SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kalcijev folinat Sandoz 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg folinatne kiseline u obliku kalcijevog folinat hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaki ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, žućkasta otopina, gotovo bez zamućenja i stranih čestica, pH vrijednosti od 7.0 – 8.6 i osmolarnosti 275 mOsm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kalcijev folinat je indiciran:

- za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folatne kiseline, kao što je metotreksat kod citotoksične terapije i kod predoziranja u odraslih i djece. Ovaj postupak u terapiji citotoksičnim lijekovima poznat je kao "pomoć s kalcijevim folinatom " (engl. *Calcium folinat Rescue*).

- u kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pomoć s kalcijevim folinatom u terapiji metotreksatom:
Za doziranje i način primjene kalcijeva folinata pratite protokol primijenjenih srednjih ili visokih doza metotreksata. Protokol metotreksata odrediti će režim doziranja i kod primjene postupka pomoći s kalcijevim folinatom budući da on znatno ovisi o doziranju i načinu primjene srednje ili visoke doze metotreksata..

Sljedeće smjernice mogu poslužiti kao primjer režima koji se koristi u odraslih i starijih osoba, te djece:
Pomoć s kalcijevim folinatom primjenjuje se parenteralno u bolesnika sa sindromima malapsorpcije ili drugim poremećajima probavnog sustava gdje nije osigurana crijevna apsorpcija. Doze iznad 25 do 50 mg se moraju davati parenteralno zbog mogućnosti zasićenja apsorpcije kalcijevog folinata u crijevima.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Primjena pomoći s kalcijevim folinatom je potrebna kada se metotreksat daje u dozama većim od 500 mg/m^2 površine tijela, a potrebno ju je razmotriti i u slučaju primjene doza od 100 mg - 500 mg/m^2 površine tijela.

Doziranje i trajanje primjene kalcijevog folinata ovisi prvenstveno o vrsti i dozi terapije metotreksatom, pojavi znakova toksičnosti, te individualnoj sposobnosti izlučivanja metotreksata. U pravilu, početna doza kalcijevog folinata je 15 mg (6-12 mg/m^2) i daje se 12-24 sata (tijekom najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotreksata. Ista se doza daje svakih 6 sati kroz period od slijedeća 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, liječenje se može nastaviti peroralnim oblikom lijeka.

Osim primjene kalcijevog folinata, sastavni dio liječenja pomoći s kalcijevim folinatom su mjere koje osiguravaju brzo izlučivanje metotreksata (održavanje povećanog izlučivanja mokraće i alkalinizacija mokraće). Mora se pratiti funkciju bubrega svakodnevnim mjerenjem razina kreatinina u serumu.

Nakon 48 sati od početka davanja infuzije metotreksata, mora se utvrditi razinu ostatnog metotreksata u krvi. Ukoliko je razina ostatnog metotreksata > 0,5 μmol/L, dozu kalcijevog folinata se mora prilagoditi prema sljedećoj tablici:

Razina ostatnog metotreksata u krvi 48 sati nakon početka primjene metotreksata	**Dodatna doza kalcijevog folinata koja se primjenjuje svakih 6 sati kroz 48 sati ili dok**se razine metotreksata ne spuste ispod 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

U kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji:
Primjenjuju se različiti režimi i različite doze, iako nije dokazano da je neka doza ili režim optimalan. Sljedeći režimi primjenjivani su u odraslih i starijih osoba u liječenju uznapredovalog ili metastatskog raka debelog crijeva i rektuma te su prikazani kao primjer. Nema podataka o primjeni kalcijevog folinata u kombinaciji s 5-fluorouracilom u djece:

Dvomjesečni režim:
Kalcijev folinat 200 mg/m^2 intravenskom infuzijom tijekom 2 sata, nakon toga intravenski bolus 400 mg/m^2 5-fluorouracila i 22-satna intravenska infuzija 5-fluorouracila (600 mg/m^2) tijekom 2 uzastopna dana, svaka 2 tjedna 1. i 2. dana.

