

NAVODILO ZA UPORABO

Calciumfolinat Ebewe 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje folinska kislina

Pred začetkom uporabe natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Calciumfolinat Ebewe in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Calciumfolinat Ebewe
3. Kako uporabljati zdravilo Calciumfolinat Ebewe
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Calciumfolinat Ebewe
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO CALCIUMFOLINAT EBEWE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe se uporablja:

- za zmanjšanje toksičnosti in nasprotovanje delovanju določenih zdravil, ki jih imenujemo antagonisti folne kisline, kakršen je metotreksat, med zdravljenjem raka ali v primeru prevelikega odmerjanja pri odraslih in otrocih. Uporaba med citotoksičnim zdravljenjem je znana kot zaščita s kalcijevim folinatom.
- v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo učinkovino 5-fluorouracil.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO CALCIUMFOLINAT EBEWE

Ne uporabljajte zdravila Calciumfolinat Ebewe:

- če ste alergični (preobčutljivi) na folinsko kislino ali katerokoli sestavino zdravila Calciumfolinat Ebewe
- če boleate za določeno vrsto slabokrvnosti (anemije), imenovano perniciozna anemija, ali za drugimi oblikami slabokrvnosti zaradi pomanjkanja vitamina B₁₂.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Calciumfolinat Ebewe

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe v kombinaciji z metotreksatom ali 5-fluorouracilom boste prejeli pod neposrednim nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi citostatikov.

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe boste prejeli bodisi z intramuskularno (v mišico) bodisi z intravensko (v žilo) injekcijo ali z infuzijo. Ne sme se dajati intratekalno (v hrbtenični kanal). Ko so kalcijev folinat aplicirali intratekalno so zaradi prevelikega odmerjanja metotreksata poročali o smrtnih primerih.

Če boleate za epilepsijo in prejimate določena zdravila (fenobarbital, fenitoin, primidon ali sukcinimide), se bo zdravnik morda odločil za spremljanje krvnih koncentracij zdravila in ustrezno prilagodil odmerek, saj lahko zdravilo Calciumfolinat Ebewe vpliva na ta zdravila in zato se lahko poveča pogostnost epileptičnih napadov.

Kalcijev folinat/5-fluorouracil

Če prejimate hkrati kalcijev folinat in 5-fluorouracil, se lahko pojavi več neželenih učinkov kot pri zdravljenju s samim 5-fluorouracilom. To vključuje znižanje števila belih krvničk (levkopenija), vnetje sluznic (mukozitis), vnetje ustne sluznice (stomatitis), in/ali drisko. Če pride do omenjenih neželenih učinkov, bo vaš zdravnik morda znižal odmerek 5-fluorouracila. Zdravljenje se lahko prične ali nadaljuje le, ko vsi simptomi povsem izzvenijo.

Zdravnik bo še posebej pozoren, če ste starejši ali slabotni, saj je pri potem večja verjetnost pojava teh simptomov.

Če ste starejši in ste bili predhodno obsevani, se bo zdravnik morda odločil za začetek zdravljenja z nižjimi odmerki 5-fluorouracila.

Redno bodo spremljali vaše krvne koncentracije kalcija; zdravnik vam bo morda predpisal kalcijevo dopolnilo.

Kalcijev folinat/metotreksat

Če prejimate kombinacijo kalcijevega folinata in metotreksata, to ne vpliva na toksičnost metotreksata.

Če pride do motenj v delovanju ledvic zaradi že prej prisotne ledvične bolezni ali zaradi zdravljenja z metotreksatom, se bo vaš zdravnik morda odločil za ustrezno prilagoditev odmerka kalcijevega folinata. Vendar odmerek kalcijevega folinata ne sme biti previsok, saj bi to lahko vplivalo na protitumorsko delovanje metotreksata.

Če ste po nesreči prejeli previsok odmerek metotreksata, morate prejeti čim prej odmerek kalcijevega folinata kot protisredstvo.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerikoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Kadar zdravilo Calciumfolinat Ebewe prejimate sočasno z zaviralci folne kisline (npr. s kotrimoksazolom ali pirimetaminom, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb), se lahko učinkovitost zaviralca folne kisline zmanjša ali popolnoma izniči.

Kalcijev folinat lahko oslabi delovanje nekaterih zdravil za zdravljenje epilepsije (fenobarbitala, primidona, fenitoina in sukcinimidov) ter lahko poveča pogostnost epileptičnih napadov.

Sočasna uporaba zdravila Calciumfolinat Ebewe s 5-fluorouracilom poveča učinkovitost in toksičnost 5-fluorouracila.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

O uporabi kalcijevega folinata pri nosečnicah in doječih materah ni bilo opravljenih ustreznih raziskav. Ni dokazov, da bi folinska kislina povzročila škodljive učinke, če se uporablja med nosečnostjo.

Če zdravljenje z metotreksatom ali drugimi zaviralci folne kisline poteka kljub nosečnosti ali dojenju, ni omejitev za uporabo kalcijevega folinata za zmanjšanje toksičnosti ali blaženje učinkov.

Tudi kombinirana uporaba kalcijevega folinata in 5-fluorouracila med nosečnostjo in dojenjem ni dovoljena, razen če drugače presodi zdravnik.

