

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 10 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 50 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 10 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 100 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 20 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 200 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 30 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 300 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 50 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 500 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 100 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 1000 mg folinsyra.

Varje 1 mg folinsyra motsvarar 1,08 mg kalciumfolinat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 3,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf).

Klar färglös eller gulaktig lösning, fria från synliga partiklar.

pH mellan 6,5 och 8,5

Osmolalitet 260-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalciumfolinat är indicerat:

- för att minska toxiciteten och motverka effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat vid cytotoxisk behandling och vid överdosering hos vuxna och barn. Inom cytotoxisk behandling kallas detta vanligtvis för kalciumfolinat-rescue;
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Kalciumfolinat-rescue vid metotrexatbehandling

Eftersom doseringsregimerna för kalciumfolinat-rescue till stor del beror på dos och administreringssätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för

metotrexatbehandlingen att avgöra doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Vid val av dos och administreringssätt av kalciumfolinat hänvisas därför till det aktuella protokollet för intermediär- eller högdosmetotrexatbehandlingen.

Följande riktlinjer illustrerar doseringsregimer som används för vuxna, äldre och barn:

Kalciumfolinat-rescue måste ges parenteralt till patienter med malabsorptionsyndrom eller andra gastrointestinala störningar, där enteral absorption inte kan garanteras. Doser över 25-50 mg ska ges parenteralt på grund av mättnadsbar enteral absorption av kalciumfolinat.

Kalciumfolinat-rescue är nödvändig när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m² kroppsytan och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytan. Dosering och behandlingstid för användning av kalciumfolinat beror primärt på behandlingstyp och dosering av metotrexat, förekomst av toxicitetssymtom samt på den individuella utsöndringsnivån av metotrexat. I regel ska den första dosen av kalciumfolinat på 15 mg (6-12 mg/m²) ges 12-24 timmar (senast 24 timmar) efter start av metotrexatinfusionen. Samma dos ges var 6:e timme under en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan ett byte ske till oral läkemedelsform.

Förutom administrering av kalciumfolinat är mätningar för att säkerställa snabb utsöndring av metotrexat (upprätthållande av hög urinproduktion och alkalisering av urinen) en väsentlig del av kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Njurfunktionen ska övervakas genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Fyrtioåtta (48) timmar efter start av metotrexatinfusionen ska residualnivån av metotrexat mätas. Om residualnivån av metotrexat är > 0,5 mikromol/l ska doseringen av kalciumfolinat anpassas enligt följande tabell:

Residualnivå av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som ska administreras var 6:e timme i 48 timmar eller till dess att metotrexatnivån är under 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

I kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling

Olika regimer och doseringar har använts, utan att någon dos har fastställts som den optimala.

Följande regimer har använts hos vuxna och äldre vid framskriden eller metastatisk kolorektalcancer och anges nedan som exempel. Det finns inga data beträffande användning dessa kombinationer hos barn:

Behandling varannan vecka: Kalciumfolinat 200 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 400 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusdos samt 22 timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m²) i två på varandra följande dagar (dag 1 och 2), varannan vecka.

Veckovis behandling: Kalciumfolinat 20 mg/m² som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 500 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion mitt i eller vid slutet av kalciumfolinatinfusionen.

Månadsvis behandling: Kalciumfolinat 20 mg/m² som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion under de fem följande dagarna.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan modifiering av 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet vara nödvändiga, beroende på patientens tillstånd, kliniska respons och

dosbegränsande toxicitet, vilket finns beskrivet i produktresumén för 5-fluorouracil. En reducering av kalciumfolinatdoseringen behövs inte.

Antalet upprepade behandlingscykler avgörs av behandlande läkare.

Antidot till folsyraantagonisterna trimetrexat, trimetoprim och pyrimetamin

Trimetrexattoxicitet:

- Förebyggande: Kalciumfolinat ska administreras dagligen under trimetrexatbehandling och i ytterligare 72 timmar efter den sista trimetrexatdosen. Kalciumfolinat kan ges antingen intravenöst i en dos om 20 mg/m² under 5 till 10 minuter var 6:e timme upp till en total dygnsdos om 80 mg/m², eller peroralt med fyra doser om vardera 20 mg/m² givet med samma tidsintervall. Dygnsdosen av kalciumfolinat ska anpassas till trimetrexats hematologiska toxicitet.
- Överdoser (kan inträffa vid trimetrexatdoser över 90 mg/m² utan samtidig administrering av kalciumfolinat): Efter utsättning av trimetrexat ges kalciumfolinat 40 mg/m² intravenöst var 6:e timme i tre dygn.