Tjedni režim:
Kalcijev folinat intravenski bolus od 20 mg/m^2 ili 200 do 500 mg/m^2 kao intravenska infuzija tijekom perioda od 2 sata sa 500 mg/m^2 5-fluorouracila kao intravenski bolus u sredini ili na kraju infuzije kalcijevog folinata.

Mjesečni režim:
Kalcijev folinat intravenski bolus od 20 mg/m^2 ili 200 do 500 mg/m^2 kao intravenska infuzija tijekom perioda od 2 sata i odmah nakon toga 425 ili 370 mg/m^2 5-fluorouracila kao intravenski bolus tijekom pet uzastopnih dana.

Kod kombinirane primjene kalcijevog folinata s 5-fluorouracilom, prilagodbe doze 5-fluorouracila i intervala bez liječenja mogu biti potrebne ovisno o stanju bolesnika, kliničkom odgovoru i o toksičnosti koja ograničava dozu, kao što je navedeno u podacima o lijeku 5-fluorouracil. Nije potrebno smanjenje doze kalcijevog folinata.

O broju ponavljanih ciklusa koji će se primjenjivati odlučuje liječnik koji propisuje terapiju.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Antidot antagonistima folatne kiseline trimetreksatu, trimetoprimu i pirimetaminu:

Toksičnost trimetreksata:

- Prevencija: Kalcijev folinat se mora primjenjivati svaki dan tijekom liječenja s trimetreksatom te tijekom 72 sata nakon primjene posljednje doze trimetreksata. Kalcijev folinat se može davati ili intravenskim putem u dozi od 20 mg/m^2 kroz 5 do 10 minuta svakih 6 sati do postizanja ukupne dnevne doze od 80 mg/m^2, ili peroralno podijeljeno u četiri doze od 20 mg/m^2 dnevno koje se primjenjuju u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijevog folinata moraju se prilagoditi ovisno o hematološkoj toksičnosti trimetreksata.
- Predoziranje (vjerojatnost pojave pri dozama trimetreksata iznad 90 mg/m^2 bez istodobne primjene kalcijevog folinata): nakon prekida primjene trimetreksata, kalcijev folinat u dozi od 40 mg/m^2 daje se intravenski svakih 6 sati tijekom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prekida primjene trimetoprima, dnevno se daje 3-10 mg kalcijevog folinata dok se ne postigne normalan broj krvnih stanica.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučajevima kada se liječi velikim dozama pirimetamina ili dugotrajno malim dozama, mora se istodobno primjenjivati kalcijev folinat u dozi od 5 do 50 mg/dan, na temelju rezultata pretrage periferne krvi.

Način primjene

Kalcijev folinat smije se primjenjivati samo u obliku intramuskularne ili intravenske injekcije i ne smije se primjenjivati intratekalno.

U slučaju intravenske primjene, ne smije se injicirati više od 160 mg kalcijevog folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini.

Za intravensku infuziju, kalcijev folinat se prije primjene može razrijediti s 0,9% otopinom natrijeva klorida ili 5% otopinom glukoze. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kalcijev folinat, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Perniciozna anemija ili druge vrste anemija zbog nedostatka vitamina B_{12}.

Za podatke o primjeni kalcijevog folinata s metotreksatom ili 5-fluorouracilom tijekom trudnoće i dojenja, vidjeti dio 4.6. i sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat i 5-fluorouracil.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kalcijev folinat smije se primjenjivati samo u obliku intramuskularne ili intravenske injekcije i ne smije se primjenjivati intratekalno.

Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon intratekalne primjene folinatne kiseline, nakon prethodnog intratekalnog predoziranja metotreksatom.

Općenito:

Kalcijev folinat u kombinaciji s metotreksatom ili 5-fluorouracilom smije se davati samo pod izravnim nadzorom specijaliziranog liječnika s iskustvom u primjeni lijekova za kemoterapiju.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Liječenje kalcijevim folinatom može prikriti znakove perniciozne anemije ili drugih anemija izazvanih nedostatkom vitamina B_{12}.Brojni citotoksični lijekovi (posredni ili neposredni inhibitori sinteze DNK kao što su hidroksikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin) dovode do makrocitoze. Takva se makrocitoza ne smije liječiti folinatnom kiselinom.

