

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok EFG

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok EFG

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá injekční lahvička přípravku Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahuje 50 mg kyseliny folinové ve formě kalcium-folinátu. Po rekonstituci je koncentrace 10 mg/ml.

Každá injekční lahvička přípravku Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok obsahuje 350 mg kyseliny folinové ve formě kalcium-folinátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Každá 50 mg injekční lahvička obsahuje méně než 23 mg sodíku na injekční lahvičku. Každá 350 mg injekční lahvička obsahuje 62,3 mg sodíku na injekční lahvičku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok

Lyofilizovaný bílý nebo téměř bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kalcium-folinát je indikován:

- ke snížení toxicity a neutralizaci antagonistů kyseliny listové, jako je methotrexát při cytotoxické léčbě a při předávkování u dospělých a dětí. Při cytotoxické léčbě se pro tento postup běžně používá označení "*ochranná léčba kalcium-folinátem*".
- v kombinaci s 5-fluoruracilem při cytotoxické léčbě u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ochranná léčba při léčbě methotrexátem

Vzhledem k tomu, že je dávkovací režim pro ochrannou léčbu s kalcium-folinátem do značné míry závislý na dávkování a způsobu podávání středních nebo vysokých dávek methotrexátu, bude určovat dávkovací režim ochranné léčby s kalcium-folinátem protokol podávání methotrexátu. Proto je nejlepší se ohledně dávkování a způsobu podání kalcium-folinátu řídit protokolem používaným pro střední nebo vysoké dávky methotrexátu.

Následující pokyny mohou sloužit k ilustraci režimů používaných u dospělých, starších osob a dětí:

Ochranná léčba kalcium-folinátem musí být provedena parenterálním podáním u pacientů s malabsorpčními syndromy nebo jinými gastrointestinálními poruchami, u nichž není zajištěna enterální absorpce. Dávky nad 25–50 mg by měly být podávány tímto způsobem z důvodu saturovatelné enterální absorpce kalcium-folinátu.

Ochranná léčba kalcium-folinátem je nutná při podávání methotrexátu v dávkách vyšších než 500 mg/m² tělesného povrchu a je třeba ji zvážit při dávkách 100 mg – 500 mg/m² tělesného povrchu.

Dávka a délka trvání ochranné léčby kalcium-folinátem závisí především na typu a dávce léčby methotrexátem, na výskytu symptomů toxicity a individuální exkreční kapacitě methotrexátu. První dávka kalcium-folinátu je zpravidla 15 mg (6–12 mg/m²), která se podává 12-24 hodin (maximálně 24 hodin) po zahájení infuze methotrexátu. Stejná dávka se podává každých 6 hodin po dobu 72 hodin. Po několika parenterálních dávkách lze přejít na formu perorální.

Kromě podávání kalcium-folinátu jsou nedílnou součástí ochranné léčby kalcium-folinátem i opatření k zajištění rychlého vylučování methotrexátu (udržování vysokého výdeje moči a její alkalizace). Musí se monitorovat funkce ledvin denním měřením sérového kreatininu.

48 hodin po zahájení infuze methotrexátu by se měla změřit hladina reziduálního methotrexátu. Pokud je hladina reziduálního methotrexátu >0,5 µmol/l, je třeba upravit dávky kalcium-folinátu podle následující tabulky:

Zbytková hladina methotrexátu v krvi 48 hodin po zahájení podávání methotrexátu:	Další kalcium-folinát se podává každých 6 hodin po dobu 48 hodin nebo dokud hladina methotrexátu neklesne pod 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

V kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) v cytotoxické terapii

Používají se různé režimy a různá dávkování, z nichž žádné se zatím nejeví jako optimální.

Následující režimy byly použity u dospělých a starších osob při léčbě pokročilého nebo metastazujícího kolorektálního karcinomu a jsou zde uvedeny jako příklady. O použití těchto kombinací u dětí nejsou k dispozici žádné údaje:

Dvouměsíční režim: 200 mg/m² kalcium-folinátu intravenózní infuzí po dobu dvou hodin, následně 400 mg/m² bolus (injekční stříkačkou) 5-FU a 22hodinová infuze 5-FU (600 mg/m²) ve dvou po sobě dnech, každé 2 týdny v 1. a 2. den.