Trimetoprimtoxicitet:

- Efter utsättning av trimetoprim ges kalciumfolinat 3-10 mg/dygn, tills blodvärden normaliserats.

Pyrimetamintoxicitet:

- Vid högdosbehandling med pyrimetamin, eller långvarig behandling med låga doser, ska kalciumfolinat ges samtidigt i doser om 5-50 mg/dygn, baserat på perifera blodvärden.

Administreringssätt

För intravenös eller intramuskulär användning.

Vid intravenös administrering ska inte mer än 160 mg kalciumfolinat per minut injiceras, på grund av kalciuminnehållet i lösningen.

Vid intravenös infusion kan Calcium folinate Kalceks spädas ut före användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Perniciös anemi eller andra anemier orsakade av B₁₂-brist.

Gällande användning av kalciumfolinat i kombination med metotrexat eller 5-fluorouracil under graviditet och amning, se avsnitt 4.6. samt produktresuméer för metotrexat- och 5-fluorouracil innehållande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumfolinat ska endast ges som intramuskulär eller intravenös injektion och får inte administreras intratekalt. Dödsfall har rapporterats då folsyra har administrerats intratekalt i samband med intratekal överdosering av metotrexat.

Allmänt

Kalciumfolinat ska endast användas tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil under överinseende av läkare med erfarenhet av kemoterapeutisk cancerbehandling.

Behandling med kalciumfolinat kan maskera perniciös anemi och andra anemier orsakade av B₁₂-brist.

Många cytotoxiska läkemedel – direkta eller indirekta DNA-synteshämmare – medför makrocytos (hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Sådan makrocytos ska inte behandlas med kalciumfolinat.

Hos patienter med epilepsi som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider finns en risk för ökad anfallsfrekvens, på grund av reducerad plasmakoncentration av de antiepileptiska läkemedlen. Klinisk monitorering, eventuellt inkluderande monitorering av plasmakoncentrationerna, rekommenderas och om nödvändigt bör antiepileptikadosen anpassas under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Kalciumfolinat/5-fluorouracil

Kalciumfolinat kan öka risken för 5-fluorouraciltoxicitet, särskilt hos äldre och försvagade patienter. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När kalciumfolinat och 5-fluorouracil används i kombination måste 5-fluorouracildosen reduceras i högre grad vid toxicitet än när 5-fluorouracil används ensamt.

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat ska varken initieras eller fortgå hos patienter med symtom på gastrointestinal toxicitet, oavsett svårighetsgrad, förrän alla dessa symtom fullständigt upphört.

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet ska patienter med diarré följas noga tills symtomen fullständigt upphört; en snabb klinisk försämring, vilket kan ha dödlig utgång, kan inträffa. Om diarré och/eller stomatit uppkommer rekommenderas en sänkning av dosen 5-fluorouracil, till dess att symtomen helt har försvunnit.

Äldre och patienter som på grund av sjukdom har låg fysisk funktionsförmåga är särskilt utsatta för sådan toxicitet. Därför ska extra hänsyn tas vid behandling av dessa patienter.

Hos äldre patienter och patienter som tidigare behandlats med radioterapi, rekommenderas att börja med en reducerad 5-fluorouracildos.

Kalciumfolinat får inte blandas med 5-fluorouracil i samma intravenösa injektion eller infusion. Kalciumnivåerna bör monitoreras hos patienter som tar kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat. Kalciumtillskott ska ges om kalciumnivåerna är låga.

Kalciumfolinat/metotrexat

För specifika detaljer om reduktion av metotrexattoxicitet, hänvisas till produktresumén för metotrexat.

Kalciumfolinat har inga effekter på icke-hematologisk toxicitet av metotrexat såsom nefrotoxicitet, som följd av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna. Patienter med fördröjd metotrexatelimination i tidig fas, löper hög risk att utveckla reversibel njursvikt och andra toxiska effekter associerade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). Njurinsufficiens, existerande sedan tidigare eller inducerad av metotrexat, kan vara associerad med fördröjd utsöndring av metotrexat, vilket kan öka behovet av högre doser eller förlängd användning av kalciumfolinat.

Överdrivet höga kalciumfolinatdoser måste undvikas eftersom då detta kan försvaga metotrexats antitumöraktivitet, särskilt i CNS-tumörer där kalciumfolinat ackumuleras vid upprepad dosering.

Resistens mot metotrexat orsakad av nedsatt membrantransport, indikerar också resistens mot kalciumfolinat-rescue, eftersom båda läkemedlen använder sig av samma transportsystem.