U bolesnika s epilepsijom koji se liječe fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom i sukcinimidima postoji opasnost od povećane učestalosti napadaja zbog smanjenja koncentracija antiepileptičkih lijekova u plazmi. Preporučuje se kliničko praćenje, eventualno mjerenje koncentracija u plazmi i, ako je potrebno, prilagodba doze lijeka protiv epilepsije tijekom i nakon prekida primjene kalcijevog folinata (vidjeti dio 4.5).

Kalcijev folinat / 5-fluorouracil
Kalcijev folinat može povećati rizik od toksičnosti 5-fluorouracila, osobito u starijih ili slabih bolesnika. Najčešće pojave koje mogu zahtijevati smanjenje doze su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili proljev. U slučajevima toksičnosti kada se kalcijev folinat i 5-fluorouracil koriste u kombinaciji, mora se još više smanjiti dozu 5- fluorouracila, nego kada se primjenjuje samo 5-fluorouracil.
Kombinirano liječenje s 5-fluorouracilom i kalcijevim folinatom ne smije se niti započeti niti održavati u bolesnika sa simptomima toksičnosti probavnog sustava, bez obzira na težinu toksičnosti, sve dok svi ti simptomi potpuno ne nestanu.

Budući da proljev može biti znak toksičnosti probavnog sustava, bolesnici s proljevom moraju se pažljivo nadzirati sve dok simptomi potpuno ne nestanu, jer može doći do brzog kliničkog pogoršanja koje dovodi do smrti. U slučaju pojave proljeva i/ili stomatitisa, preporučuje se smanjiti dozu 5-FU sve dok simptomi potpuno ne nestanu. Stariji bolesnici i oni koji su lošeg općeg stanja zbog bolesti osobito su pod povećanim rizikom od nastupa tih toksičnih stanja. Stoga se mora posvetiti posebnu pozornost liječenju tih bolesnika.

U starijih bolesnika i bolesnika koji su prethodno primili terapiju zračenjem, preporučuje se započeti liječenje nižom dozom 5-fluorouracila.

Kalcijev folinat se ne smije miješati s 5-fluorouracilom u istoj intravenskoj injekciji ili infuziji. Za više informacija, vidjeti dio 6.2.

Moraju se nadzirati razine kalcija u bolesnika koji primaju kombinirano liječenje s 5-fluorouracilom/kalcijevim folinatom i mora se dodatno davati kalcij, ako su razine kalcija niske.

Kalcijev folinat/ metotreksat
Za specifične pojedinosti o smanjenju toksičnosti metotreksata, proučite Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat.

Kalcijev folinat nema učinka na ne-hematološke toksičnosti metotreksata, kao što je nefrotoksičnost, koja je posljedica taloženja metotreksata i/ili metabolita u bubrezima. U bolesnika u kojih nastupi odgođeno rano izlučivanje metotreksata postoji veća vjerojatnost razvoja reverzibilnog zatajenja bubrega i drugih toksičnosti povezanih s metotreksatom (molimo proučite Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat). Prisustvo od prije postojeće ili metotreksatom izazvane insuficijencije bubrega potencijalno je povezano s odgođenim izlučivanjem metotreksata i može povećati potrebu za većim dozama ili produženom primjenom kalcijevog folinata.

Prevelike doze kalcijevog folinata moraju se izbjegavati zbog mogućeg smanjenja antitumorske aktivnosti metotreksata, osobito u slučaju tumora središnjeg živčanog sustava u kojima dolazi do nakupljanja kalcijevog folinata nakon ponovljenih ciklusa liječenja.

Otpornost na metotreksat kao rezultat smanjenog prijenosa kroz membranu također podrazumijeva otpornost na pomoć s folinatnom kiselinom, budući da oba lijeka dijele isti sustav prijenosa.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Slučajno predoziranje antagonistom folata, kao što je metotreksat, mora se liječiti kao hitan slučaj. Kako se povećava vremenski interval između primjene metotreksata i pomoći s kalcijevim folinatom,tako se smanjuje učinkovitost kalcijevog folinata na neutralizaciju toksičnosti.