Týdenní režim: 20 mg/m² kalcium-folinátu bolusovou intravenózní injekcí nebo 200-500 mg/m² intravenózní infuzí během 2 hodin, následované 500 mg/m² 5-FU bolusovou intravenózní injekcí uprostřed nebo na konci infuze kalcium-folinátu.

Měsíční režim: Kalcium-folinát se podává v dávce 20 mg/m² bolusovou intravenózní injekcí nebo 200-500 mg/m² intravenózní infuzí během 2 hodin, následované 425 nebo 370 mg/m² 5-FU bolusovou intravenózní injekcí po dobu 5 po sobě jdoucích dnů.

Při kombinované léčbě s 5-fluoruracilem může být nutné upravit dávku 5-fluoruracilu a interval bez léčby v závislosti na stavu pacienta, klinické odpovědi a toxicitě limitující dávku. Snížení dávky kalcium-folinátu není nutné.

Rozhodnutí o počtu opakovaných cyklů je ponecháno na uvážení lékaře.

Antidotum pro antagonisty kyseliny listové: trimetrexát, trimethoprim a pyrimethamin:

Toxicita trimetrexátu:

- Prevence: Kalcium-folinát by se měl podávat každý den během léčby trimetrexátem a 72 hodin po poslední dávce trimetrexátu. Kalcium-folinát lze podávat buď intravenózně v dávce 20mg/m² po dobu 5 až 10 minut každých 6 hodin až do celkové denní dávky 80 mg/m² nebo perorálně ve čtyřech dávkách 20 mg/m² podávaných ve stejných časových intervalech. Denní dávky kalcium-folinátu by se měly upravovat v závislosti na hematologické toxicitě trimetrexátu.
- Předávkování (možné při dávkách trimetrexátu nad 90 mg/m² bez současného podávání kalcium-folinátu): po ukončení podávání trimetrexátu se podává kalcium-folinát 40 mg/m² intravenózně každých 6 hodin po dobu 3 dnů.

Toxicita trimethoprimu:

- Po ukončení podávání trimethoprimu podávejte 3-10 mg/den kalcium-folinátu, dokud se neobnoví normální krevní obraz.

Pyrimethamin:

- V případě vysokých dávek pyrimethaminu nebo dlouhodobé léčby nízkými dávkami by mělo být současně podáváno 5-50 mg/den kalcium-folinátu na základě výsledků periferního krevního obrazu.

Způsob podání

Pouze pro intravenózní a intramuskulární podání. V případě intravenózního podání by nemělo být podáno více než 160 mg kalcium-folinátu za minutu vzhledem k obsahu vápníku v roztoku. V případě intramuskulárního podání vezměte v úvahu objemové omezení tohoto způsobu podání.

Pokyny pro rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Perniciózní anémie nebo jiné megaloblastické anémie způsobené nedostatkem vitamínu B₁₂.

Použití kalcium-folinátu s methotrexátem nebo 5-fluoruracilem během těhotenství a kojení, viz bod 4.6 Těhotenství a kojení a souhrny údajů o přípravku léčivých přípravků obsahujících methotrexát a 5-fluoruracil.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Kalcium-folinát by měl být podáván pouze intramuskulárně nebo intravenózně a neměl by být podáván intratekálně. Při intratekálním podání kyseliny folinové po intratekálním předávkování methotrexátem došlo k úmrtí pacienta.

Obecné informace

Kalcium-folinát by měl být používán s methotrexátem nebo 5-fluoruracilem pouze pod přímým dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním protinádorových chemoterapeutik.

Léčba kalcium-folinátem může maskovat perniciózní anémii a jiné megaloblastické anémie způsobené nedostatkem vitamínu B₁₂.

