

SAŽETAK KARAKTERISTIKE LEKA

1. IME LEKA

Folinska kiselina Kalceks 10 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: kalcijum-folinat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 5 mL rastvora sadrži 50 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 10mL rastvora sadrži 100 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 20 mL rastvora sadrži 200 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 30 mL rastvora sadrži 300 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 50 mL rastvora sadrži 500 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).
Jedna bočica od 100 mL rastvora sadrži 1000 mg folinske kiseline (u obliku kalcijum- folinat, hidrata).

1 mL folinske kiseline ekvivalentno je 1,08 mg kalcijum-folinata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora sadrži 3,15 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videt odeljk 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Farmaceutski oblik i izgled leka odgovara odobrenom.

Rastvor za injekciju/infuziju

Bistar, žućkasti rastvor bez vidljivih čestica.

pH između 6,5 i 8,5

Osmolarnost 260-310 mOsmol/kg.

4. KINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Folinska kiselina Kalceks je indikovao:

-za smanjivanje toksičnosti i sprečavanje dejstva antagonista folinske kiseline kao što je metotreksat u citotoksičnoj terapiji i pri predoziranju kod odraslih i dece. U citotoksičnoj terapiji ova procedura je poznata kao “zaštitna terapija kalcijum folinatom”.

-u kombinaciji sa 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji.

4.2. Doziranje i način promena

Napomena: 1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10 mg folinske kiseline, u obliku kalcijum-folinat, hidrata. 1 mg folinske kiseline je ekvivalentno 1,08 mg kalcijum-folinata.

Doziranje

Zaštita kalcijum folinatom u terapiji metotreksatom

S obzirom da režim doziranja kalcijum-folinata zavisi u velikoj meri od doze i načina primene umerene ili visoke doze metotreksata, protokol primene metotreksata će određivati režim doziranja kalcijum-folinata u zaštitnoj terapiji. Zbog toga je najbolje da se doziranje i način primene kalcijum-folinata podešava prema protokolu primene umerene ili visoke doze metotreksata.

Sledeće smernice mogu poslužiti kao vodič za režim doziranja kod odraslih, starijih i dece:

Zaštitnu terapiju kalcijum-folinatom treba izvršiti parenteralnom primenom kod pacijenata sa sindromima malapsorpcije ili drugim gastrointestinalnim poremećajima, gde enteralna resorpcija nije obezbeđena. Doze iznad 25-50 mg treba davati parenteralno zbog pojave zasićenosti enteralne resorpcije kalcijum-folinata.

Zaštitna terapija kalcijum-folinatom je neophodna kada se metotreksat daje u dozama koje su veće od 500 mg/m² površine tela, dok pri dozama metotreksata od 100 mg - 500 mg/ m² površine tela ovu terapiju treba razmotriti.

Doziranje i trajanje zaštitne terapije kalcijum-folinatom prvenstveno zavise od načina primene i doze metotreksata, pojave simptoma toksičnosti, i individualnog kapaciteta za izlučivanje metotreksata. Po pravilu, prva doza kalcijum folinata je 15 mg (6-12 mg/m²) i treba je dati 12-24 sata (najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotreksata. Ista doza se daje na svakih 6 sati tokom perioda od 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, može se preći na terapiju oralnim oblicima. Međutim, u prisustvu gastrointestinalne toksičnosti, mučnine, ili povraćanja, kalcijum-folinat treba primeniti parenteralno.

Uz primenu kalcijum-folinata, mere koje obezbeđuju brzo izlučivanje metotreksata (održavanje brzog izlučivanja urina i alkalizacije urina) su osnovni deo zaštitne terapije kalcijum folinatom. Bubrežnu funkciju treba pratiti svakodnevnom merenjem kreatinina u serumu.