En oavsiktlig överdosering av en folsyraantagonist, såsom metotrexat, ska behandlas som en medicinsk nödsituation. Kalciumfolinats förmåga att motverka metotrexat-toxicitet avtar ju längre tid som går mellan metotrexatadministrering och kalciumfolinat-rescue.

Om onormala laboratorievärden eller klinisk toxicitet observeras, ska det utredas om patienten använder andra läkemedel, som kan interagera med metotrexat (t.ex. läkemedel som kan påverka utsöndringen av metotrexat eller dess bindning till serumalbumin).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,15 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med en folsyraantagonist (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin, andra antibiotika med en antifolateffekt, metotrexat) kan effekten av folatantagonisten antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.

Kalciumfolinat kan minska effekten av antiepileptika: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider, vilket kan öka frekvensen av epileptiska anfall (plasmanivån av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan sänkas till följd av att den hepatiska metabolismen är ökad, eftersom folater är en av cofaktorerna) (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av kalciumfolinat och 5-fluorouracil har visats sig förstärka effekten och toxiciteten av 5-fluorouracil (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier har genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Det finns dock inga indikationer på att kalciumfolinat inducerar skadliga effekter, om det administreras under graviditet. Vid graviditet, ska metotrexat endast ges på strikta indikationer, sedan fördelarna för modern vägs mot de möjliga riskerna för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folsyraantagonist förekommer trots graviditet eller amning, finns det inga begränsningar för användning av kalciumfolinat för att minska toxicitet eller motverka effekterna.

Användning av 5-fluorouracil är generellt kontraindicerat under graviditet och amning. Detta gäller också för användning av kalciumfolinat i kombination med 5-fluorouracil.

Se även produktresuméer för läkemedel som innehåller metotrexat, andra folsyraantagonist och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om kalciumfolinat utsöndras i bröstmjolk. Kalciumfolinat kan användas under amning när det anses nödvändigt i enlighet med de terapeutiska indikationerna.

Fertilitet

Kalciumfolinat är en intermediär produkt vid metabolisering av folsyra och förekommer naturligt i kroppen. Inga fertilitetsstudier har utförts med kalciumfolinat på djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga belägg för att kalciumfolinat påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna enligt MedDRA definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Alla terapeutiska indikationerna

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner, urtikaria.

Psykiatriska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: ökad anfallsfrekvens hos patienter med epilepsi (se avsnitt 4.5).

Magtarmkanalen

Sällsynta: gastrointestinala sjukdomar efter höga doser.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Hos patienter som får folinsyra i kombination med andra medel som förknippas med dessa tillstånd; vissa fall med dödlig utgång. Det kan inte uteslutas att folsyra bidrar till förekomst av SJS/TEN.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

Mindre vanliga: feber.

Endast kombinationsbehandling med 5-fluorouracil

I allmänhet är säkerhetsprofilen beroende av regimen för 5-fluorouracil, på grund av förstärkt 5-fluorouracilinducerad toxicitet.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: benmärgssvikt, inklusive fall med dödlig utgång.

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hyperammonemi.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: palmar-plantar erytrodysestesi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

Mycket vanliga: mukosit, inklusive stomatit och keilit. Dödsfall har inträffat till följd av mukosit.

Månadsvis behandling

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré.

Ingen förstärkning av andra 5-fluorouracilinducerade förgiftningssymtom (t.ex. neurotoxicitet).

Veckovis behandling

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré med hög grad av toxicitet och uttorkning, resulterande i sjukhusinläggning och även död.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga följdtilstånd har rapporterats hos patienter som har fått signifikant mer kalciumfolinat än den rekommenderade doseringen. Överdoser av kalciumfolinat kan dock upphäva den kemoterapeutiska effekten av folsyraantagonist.

Skulle överdosering av kombinationen 5-fluorouracil och kalciumfolinat inträffa, följs instruktionerna för överdosering av 5-fluorouracil.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V03AF03

Kalciumfolinat är kalciumsaltet av 5-formyl-tetrahydrofolsyra. Det är en aktiv metabolit av folinsyra och ett essentiellt coenzym i nukleinsyrasyntesen vid cytotoxisk behandling.

Kalciumfolinat används frekvent för att reducera toxicitet och motverka effekten av folsyraantagonist såsom metotrexat. Kalciumfolinat och folsyraantagonist använder samma bärare för membrantransport och konkurrerar om transport in i cellen, vilket stimulerar efflux av folsyraantagonist. Kalciumfolinat skyddar också cellerna från effekterna av folsyraantagonist genom att fylla på med reducerat folinat. Kalciumfolinat fungerar som en pre-reducerad källa för H₄-folat. Därför kan blockad av folsyraantagonist kringgå och kalciumfolinat fungera som en källa för olika co-enzymformer av folsyra.