Mnoho cytotoxických léčivých přípravků – přímých nebo nepřímých inhibitorů syntézy DNA vede k makrocytóze (hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, thioguanin). Takováto makrocytóza by se kyselinou folinovou neměla léčit.

U pacientů s epilepsií léčených fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem a sukcinimidy existuje zvýšené riziko výskytu záchvatů v důsledku snížení plazmatických koncentrací antiepileptik. Během podávání kalcium-folinátu a po jeho ukončení se doporučuje klinické sledování, případně monitorování plazmatických koncentrací a v případě potřeby úprava dávky antiepileptik (viz také bod 4.5. Interakce).

Kalcium-folinát / 5-fluoruracil

Kalcium-folinát může zvýšit riziko toxicity 5-fluoruracilu, zejména u starších a oslabených pacientů. Nejčastějšími projevy jsou leukopenie, mukozitida, stomatitida a/nebo průjem, které mohou být pro dávkování limitujícím faktorem. Při kombinaci kalcium-folinátu a 5-fluoruracilu by se v případě toxicity měla dávka 5-fluoruracilu snížit více než při použití samotného 5-fluoruracilu.

Kombinovaná léčba 5-fluoruracilem/ kalcium-folinátem by neměla být zahájena nebo udržována u pacientů s příznaky gastrointestinální toxicity, bez ohledu na jejich závažnost, dokud všechny tyto příznaky zcela nevymizí.

Protože průjem může být známkou gastrointestinální toxicity, pacienti s průjmem by měli být pečlivě sledováni až do úplného vymizení příznaků, protože může dojít k rychlému zhoršení klinického stavu vedoucímu až k úmrtí. Pokud se objeví průjem a/nebo stomatitida, doporučuje se snížit dávku 5-FU až do

úplného vymizení příznaků. K těmto toxicitám jsou náchylnější zejména starší pacienti a pacienti s sníženou fyzickou výkonností v důsledku svého onemocnění. Při léčbě těchto pacientů je proto třeba dbát zvláštní opatrnosti.

U starších pacientů a pacientů, kteří podstoupili předběžnou radioterapii, se doporučuje začít se sníženou dávkou 5-fluoruracilu.

Kalcium-folinát by se neměl mísit s 5-fluoruracilem ve stejné injekci nebo infuzi IV. U pacientů, kteří podstupují kombinovanou léčbu 5-fluoruracilem/ kalcium-folinátem, by se měla sledovat hladina vápníku a v případě nízké hladiny vápníku by měla být zajištěno doplnění (suplementace) vápníku.

Kalcium-folinát/ methotrexát

Konkrétní informace o snižování toxicity methotrexátu naleznete v příbalové informaci methotrexátu.

Kalcium-folinát nemá žádný vliv na nehematologickou toxicitu methotrexátu, jako je nefrotoxicita způsobená precipitací methotrexátu a/nebo metabolitů v ledvinách. U pacientů, u nichž dojde k časně eliminaci methotrexátu, existuje vyšší pravděpodobnost rozvoje reverzibilního selhání ledvin a všech toxicit spojených s methotrexátem (viz příbalová informace methotrexátu). Přítomnost již existující nebo methotrexátem indukované poruchy funkce ledvin je potenciálně spojena s opožděným vylučováním methotrexátu a může zvýšit potřebu vyšších dávek nebo delšího užívání kalcium-folinátu.

Je třeba se vyvarovat nadměrným dávkám kalcium-folinátu, protože v takovém případě by mohlo dojít k narušení rovnováhy protinádorové aktivity methotrexátu, zejména u nádorů CNS, kde se kalcium-folinát po opakované léčbě hromadí.

Rezistence na methotrexát v důsledku poruchy membránového transportu znamená též rezistenci na záchranu kyselinou folinovou, protože obě léčiva používají stejný transportní systém.