Četrdeset osam sati nakon početka infuzije metotreksata, treba izmeriti rezidualnu koncentraciju metotreksata. Ukoliko je rezidualna koncentracija metotreksata >0,5 mikromol/L, doze kalcijum-folinata treba prilagoditi prema sledećoj tabeli:

Rezidualna koncentracija metotreksata u krvi 48 sati nakon početka primene metotreksata:	Dodatne količine kalcijum-folinata koje treba primeniti na svakih 6 sati u toku 48 sati ili dok koncentracije metotreksata ne budu niže od 0,05 mikromol/L:
> 0.5 mikromol/L	15 mg/m ²
> 1.0 mikromol/L	100 mg/m ²
> 2.0 mikromol/L	200 mg/m ²

Kod nekih pacijenata se može primetiti odložena ekskrecija metotreksata. Ovo može biti uzrokovano akumulacijom u trećem prostoru (kao što se vidi kod ascitesa ili pleuralnog izliva, na primer), bubrežnom insuficijencijom ili neadekvatnom hidratacijom (videti odeljak 4.4). U takvim okolnostima mogu biti indikovane veće doze kalcijum-folinata i/ili produžena primena.

U kombinaciji sa 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji

Koriste se različiti režimi i različita doziranja, pri čemu se nijedan način doziranja nije pokazao kao optimalan.

Sledeći režimi se koriste kod odraslih i starijih u terapiji uznapredovalih ili metastatskih kolorektalnih karcinoma i navedeni su kao primer. Nema podataka o primeni ove kombinacije kod dece. Potrebno je posebnu pažnju posvetiti lečenju starijih ili pacijenata lošeg fizičkog stanja s obzirom na to da ti pacijenti imaju povećan rizik od teške toksičnosti do koje ova terapija može dovesti.

Režim dva puta mesečno: 200 mg/m² kalcijum-folinata intravenskom infuzijom tokom 2 sata, praćeno bolusom od 400 mg/m² 5-fluorouracila i 22-satnom infuzijom 5-fluorouracila (600 mg/m²) tokom 2 uzastopna dana, prvog i drugog dana na svake dve nedelje.

Nedeljni režim: 20 mg/m² kalcijum-folinata bolus intravenskom injekcijom ili 200 do 500 mg/m² kao intravenska infuzija tokom perioda od 2 sata plus 500 mg/m² 5-fluorouracila kao intravenska bolus injekcija u sredini ili na kraju infuzije kalcijum-folinata.

Mesečni režim: 20 mg/m² kalcijum folinata bolus intravenskom injekcijom ili 200 do 500 mg/m² kao intravenska infuzija tokom perioda od 2 sata, nakon čega odmah sledi 425 ili 370 mg/m² 5-fluorouracila kao intravenska bolus injekcija tokom 5 uzastopnih dana.

Za kombinovanu terapiju sa 5-fluorouracilom, može biti neophodna modifikacija doziranja 5-fluorouracila i intervala bez terapije zavisno od stanja pacijenta, kliničkog odgovora i toksičnosti koja ograničava dozu, kao što je navedeno u Sažetku karakteristika leka za 5-fluorouracil.

Ne zahteva se smanjenje doze kalcijum-folinata.

Broj ponavljanih ciklusa zavisi od odluke lekara koji vodi terapiju.

Antidot za antagoniste folinske kiseline: trimetreksat, trimetoprim i pirimetamin

Toksičnost trimetreksata:

- Prevencija: Kalcijum-folinat treba primenjivati svakog dana tokom terapije trimetreksatom i 72 sata nakon poslednje doze trimetreksata. Kalcijum-folinat se može primenjivati ili intravenskim putem u dozi od 20 mg/m² tokom 5 do 10 minuta svakih 6 sati do ukupne dnevne doze od 80 mg/m², ili oralnim putem sa 4 doze od 20 mg/m² primenjene u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijum-folinata treba prilagoditi zavisno od hematološke toksičnosti trimetreksata.