Kada laboratorijski nalazi ne pokazuju normalne vrijednosti ili se zabilježe kliničke toksičnosti, uvijek se mora razmotriti mogućnost da bolesnik uzima i druge lijekove koji su u interakciji s metotreksatom (npr. lijekove koji mogu ometati izlučivanje metotreksata ili vezanje na serumske proteine).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Ovaj lijek sadrži 3,3 mg (0,14 mmol) natrija po ml.

Doze ispod 7 ml (70 mg):
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

Maksimalna jednokratna doza od 500 mg/m^2, primjerice 850 mg (za prosječnu površinu tijela od 1,7 m^2):
Ovaj lijek sadrži 280,5 mg natrija po dozi od 85 ml što odgovara 14 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kada se kalcijev folinat primjenjuje zajedno s antagonistom folatne kiseline (npr. kotrimoksazolom, pirimetaminom), djelotvornost antagonista folatne kiseline može biti ili smanjena ili potpuno neutralizirana.

Kalcijev folinat može umanjiti učinak antiepileptika fenobarbitala, primidona, fenitoina i sukcinimida i tako dovesti do povećanja učestalosti napadaja (može se zamijetiti smanjenje razina antikonvulzivnih lijekova koji su induktori enzima u plazmi zbog povećanja jetrenog metabolizma, budući da su folinati jedni od ko-čimbenika) (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

Utvrđeno je da istodobna primjena kalcijevog folinata i 5-fluorouracila povećava djelotvornost i toksičnost 5-fluorouracila (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u trudnica i žena koje doje. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Nema dokaza da folinatna kiselina izaziva štetne učinke ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Primjena metotreksata u trudnoći dozvoljena je samo ako postoje striktne indikacije, pri čemu se mora procijeniti korist od primjene lijeka za majku u odnosu na moguće opasnosti za fetus. Ukoliko se provede liječenje metotreksatom ili nekim antagonistom folinata usprkos trudnoći i dojenju, ne postoje ograničenja što se tiče primjene kalcijevog folinata u cilju smanjenja toksičnosti ili neutralizacije učinaka.

Primjena 5-fluorouracila je općenito kontraindicirana tijekom trudnoće kao i tijekom razdoblja dojenja; to se također odnosi i na kombiniranu primjenu kalcijevog folinata i 5-fluorouracila.

Molimo proučite Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat, druge antagoniste folata ili 5-fluorouracil.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se kalcijev folinat u majčino mlijeko. Kalcijev folinat se može koristiti tijekom

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

dojenja kada se to smatra neophodnim obzirom na terapijske indikacije.

Plodnost
Folinatna kiselina je međuprodukt u metabolizmu folatne kiseline i prirodno se javlja u tijelu. Nisu provedena ispitivanja plodnosti s kalcijevim folinatom na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza o utjecaju kalcijevog folinata na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava je navedena prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100, < 1/10), manje često (≥ 1/1000, < 1/100), rijetko (≥ 1/10000, < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Obje terapijske indikacije:

Poremećaji imunološkog sustava
Vrlo rijetko: alergijske reakcije, uključujući anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije i urtikarija.

Psihijatrijski poremećaji
Rijetko: nesanica, agitacija i depresija nakon primjene visokih doza.

Poremećaji živčanog sustava
Rijetko: povećanje učestalosti napadaja u epileptičara (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji probavnog sustava
Rijetko: poremećaji probavnog sustava nakon primjene visokih doza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Nije poznato: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Manje često: vrućica je zapažena nakon primjene kalcijevog folinata u obliku otopine za injekcije.

* Zabilježeni su neki slučajevi s smrtnim ishodom kod bolesnika koji su primali kalcijev folinat u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s ovim poremećajima. Ne može se isključiti doprinos kalcijevog folinata u tim slučajevima SJS-a/TEN-a.

Terapija u kombinaciji s 5-fluorouracilom:

Općenito, profil sigurnosti uglavnom ovisi o primijenjenom režimu 5-fluorouracila zbog povećavanja toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil.

