот раствор трае 72 часа на температура под 25°C. Од микробиолошка гледна точка, лекот треба да се примени веднаш, освен ако начинот на отворање/разредување го исклучува ризикот од микробиолошка контаминација. Доколку не се искористи веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот.

6.4. Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C до 8°C).

Да се чува во оригиналното пакување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Безбојна стаклена вијала со гумен затворац и алуминиумско капаче

Големина на пакување:

1 x 5 ml вијала

1 x 10 ml вијала

1 x 20 ml вијала

1 x 30 ml вијала

1 x 50 ml вијала

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Калциум фолинат Плива е наменет само за еднократна употреба. Неискористениот раствор потребно е веднаш да се отстрани по првата употреба.

За интравенска инфузија, калциум фолинат може да се разреди пред употреба со препорачаниот раствор за инфузија, 0,9%тен раствор на натриум хлорид или 5%тен раствор на глюкоза.

Употребата на калциум фолинат зависи од индивидуалниот режим на дозирање (видете исто така дел 4.2). Во случај на интравенска употреба, не смее да се дава повеќе од 160 mg калциум фолинат во минута поради содржината на калциум во растворот.

Пред употребата, треба визуелно да се провери бистрината на стерилниот растворот за инјекции како и интегритетот на контејнерот, и дали има присуство на онечистување или губење на бојата. Растворот смее да се користи само доколку е бистар, а контејнерот неоштетен.

Целиот неискористен лек и отпаден материјал потребно е да се отстрани согласно прописите за отстранување на медицински отпад.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

јануари, 2018 година