- Predoziranje (verovatno se pojavljuje pri dozama trimetreksata većim od 90 mg/m² bez istovremene primene kalcijum-folinata): nakon prestanka davanja trimetreksata, treba primeniti kalcijum-folinat 40 mg/m² intravenski svakih 6 sati tokom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prestanka davanja trimetoprima, kalcijum-folinat se primenjuje u dozi od 3-10 mg/dan dok se parametri krvne slike ne vrate na referentnu vrednost.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučaju primene visokih doza pirimetamina ili produžene terapije niskim dozama, treba istovremeno davati 5 - 50 mg/danu kalcijum-folinata, zavisno od broja krvnih ćelija u perifernoj krvi

Način primene:

Samo za intravensku i intramuskularnu primenu.

U slučaju intravenske primene, ne treba se injektirati više od 160 mg kalcijum-folinata u minuti zbog sadržaja kalcijuma u rastvoru.

Za intravensku infuziju, kalcijum folinat može biti razblažen 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze pre primene.

Za uputstvo o razblaženju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Kalcijum-folinat se ne sme injektovati intratekalno (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Perniciozna anemija i druge anemije koje su posledica deficijencije vitamina B12.

U vezi upotrebe kalcijum-folinata sa metotreksatom ili 5-fluorouracilom u toku trudnoće i dojenja i sve dodatne kontraindikacije u vezi sa ovim proizvodima videti odeljak 4.6, kao i Sažetke karakteristika lekova (SmPC) koji sadrže metotreksat i 5-fluorouracil.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kalcijum-folinat se sme davati samo kao intramuskularna ili intravenska injekcija i ne sme se primenjivati intratekalno.

Prijavljen je slučaj smrti pacijenta kada je folinska kiselina primenjena intratekalno nakon intratekalnog predoziranja metotreksatom.

Opšte:

Kalcijum-folinat treba koristiti sa metotreksatom ili 5-fluorouracilom samo pod direktnim nadzorom kliničara sa iskustvom u upotrebi hemioterapijskih lekova.

Terapija kalcijum-folinatom može da zamaskira pernicioznu anemiju ili druge anemije koje su posledice deficijencije vitamina B12.

Mnogi citotoksični lekovi (direktni ili indirektni inhibitori sinteze DNK kao što su hidroksikarbamid, citarabin, mekaptourin, tioguanin) dovode do makrocitoze. Takvu makrocitozu ne treba lečiti folinskom kiselinom.

Kod pacijenata sa epilepsijom koji se leče fenobarbitonom, fenitoinom, pirimidonom i suksinimidima, postoji rizik povećane učestalosti konvulzija usled pada koncentracije antiepileptika u plazmi.

Preporučuje se kliničko praćenje, po mogućstvu kontrola koncentracija u plazmi, i ako je neophodno, prilagođavanje doze antiepileptika u toku primene kalcijum-folinata i posle prestanka terapije (videti takođe odeljak 4.5)

Kalcijum-folinat / 5-fluorouracil

Kalcijum-folinat može da poveća rizik od toksičnih efekata 5-fluorouracila, posebno kod starijih i pacijenata veoma lošeg fizičkog stanja. Najčešće manifestacije su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili dijareja koji mogu ograničiti dozu. Kada se kalcijum-folinat i 5-fluorouracil koriste u kombinaciji, u slučaju pojave toksičnosti, doza 5-fluorouracila mora se redukovati u većoj meri nego u slučajevima pojave toksičnosti kada se 5-fluorouracil primenjuje sam.

Kombinovanu terapiju 5-fluorouracil/kalcijum-folinat ne treba ni započinjati ni održavati kod pacijenata sa simptomima gastrointestinalne toksičnosti, bez obzira na njihovu težinu, sve dok se svi ti simptomi potpuno ne povuku.

Pošto dijareja može biti znak gastrointestinalne toksičnosti, pacijenti sa dijarejom moraju se pažljivo kontrolisati sve dok simptomi potpuno ne nestanu, jer inače može doći do brzog kliničkog pogoršanja koje može završiti smrtnim ishodom.

Ako se jave dijareja i/ili stomatitis, savetuje se da se redukuje doza 5-fluorouracil sve dok simptomi potpuno ne nestanu. Toksičnosti su posebno sklони stariji pacijenti i pacijenti čije je fizičko stanje loše zbog bolesti.