Dodatne nuspojave kada se koristi u kombinaciji s 5-fluorouracilom:

Poremećaji krvi i limfnog sustava:
Vrlo često: zatajenje koštane srži, uključujući smrtne slučajeve

Poremećaji metabolizma i prehrane
Nepoznato: hiperamonemijaPoremećaji kože i potkožnog tkiva
Često: palmarno-plantarna eritrodizestezija

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Vrlo često: mukozitis uključujući stomatitis i heilitis.

Poremećaji probavnog sustava
Vrlo često: povraćanje i mučnina, proljev

Nema povećanja drugih toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil (npr. neurotoksičnost).

Tjedni režim liječenja:

Poremećaji probavnog sustava:
Vrlo često: proljev uz više stupnjeve toksičnosti i dehidracija, koji dovode do potrebe za bolničkim liječenjem, mogu uzrokovati čak i smrti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o posljedicama u bolesnika koji su primili znatno veće doze kalcijevog folinata od preporučenih. Međutim, prevelike količine kalcijevog folinata mogu poništiti kemoterapijski učinak antagonista folatne kiseline.

U slučaju predoziranja kombinacijom lijekova 5-fluorouracil i kalcijev folinat, mora se postupiti sukladno uputama za predoziranje za 5-fluorouracilom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Detoksificirajuća sredstva kod antineoplastičnog liječenja; ATK oznaka: V03AF03

Mehanizam djelovanja
Kalcijev folinat je kalcijeva sol 5-formil tetrahidrofolatne kiseline. To je aktivni metabolit folinatne kiseline i neophodan koenzim za sintezu nukleinske kiseline u terapiji citostaticima.

Farmakodinamički učinci
Kalcijev folinat se često koristi za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folata, poput metotreksata. Kalcijev folinat i antagonisti folata dijele isti sustav prijenosa kroz membrane i natječu se za prijenos u stanice, stimulirajući efluks antagonista folata. Kalcijev folinat također štiti stanice od prekomjernih učinaka antagonista folata povećavanjem zaliha reduciranih folinata. Kalcijev folinat služi kao pred-reducirani izvor H4 folata; stoga može zaobići blokadu antagonista folata i osigurati izvor za razne koenzimske oblike kao i folatne kiseline.

Kalcijev folinat se također često koristi kod biokemijske modulacije fluoropiridina (5-fluorouracila) za pojačanje njegove citotoksične aktivnosti. 5-fluorouracil inhibira timidilat sintazu (TS), ključni enzim koji sudjeluje u biosintezi pirimidina, a kalcijev folinat potiče inhibiciju TS povećavanjem unutarstaničnih zaliha folata i tako stabilizira kompleks 5-fluorouracil-TS i povećava aktivnost.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Konačno, intravenski oblik kalcijevog folinata može se primjenjivati za sprječavanje i liječenje nedostatka folata, kada se to ne može spriječiti ili ispraviti peroralnom primjenom folatne kiseline. To može biti slučaj kod potpune parenteralne prehrane i teških poremećaja malapsorpcije. Indiciran je i za liječenje megaloblastične anemije uslijed nedostatka folatne kiseline, kada peroralna primjena nije moguća.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon intramuskularne primjene vodene otopine , sistemska raspoloživost se može usporediti s intravenskom primjenom. Međutim, postižu se niže vršne razine u serumu (C_{max}).

Distribucija
Volumen distribucije folinatne kiseline nije poznat.
Vršne razine u serumu ishodne tvari (D/L-5-formil-tetrahidrofolatna kiselina, folinatna kiselina) postižu se 10 minuta nakon intravenske primjene.

Biotransformacija
Kalcijev folinat je racemat,a L-oblik (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) je aktivni enantiomer.

Glavni metabolički proizvod folinatne kiseline je 5-metil-tetrahidrofolatna kiselina (5-metil-THF), koja se pretežno proizvodi u jetri i sluznici crijeva.

Površine ispod krivulje (AUC) za L-5-formil-THF i 5-metil-THF bile su 28,4±3,5 mg.min/l i 129±11 mg.min/l nakon doze od 25 mg. Inaktivni D-izomer prisutan je u višim koncentracijama nego L-5-formil-tetrahidrofolat.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije je 32 - 35 minuta za aktivni L-oblik, odnosno 352 - 485 minuta za inaktivni D-oblik.