Náhodné předávkování antagonistou folátů, jako je methotrexát, je třeba považovat za stav vyžadující naléhavou lékařskou pomoc. Pokud dojde k prodlevě mezi podáním methotrexátu a ochrannou léčbou kalcium-folinátem, účinnost kalcium-folinátu proti toxicitě methotrexátu klesá.

Při pozorování laboratorních abnormalit nebo klinické toxicity je vždy třeba zvážit možnost, že pacient užívá jiné léky, které interagují s methotrexátem (např. léky, které mohou interferovat s eliminací methotrexátu nebo s vazbou na sérový albumin).

Upozornění týkající se pomocných látek

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok EFG.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg (1 mmol) sodíku v injekční lahvičce, a proto je považován v podstatě za "bez sodíku".

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok EFG.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,3 mg (2,7 mmol) sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 3,11 % maximální denní dávky doporučené WHO, a sice 2 g sodíku u dospělého člověka.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání kalcium-folinátu s antagonistou kyseliny listové (např. kotrimoxazol, pyrimethamin) může být účinnost antagonisty kyseliny listové snížena nebo zcela neutralizována.

Kalcium-folinát může snižovat účinek antiepileptik fenobarbitalu, primidonu, fenytoinu a sukcinimidů a může zvyšovat frekvenci záchvatů (může dojít ke snížení plazmatických hladin antikonvulziv indukujících enzymy, protože se zvyšuje jaterní metabolismus, pokud jsou foláty jedním z kofaktorů) (viz také body 4.4 a 4.8).

Bylo prokázáno, že současné podávání kalcium-folinátu s 5-fluoruracilem zvyšuje účinnost a toxicitu 5-fluoruracilu (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných a kojících žen nebyly provedeny žádné odpovídající a řádně kontrolované klinické studie. S kalcium-folinátem nebyly provedeny žádné formální studie reprodukční toxicity u zvířat. Nic nenasvědčuje tomu, že by kyselina listová vyvolávala škodlivé účinky, pokud je podávána během těhotenství. Během těhotenství by měl být methotrexát podáván pouze v jasně indikovaných případech, kdy musí být zvážen přínos léku pro matku oproti možným rizikům pro plod. Pokud je léčba methotrexátem nebo jinými antagonisty folátů během těhotenství nebo kojení nutná, neexistují žádná omezení pro použití kalcium-folinátu ke snížení toxicity nebo k potlačení účinků.

Užívání 5-fluoruracilu je během těhotenství a kojení kontraindikováno, proto je kombinované použití kalcium-folinátu s 5-fluoruracilem během těhotenství a kojení rovněž kontraindikováno.

Viz Souhrn údajů o přípravku pro léčivé přípravky obsahující methotrexát, jiné antagonisty folátů a 5-fluoruracil.

Kojení

Není známo, zda se kalcium-folinát vylučuje do mateřského mléka. Kalcium-folinát se může používat během laktace, pokud je to považováno za nezbytné dle terapeutických indikací.

Plodnost

Kalcium-folinát je meziproduktem v metabolismu kyseliny listové a v těle se vyskytuje přirozeně. Proto nebyly žádné předklinické studie reprodukční toxicity provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy o tom, že by užívání kalcium-folinátu ovlivňovalo schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí reakce jsou rozděleny do skupin podle jejich četnosti (velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $<1/10$; méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$; velmi vzácné: $<1/10\,000$) a podle orgánové a systémové klasifikace:

Pro obě terapeutické indikace:

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné ($<1/10\,000$): alergické reakce, včetně anafylaktoidních reakcí a kopřivky.

Psychiatrické poruchy:

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$): nespavost, neklid a deprese po vysokých dávkách.

Poruchy nervového systému:

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$): zvýšená frekvence záchvatů u epileptiků (viz také bod 4.5. Interakce).

Celkové poruchy a změny v místě podání:

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$): po podání injekčního roztoku kalcium-folinátu byla pozorována horečka.

Kombinovaná léčba s 5-fluoruracilem:

Bezpečnostní profil obecně závisí na použitém režimu 5-fluoruracilu, a to z důvodu zvýšené toxicity vyvolané 5-fluoruracilem.