Zbog toga je lečenju ovih pacijenata potrebno pristupiti veoma oprezno.

Kod starijih pacijenata i pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti radioterapiji, preporučuje se da se u početku koriste redukovane doze 5-fluorouracila.

Kalcijum-folinat se ne sme mešati sa 5-fluorouracilom u istoj infuziji ili intravenskoj injekciji.

Koncentraciju kalcijuma potrebno je kontrolisati kod pacijenata koji dobijaju kombinaciju 5-fluorouracil/kalcijum-folinat, a nadoknada kalcijuma vrši se pod uslovom da je koncentracija kalcijuma niska.

Kalcijum-folinat/metotreksat

Za specifične detalje o smanjenju toksičnosti metotreksata pogledati Sažetak karakteristika leka za metotreksat.

Kalcijum-folinat ne deluje na ne-hematološke toksične efekte metotreksata, kao što je nefrotoksičnost koja je rezultat precipitacije metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubregu. Pacijenti kod kojih dođe do odložene rane eliminacije metotreksata skloni su pojavi reverzibilne bubrežne insuficijencije i drugih vrsta toksičnih efekata koje izaziva metotreksat (videti Sažetak karakteristika leka za metotreksat). Prethodno postojanje bubrežne insuficijencije ili bubrežne insuficijencije izazavane metotreksatom je verovatan uzrok usporenog izlučivanja metotreksata i može povećati potrebu bilo za većim dozama ili dugotrajnijom upotrebom kalcijum-folinata.

Moraju se izbeći velike doze kalcijum-folinata jer one mogu da poremete antitumorsku aktivnost metotreksata, posebno kod tumora CNS-a gde se kalcijum-folinat akumulira posle ponovljenih ciklusa terapije.

Rezistencija na metotreksat kao rezultat smanjenog membranskog transporta ukazuje takođe i na rezistenciju na folinsku kiselinu, jer oba leka dele isti transportni sistem.

Slučajno predoziranje antagonistima folinata, kao što je metotreksat, treba lečiti kao urgentno stanje. Kako se povećava vremenski interval između primene metotreksata i terapije sa kalcijum-folinatom, tako se efikasnost kalcijum-folinata u suzbijanju toksičnosti smanjuje.

Laboratorijski testovi

Kada se zapaze laboratorijske vrednosti koje odstupaju od referentnih ili znaci kliničke toksičnosti, treba uvek imati na umu mogućnost da pacijent uzima i druge lekove koji stupaju u interakciju sa metotreksatom (npr. lekove koji utiču na eliminaciju metotreksata ili na njegovo vezivanje za serumski albumin).

U nastavku su dati opšti saveti za praćenje pacijenata; međutim specifične preporuke za praćenje mogu se razlikovati u zavisnosti od lokalne medicinske prakse.

Kalcijum folinat/ 5-fluorouracil

Kompletna krvna slika (KKS) sa diferencijalnim merenjem i trombocitima: pre svake terapije, nedeljno tokom prva dva kursa i u vreme najniže očekivane koncentracije belih krvnih zrnaca u svim kursevima nakon toga.

Elektroliti i testovi funkcije jetre: pre svake terapije za prva tri kursa i pre svakog drugog kursa nakon toga.

Kalcijum folinat/metotreksat

Koncentracije kreatinina u serumu i metotreksata u serumu: najmanje jednom dnevno.

pH urina: u slučajevima predoziranja metotreksatom ili odloženog izlučivanja, pratiti po potrebi, da bi se osiguralo održavanje pH od 7.0.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 3,15 mg natrijuma po mL rastvora, ekvivalentno 0,16% Svetska zdravstvena organizacija je preporučila maksimalno dnevno uzimanje 2 mg natrijuma kod odraslih.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcije

Kada se kalcijum-folinat daje u kombinaciji sa antagonistima folinske kiseline (npr. kotrimoksazol, pirimetamin i drugim antibioticima sa antifolinskim efektima, metotreksat) efikasnost antagonista folinske kiseline može biti smanjena ili sasvim neutralisana.