Kalciumfolinat används också frekvent vid biokemisk modulering av fluoropyridin (5-fluorouracil) för att förstärka dess cytotoxiska aktivitet. 5-fluorouracil hämmar tymidylatsyntas (TS), ett essentiellt enzym för biosyntes av pyrimidin, och kalciumfolinat förstärker TS-inhibering genom att öka den intracellulära folatpoolen och stabiliserar därmed 5-fluorouracil-TS-komplexet och ökar aktiviteten.

Kalciumfolinat kan ges intravenöst vid förebyggande och behandling av folatbrist, när denna inte kan förebyggas eller korrigeras med oralt administrerad folsyra. Detta kan vara fallet vid total parenteral nutrition och svår malabsorption. Det är också indicerat vid behandling av megaloblastisk anemi som beror på folsyra-brist, när oral administrering inte är möjlig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den systemiska biotillgängligheten efter intramuskulär administrering av vattenlösningen är jämförbar med intravenös administrering. Dock erhålls lägre maximala serumnivåer (C_{max}).

Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd. Maximal serumkoncentration för modersubstansen (D/L-5-formyltetrahydrofolsyra [folinsyra]) nås 10 minuter efter i.v. administrering.

AUC för L-5-formyl-THF och 5-metyl-THF var $28,4 \pm 3,5$ mg*min/l och 129 ± 112 mg*min/l efter en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren förekommer i högre koncentrationer än L-5-formyltetrahydrofolat.

Metabolism

Kalciumfolinat är ett racemat, där L-formen (L-5-formyl-tetrahydrofolat, L-5-formyl-THF) är den aktiva enantiomeren. Huvudmetaboliten av folinsyra är 5-metyltetrahydrofolsyra (5-metyl-THF), som främst bildas i levern och i intestinal mukosa.

Eliminering

Halveringstiden för den aktiva L-formen är 32-35 minuter och 352-485 minuter för den inaktiva D-formen. Den totala terminala halveringstiden för de aktiva metaboliterna är ca 6 timmar (efter intravenös och intramuskulär administrering). 80-90 % utsöndras via urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolat inaktiva metaboliter) och 5-8 % via feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av genotoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet och pre-/postnatal utveckling har inte utförts med kalciumfolinat.

Embryo-fetal reproduktionstoxicitetsstudier har utförts på råttor och kaniner. Råttor doserades upp till 1 800 mg/m² vilket är 9 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor, och kaniner doserades upp till 3 600 mg/m² vilket är 18 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor. Det observerades ingen fostertoxicitet hos råttor. Vid maximal dos hos kaniner fanns en ökning av embryonala resorptioner och inga andra negativa effekter på embryo-fosterutveckling. Inga resorptioner noterades i dosgrupper vid 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitet har rapporterats mellan injektionsformen av kalciumfolinat och injektionsformerna av droperidol, 5-fluorouracil, foskarnet och metotrexat.

Droperidol

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 5 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning vid direkt tillsats och blandning i spruta i 5 minuter vid 25 °C, följt av centrifugering i 8 minuter.
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 10 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning när läkemedlen injicerades efter varandra i en Y-port utan att denna sköljdes mellan injektionerna.

Fluorouracil

Kalciumfolinat får inte blandas i samma infusionslösning som 5-fluorouracil, eftersom fällning kan bildas. Fluorouracil 50 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml, med eller utan glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, har visat sig vara inkompatibla när de blandats i olika mängder och förvarats i polyvinylkloridbehållare vid 4 °C, 23 °C eller 32 °C.

Foskarnet

Vid blandning av foskarnet 24 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml har en grumlig gul lösning rapporterats.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter injektionsflaskans öppnande: Läkemedlet ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 4 dagar vid 25 °C (skyddat från ljus) och vid 2 till 8 °C efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C efter spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml eller 100 ml lösning i klara injektionsflaskor av glas förslutna med bromobutylgummiprop och förseglade med en aluminiumförsegling. Injektionsflaskor är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar:

1, 5 eller 10 injektionsflaskor à 5 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 10 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 20 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 30 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 50 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar). Endast klar lösning fria från partiklar ska användas.

Spädning för intravenös infusion

Administrera dosen till en given patienten genom att aseptiskt dra upp lämplig mängd Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning från injektionsflaskan och därefter späda med någon av de kompatibla lösningarna som nämns nedan.

Information om förvaringsanvisningar och hållbarhet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

För intravenös infusion kan spädas med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning;
- glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64396

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-01-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-02