Měsíční režim:

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté ($\geq 1/10$): zvracení a nevolnost.

Celkové poruchy a změny v místě podání: Velmi časté ($\geq 1/10$): slizniční toxicita (závažná).

Žádné zvýšení jiných toxicit vyvolaných 5-fluoruracilem (např. neurotoxicita).

Týdenní režim:

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté ($\geq 1/10$): průjem s narůstajícím stupněm toxicity a dehydratace, který vede k hospitalizaci za účelem léčby, i k možnému úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U pacientů, kteří dostali výrazně více kalcium-folinátu, než je doporučená dávka, nebyly hlášeny žádné následky. Nadměrné množství kalcium-folinátu však může anulovat chemoterapeutický účinek antagonistů kyseliny listové.

Pokud dojde k předávkování kombinací 5-fluoruracilu a kalcium-folinátu, je třeba postupovat podle pokynů pro předávkování 5-fluoruracilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby; ATC kód: V03AF03.

Kalcium-folinát je vápenatá sůl kyseliny 5-formyltetrahydrofolové. Je aktivním metabolitem kyseliny folinové a základním koenzymem syntézy nukleových kyselin při cytotoxické terapii.

Kalcium-folinát se často používá ke snížení toxicity a proti působení antagonistů folátu, jako je methotrexát. Kalcium-folinát a antagonisté folátu mají stejný membránový transportní systém a soutěží o transport do buněk, což stimuluje vyplavování antagonistů folátu. Chrání také buňky před účinky antagonistů folátu tím, že doplňuje vyčerpanou zásobu folátu. Kalcium-folinát slouží jako předem redukováný zdroj folátu H₄; může tedy obejít blokádu antagonisty folátu a poskytnout zdroj pro různé formy koenzymů kyseliny listové.

Kalcium-folinát se také často používá při biochemické modulaci fluoropyridinu (5-fluoruracilu) ke zvýšení jeho cytotoxické aktivity. 5-fluoruracil inhibuje thymidylátsyntázu (TS), klíčového enzymu podílejícího se na biosyntéze pyrimidinů, a kalcium-folinát zvyšuje inhibici TS tím, že zvyšuje intracelulární depozici folátu, čímž stabilizuje komplex 5FU-TS a zvyšuje jeho aktivitu.

V neposlední řadě lze intravenózní kalcium-folinát podávat k prevenci a léčbě nedostatku folátů, pokud jej nelze korigovat perorálním podáváním kyseliny listové. K tomu může dojít při celkové parenterální výživě a těžkých poruchách malabsorpce. Je také indikován k léčbě megaloblastických anémií způsobených nedostatkem kyseliny listové, pokud není perorální podání možné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání vodného roztoku je systémová dostupnost srovnatelná s intravenózním podáním. Je však dosaženo nižších maximálních plazmatických hladin (C_{max}).

Metabolismus

Kalcium-folinát je racemát, kde je forma L (L-5-formyl-tetrahydrofolát, L-5-formyl-THF) aktivním enantiomerem.

Hlavním metabolitem kyseliny folinové je kyselina 5-methyl-tetrahydrolistová (5-methyl-THF), která se tvoří především v játrech a střevní sliznici.

Distribuce

Distribuční objem kyseliny folinové není znám.

Maximální sérové hladiny mateřské látky (D/L-5-formyl-tetrahydrolistové kyseliny, kyseliny folinové) je dosaženo 10 minut po intravenózním podání.

AUC pro L-5-formyl-THF a 5-methyl-THF byla $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l a 129 ± 112 mg.min/l po dávce 25 mg. Neaktivní D-izomer se vyskytuje ve vyšší koncentraci než L-5-formyl-tetrahydrofolát.

Vylučování

Eliminační poločas je 32-35 minut pro aktivní L-formu a 352-485 minut pro neaktivní D-formu.

Celkový biologický poločas aktivních metabolitů je přibližně 6 hodin (po intravenózním a intramuskulárním podání).