Kalcijum-folinat može umanjiti efekat antiepileptika: fenobarbitala, primidona, fenitoina i suksinimida, te tako može povećati učestalost konvulzija (koncentracije antikonvulzivnih lekova u plazmi, za koje je poznato da indukuju enzime jetre, mogu biti smanjene, usled ubrzanog metabolizma u jetri, pošto su folati jedan od kofaktora) (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Istovremena primena kalcijum-folinata i 5-fluorouracila dovodi do izmena u delovanju efikasnosti i toksičnosti 5-fluorouracila (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

Istovremena primena hloramfenikola i folne kiseline kod pacijenata sa nedostatkom folata može dovesti do antagonizma hematopoetskog odgovora na folnu kiselinu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane kliničke studije kod trudnica i dojilja. Nisu sprovedene ni zvanične studije reproduktivne toksičnosti kalcijum-folinata kod životinja (videti odeljak 5.3). Međutim, ne postoje indikacije koje ukazuju da folinska kiselina izaziva štetne efekte ako se primenjuje u toku trudnoće. U toku trudnoće, 5-fluorouracil i metotreksat se primenjuju isključivo prema striktnim indikacijama, pri čemu se procenjuje korisno dejstvo leka za majku u odnosu na mogući rizik za fetus. Ukoliko se terapija metotreksatom ili drugim antagonistima folinske kiseline primenjuje uprkos trudnoći i dojenju, ne postoje ograničenja za upotrebu kalcijum-folinata u cilju smanjenja toksičnosti ili suzbijanja efekata.

Upotreba 5-fluorouracila je generalno kontraindikovana kako u toku trudnoće tako i u toku dojenja: ovo se takođe odnosi na kombinaciju kalcijum-folinata sa 5-fluorouracilom.

Molimo da pogledate Sažetke karakteristika leka za metotreksat, 5- fluorouracil i druge antagoniste folinske kiseline.

Dojenje

Nije poznato da li se kalcijum-folinat izlučuje u majčino mleko. Kalcijum-folinat se može koristiti tokom dojenja samo ukoliko se smatra neophodnim u skladu sa terapijskim indikacijama.

Plodnost

Kalcijum-folinat je je sporedni proizvod u metabolizmu folinske kiseline i normalno se pojavljuje u organizmu. Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema dokaza da kalcijum folinat utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanjima mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost je definisana sledećim konvencijama:

veoma često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

veoma retko ($< 1/10000$);

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Monoterapija:

Klasa sistema organa	Povremeno	Retko	Veoma retko	Učestalost nije poznata
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost, Anafilaktoidna reakcija, Anafilaktička reakcija	Anafilaktički šok

Psihijatrijski poremećaji		Insomnija, Uznemirenost i Depresija ^a		
Gastrointestinalni poremećaji		Gastrointestinalni poremećaji ^a		
Poremećaji nervnog sistema		Epileptični napad ^b		Sinkopa
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>			Urtikarija	
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>	Groznicac ^c			
a: Nakon visokih doza b: Povećanje učestalosti napada kod epileptičara (videti odeljak 4.5) c: Uočeno je nakon primene kalcijum-folinata kao rastvor za injekcije				

Kombinovana terapija samo sa 5-fluorouracilom:

Generalno, bezbednosni profil zavisi od primenjenog režima 5-fluorouracila zbog povećane toksičnosti izazvane 5-fluorouracilom. Dodatni neželjeni efekti kada se koristi u kombinaciji sa 5-fluorouracilom su prikazani u tabeli ispod.