Ukupno konačno poluvrijeme aktivnih metabolita iznosi oko 6 sati (nakon intravenske i intramuskularne primjene).

Izlučivanje
80-90 % izlučuje se mokraćom (inaktivni metaboliti 5- i 10-formil-tetrahidrofolata), a 5-8 % se izlučuje stolicom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti, plodnosti te prenatalnog i postnatalnog razvoja nisu provedena s kalcijevim folinatom. Ispitivanja embrio-fetalne reproduktivne toksičnosti provedena su na štakorima i kunićima. Štakori su dobivali doze do 1,800 mg/m^2 što odgovara 9-strukoj maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka, a kunići su dobivali doze do 3,600 mg/m^2 što odgovara 18-strukoj maksimalnoj preporučenoj doza za čovjeka. Na štakorima nije zabilježena embrio-fetalna toksičnost. Pri maksimalnoj dozi kod kunića zabilježen je porast embrionalne resorpcije, bez drugih štetnih učinaka za embrio-fetalni razvoj. Nisu zabilježene resorpcije u skupinama koje su primile dozu koja odgovara 6-strukoj maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Postoje podaci o inkompatibilnosti kalcijevog folinata u obliku injekcije i droperidola, fluorouracila, foskarneta i metotreksata u obliku injekcije.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 5 mg/0,5 ml, zabilježeno je trenutno taloženje kod direktnog dodavanja u štrcaljku kroz 5 minuta pri 25° C, a zatim centrifugiranje u trajanju od 8 minuta.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml, zabilježeno je trenutno taloženje kada su lijekovi davani jedan za drugim u Y-mjesto bez ispiranja kraka Y-mjesta između injekcija.

Fluorouracil

Općenito, kalcijev folinat se ne smije miješati s 5-fluorouracilom u istoj otopini za infuziju zbog mogućnosti nastanka taloga. Utvrđena je inkompatibilnost fluorouracila 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, sa ili bez 5% glukoze u vodi, kada su miješani u različitim količinama i pohranjeni pri temperaturama od 4° C, 23° C, ili 32° C u spremnike od polivinil klorida.

Međutim, 1: 1 pomiješana otopina kalcijevog folinata (10 mg/ml) i otopina fluorouracila (50 mg/ml) je pokazala da su kompatibilne i stabilne tijekom perioda od 48 sati pohranjene pri maksimalno 32 °C, zaštićeno od svjetla.

Foskarnet

Opaženo je stvaranje zamućene žute otopine prilikom miješanja Foskarneta 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren
2 godine

Nakon razrijeđenja za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine traje 28 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon razrjeđenja s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida do koncentracija od 0,2 mg/ml i 4,0 mg/ml.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine traje 4 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon razrjeđenja s 5%- tnom otopinom glukoze do koncentracija od 0,2 mg/ml i 28 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C do koncentracije od 4,0 mg/ml.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina za injekciju/infuziju je pakirana u smeđu staklenu bočicu (staklo tipa I) sa sivim čepom od bromobutilne gume i aluminijskim „flip-off" zatvaračem.

Veličine pakiranja:
1, 5, 10 bočica s 3 ml
1, 5, 10 bočica s 5 ml
1 bočica s 10 ml
1 bočica s 20 ml
1 bočica s 35 ml
1 bočica s 50 ml
1 bočica s 100 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Prije primjene, kalcijev folinat mora se vizualno pregledati. Otopina za injekciju/infuziju mora biti bistra, žućkaste boje. Ako se uoči zamućenost ili pojava čestica otopinu se mora baciti.

Razrjeđivanje za infuziju
Na osnovi potrebne doze za bolesnika izražene u mg, odgovarajuća količina otopine za injekciju/infuziju koja sadrži 10 mg/ml kalcijevog folinata se izvuče iz bočice u aseptičkim uvjetima i zatim razrijedi sa 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu količinu otopine potrebno je odmah ukloniti nakon prve primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-798045388

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. ožujka 2017./ 07. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. svibnja 2026.

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO

HALMED
20 - 05 - 2026
ODOBRENO