80-90 % se vylučuje močí (neaktivní metabolity 5- a 10-formyl-tetrahydrofoláty) a 5-8 % stolicí.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Kromě údajů uvedených v jiných částech souhrnu údajů o přípravku nejsou k dispozici žádné předklinické údaje, které by byly relevantní pro klinickou bezpečnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Folinto cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok EFG

Chlorid sodný

Hydroxid sodný

Folinto cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok EFG

Chlorid sodný

Hydroxid sodný

Ampule přípravku Folinto cálcico Normon 50 mg obsahují vodu pro injekci

6.2 Inkompatibility

Byla pozorovány inkompatibility mezi injekčními formami kalcium-folinátu a injekčními formami droperidolu, fluoruracilu, foskarnetu a methotrexátu.

Droperidol

Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 5 mg/0,5 ml, okamžité vysrážení po přímém smíchání v injekční stříkačce po dobu 5 minut při 25°C a následné 8minutové centrifugaci.

Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 10 mg/0,5 ml, okamžité vysrážení poté co byly léky postupně injikovány do Y-spojky, pokud nedošlo k jejímu propláchnutí mezi jednotlivými injkcemi.

Fluoruracil

Kalcium-folinát by se neměl mísit ve stejné infuzi s 5-fluoruracilem, protože by mohlo dojít ke vzniku sraženiny. Ukázalo se, že směsi 50 mg/ml fluoruracilu s 20 mg/ml kalcium-folinátu, s nebo bez 5% roztoku glukózy ve vodě jsou nekompatibilní, pokud byly smíchány v různých poměrech a byly uloženy při teplotách 4°C, 23°C nebo 32°C v polyvinylchloridových obalech.

Foscarnet

24 mg/ml Foscarnetu s 20 mg/ml kalcium-folinátu: byla hlášena tvorba zakaleného žlutého roztoku.

Vzhledem k absenci studií kompatibility by se tento léčivý přípravek neměl míchat s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Pro rekonstituovaný roztok: 8 hodin při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2-8°C). Roztoky nepoužité v této lhůtě musí být zlikvidovány.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nevyžadují se žádné zvláštní podmínky skladování.

Podmínky uchovávání po rekonstituci rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: Každé balení obsahuje jednu injekční lahvičku s 50 mg kyseliny folinové (jako kalcium-folinát) a jednu ampuli rozpouštědla obsahující 5 ml vody pro injekci.

Sklo injekční lahvičky a ampulky je sklo typu I.

Klinické balení obsahující 25 injekčních lahviček a 25 ampulí s rozpouštědlem.

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok: Každé balení obsahuje jednu injekční lahvičku s 350 mg kyseliny folinové (jako kalcium-folinát).

Klinické balení obsahuje 25 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituujte 50 mg injekční lahvičku s 5 ml ampulí vody pro injekci a 350 mg injekční lahvičku s 17,5 ml vody pro injekci. Pro intravenózní infuzi může být kalcium-folinát před použitím naředěn 0,9 % roztokem chloridu sodného nebo 5 % roztokem glukózy. Před podáním by se měla provést vizuální kontrola kalcium-folinátu. Injekční roztok nebo infuze by měly být čirý, nažloutlý roztok. Pokud je zakalený nebo jsou pozorovány pevné částice, roztok by měl být postoupen k likvidaci. Injekční nebo infuzní roztok kalcium-folinátu je určen pouze k jednorázovému použití.

Likvidace nepoužitého léčivého přípravku a všech materiálů, které s ním přišly do styku, musí být provedena v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6–28760 Tres Cantos – Madrid (ŠPANĚLSKO)

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: 70341

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok: 70340

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Folinato cálcico Normon 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Datum první registrace: 19. ledna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 20. ledna 2014

Folinato cálcico Normon 350 mg prášek pro injekční roztok

Datum první registrace: 16. ledna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2021.

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Španělské agentury pro léčivé přípravky a zdravotnické produkty (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).