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Učestalost nije poznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Insuficijencija koštane srži ^m , Leukopenija, Neutropenija, Trombocitopenija, Anemija		
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje i mučnina ⁿ . Dijareja i Dehidratacija ^o Stomatitis		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperamonemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Palmo-plantarna eritrodizesteziya ^p	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Mukozitis ^m , heilitis		
--	--------------------------------------	--	--

m: uključujući smrtno slučajeve

n: mesečni režim: bez povećanja drugih toksičnosti izazvanih 5-fluorouracilom (npr. neurotoksičnost)

o: nedeljni režim: sa višim stepenom toksičnosti i dehidracije, uzrokujući prijem u bolnicu zbog lečenja, pa čak i smrt

p: sindrom šaka-noga

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu opisane posledice kod pacijenata koji su primili značajno više doze kalcijum-folinata od preporučenih doza. Međutim, izuzetno velike količine kalcijum-folinata mogu da poništiti efekte hemioterapije antagonistima folinske kiseline.

U slučaju predoziranja kombinacijom 5-fluorouracila i kalcijum-folinata, postupite po uputstvima za slučaj predoziranja 5-fluorouracilom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za detoksikaciju u terapiji antineoplasticima

ATC šifra: V03AF03

Mehanizam dejstva

Kalcijum-folinat je kalcijumova so 5-formil-tetrahidrofolinske kiseline. Ona je aktivan metabolit folinske kiseline i neophodan koenzim za sintezu nukleinske kiseline u citotoksičnoj terapiji.

Kalcijum-folinat se često koristi za smanjenje toksičnosti i suzbijanje delovanja antagonista folinske kiseline, kao što je metotreksat. Kalcijum-folinat i antagonisti folinske kiseline dele isti nosač membranskog transporta i kompetitivno se transportuju u ćeliju stimulišući izbacivanje antagonista folinske kiseline. Kalcijum-folinat takođe štiti ćeliju od dejstva antagonista folinske kiseline nadoknađujući redukovani depo folata.

Kalcijum-folinat služi kao preredukovani izvor H4 folata; on dakle, može da premosti blokadu antagonista folinske kiseline i predstavlja izvor raznih oblika koenzima koji potiču od folinske kiseline.

Kalcijum-folinat se često koristi u biohemijskoj modulaciji fluoropiridina (5-fluorouracila) da bi promenio njegovo citotoksično delovanje. 5-fluorouracil inhibira timidilat sintazu (TS), ključni enzim u biosintezi pirimidina, a kalcijum-folinat pojačava inhibiciju TS tako što povećava intracelularni depo folata, čime se stabilizuje kompleks 5-fluorouracil-TS i povećava njegova aktivnost.

Konačno, kalcijum - folinat se može primenjivati intravenski u preventivnoj terapiji deficijencije folata kada se ista ne može korigovati primenom folinske kiseline oralnim putem. Ovo se može desiti u toku totalne parenteralne ishrane i teške malapsorpcije. Takođe je indikovano za terapiju megaloblastne anemije usled deficijencije folinske kiseline, kada oralna primena nije izvodljiva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intramuskularne primene vodenog rastvora, sistemska raspoloživost odgovara raspoloživosti pri intravenskoj primeni. Međutim, postižu se niže maksimalne vrednosti plazma koncentracije (C_{max}).

Distribucija

Volumen distribucije folinske kiseline nije poznat.

Maksimalna inicijalna koncentracija leka (D/L –formil-tetrahidrofolna kiselina, folinska kiselina) u serumu postiže se 10 minuta posle intravenske primene.

AUC za L-5-formil-THF bio je $28,4 \pm 3,5$ mg.min/L, a za 5-metil-THF 129 ± 11 mg.min/L posle doze od 25 mg. Neaktivni D-izomer prisutan je u većim koncentracijama nego L-5-formil-tetrahidrofolat.

Biotransformacija

Kalcijum-folinat je racemat čiji je L-oblik (L-formil-tetrahidrofolat, L5-formil-THF) aktivni enantiomer. Glavni proizvod metabolizma folinske kiseline je 5-metil-tetrahidrofolna kiselina (5-metil-THF) koji se uglavnom stvara u jetri i intestinalnoj mukozi.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije je 32-35 minuta za aktivni L-oblik i 352-485 minuta za neaktivni D-oblik.

Ukupno poluvreme eliminacije aktivnih metabolita iznosi oko 6 časova (posle intravenske i intramuskularne injekcije).

Izlučivanje: 80-90% urinom (5- i 10-formil-tetrahidrofolati kao neaktivni metaboliti), 5-8% fecesom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje pretklinički podaci koji se smatraju relevantnim za kliničku bezbednost, osim podataka uključenih u druge delove ovog Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lista pomoćnih supstanci odgovara odobrenom sastavu leka.

Natrijum-hlorid,

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH),

Voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnost

Opisana je inkompatibilnost između injektibilnih oblika kalcijum-folinata i injektibilnih oblika droperidola, 5-fluorouracila, foskarneta i metotreksata.

Droperidol

1. Droperidol u dozi 1,25 mg/0,5 mL sa kalcijum-folinatom u dozi 5 mg/0,5 mL, odmah precipitira nakon direktnog mešanja u špricu u toku 5 minuta na temperaturi od 25°C i centrifugiranja 8 minuta.

2. Droperidol u dozi 2,5 mg/0,5 mL sa kalcijum-folinatom u dozi 10 mg/0,5 mL, odmah precipitira kada se ubrizgava sekvencijalno u Y-set za infuziju bez ispiranja seta između injekcija.

Fluorouracil

Generalno, kalcijum-folinat se ne sme mešati u istoj infuziji sa fluorouracilom jer može doći do stvaranja precipitata. Pokazano je da dolazi do inkompatibilije prilikom mešanja fluorouracila 50 mg/mL sa kalcijum-folinatom 20 mg/mL, sa ili bez dodatka 5%-nog vodenog rastvora dekstroze kada se mešaju u različitim odnosima i kada se čuva na temperaturi od 4°C, 23°C ili 32°C u kontejnerima od polivinilhlorida.

Foskarnet

Prijavljeno je da kada se foskarnet 24 mg/mL meša sa kalcijum-folinatom 20 mg/mL, dolazi do stvaranja zamućenog žutog rastvora

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima sem onih navđenih u delu 6.6

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost je dokazana tokom 4 dana na 25 °C (zaštićeno od svetlosti) i na 2 do 8 °C nakon razblaživanja rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju za koncentracije 0,12 mg/mL i 6,8 mg/mL.

Hemijska i fizička stabilnost je dokazana tokom 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C nakon razblaživanja rastvorom glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju za koncentracije 0,12 mg/mL i 6,8 mg/mL.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi proizvod treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja dece.

Čuvati u frižideru (2°C-8°C) u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja<i> posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka</i>

Unutrašnje pakovanje su bočice od providnog stakla (ISO veličine 6R, 10R, 20R, 30R, 50R i 100R) sa 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml ili 100 ml rastvora, zatvorene čepovima od bromobutil gume i zapečaćene aluminijumskim *flip-off* kapičama. Spoljnje pakovanje su složive kartonske kutije sa po 10 bočica i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Za jednokratnu upotrebu

Pre primene, kalcijum-folinat treba vizuelno pregledati.

Ako se uoči zamućenost ili pojava čestica rastvor treba odbaciti.

Koristiti samo bistar rastvor.

Razblaživanje za infuziju

Da biste primenili dozu za datog pacijenta, aseptički povucite odgovarajuću količinu Folinske kiseline Kalceks 10 mg/mL rastvora za injekciju/infuziju iz bočice, a zatim je razblažite bilo kojim od kompatibilnih rastvora navedenih u nastavku.

Za uslove skladištenja i rok trajanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

Za intravensku infuziju može se razblažiti sa:

- rastvor natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije;
- rastvor glukoze 50 mg/ml (5%) za injekcije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba odložiti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO
Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju, 10 x 5mL (10mg/mL): 000461672 2023
Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju, 10x10mL (10mg/mL): 000461676 2023
Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju 10x20mL (10mg/mL): 000461680 2023
Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju 10x30mL (10mg/mL): 000461684 2023
Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju 10x50mL (10mg/mL): 000461687 2023
Folinska kiselina Kalceks, rastvor za infekciju/infuziju 10x100mL (10mg/mL): 000461691 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar,2025.