Ni znano, ali se kalcijev folinat izloča v materino mleko. Kalcijev folinat se sme uporabljati med dojenjem le, če je zdravljenje nujno potrebno. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO CALCIUMFOLINAT EBWE

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe vam bo dal zdravnik ali drug zdravstveni delavec; zdravila ne smete uporabljati sami.

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe boste prejeli parenteralno (v mišico ali v žilo). Zdravila Calciumfolinat Ebewe ne smete uporabljati intratekalno (v hrbtenični kanal).

Odmerki in trajanje zdravljenja so odvisni od režima zdravljenja s 5-fluorouracilom ali metotreksatom in od krvnih koncentracij. Zdravnik bo ustrezno prilagodil odmere.

Za podrobnejši opis glede podatkov o odmerjanju zdravila glejte poglavje »Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:«

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Calciumfolinat Ebewe neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Obe indikaciji:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- po dajanju kalcijevega folinata v obliki raztopine za injiciranje so opazili zvišano telesno temperaturo.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- po velikih odmerkih so opazili nespečnost, hudo tesnobo in depresijo.

- po velikih odmerkih so opazili motnje v prebavnem traktu.
- povečana pogostnost epileptičnih napadov (glejte tudi poglavje Uporaba drugih zdravil)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- preobčutljivostne (alergijske) reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo (nenadna preobčutljivostna reakcija, ki se kaže z motnjami žilnega, dihalnega in prebavnega sistema in lahko vodi do šoka) in koprivnico

Sočasno zdravljenje s 5-fluorouracilom:

Na splošno je varnostni profil sočasnega zdravljenja s kalcijevim folinatom in 5-fluorouracilom odvisen od režima odmerjanja 5-fluorouracila, saj se povečajo škodljivi učinki slednjega:

Mesečna shema:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje, slabost in siljenje na bruhanje
- razjede v ustih, ki lahko postanejo hude

Ostali neželeni učinki 5-fluorouracila niso povečani (npr. neželeni učinki na živčevje).

Tedenska shema:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska z izrazitejšo toksičnostjo in izsušitvijo, s posledičnim sprejemom v bolnišnico ali celo s smrtnim izidom

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA CALCIUMFOLINAT EBWE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo/ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila Calciumfolinat Ebewe ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniini poleg oznake »EXP:«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo Calciumfolinat Ebewe uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in načeloma ne sme presegati več kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Calciumfolinat Ebewe

- Zdravilna učinkovina je folinska kislina v obliki kalcijevega folinata pentahidrata.
- 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg folinske kisline v obliki 12,71 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 3 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula) vsebuje 30 mg folinske kisline v obliki 38,13 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula) vsebuje 50 mg folinske kisline v obliki 63,55 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 10 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula/ena viala) vsebuje 100 mg folinske kisline v obliki 127,1 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 20 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 200 mg folinske kisline v obliki 254,2 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 30 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 300 mg folinske kisline v obliki 381,3 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 35 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 350 mg folinske kisline v obliki 444,85 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 80 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 800 mg folinske kisline v obliki 1016,8 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- 100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 1000 mg folinske kisline v obliki 1271 mg kalcijevega folinata pentahidrata.
- Pomožni snovi sta natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Calciumfolinat Ebewe in vsebina pakiranja

Bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe je na voljo v škatlah:

- z 1 vialo po 10 ml, 20 ml, 30 ml, 35 ml, 80 ml in 100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje
- z 5 ampulami po 3 ml, 5 ml in 10 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Način in režim izdaje zdravila Calciumfolinat Ebewe

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 27.07.2015

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina za injiciranje ali infundiranje mora biti bistra rumena raztopina. Če je motna ali če so vidni delci, je treba raztopino zavreči. Raztopina kalcijevega folinata za injiciranje ali infundiranje je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kalcijev folinat za infundiranje lahko pripravite z redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje.

Koncentracija raztopin kalcijevega folinata, razredčenih z raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje, ne sme biti manjša od 0,2 mg/ml (0,02 % ut/v).

Inkompatibilnosti

Poročali so o inkompatibilnostih med injektabilnimi oblikami kalcijevega folinata ter injektabilnimi oblikami droperidola, fluorouracila, foscarneta in metotreksata.

Droperidol

1. Pri neposrednem 5-minutnem mešanju pri 25 °C in sledečem 8-minutnem centrifugiranju droperidola 1,25 mg/0,5 ml in kalcijevega folinata 5 mg/0,5 ml se je v brizgi takoj pojavila oborina.
2. Pri zaporednem injiciranju droperidola 2,5 mg/0,5 ml in kalcijevega folinata 10 mg/0,5 ml skozi spoj Y brez spiranja spoja Y med obema injiciranjema se je takoj pojavila oborina.

5-fluorouracil

Kalcijevega folinata ne smemo mešati s 5-fluorouracilom v isti infuziji, ker lahko nastane oborina. 5-fluorouracil 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, z ali brez 5% dekstroze v vodi, se je izkazal kot nekompatibilen pri mešanju različnih količin in shranjevanju v polivinilkloridnih vsebnikih pri 4 °C , 23 °C ali 32 °C.

Foscarnet

Pri zmesi foscarneta 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml so poročali o tvorbi motne rumene raztopine.

Odmerjanje in način uporabe

Samo za intravensko in intramuskularno aplikacijo. Zaradi vsebnosti kalcija v raztopini se pri intravenskem dajanju kalcijevega folinata ne sme preseči hitrost 160 mg/min.

Za intravensko infundiranje se lahko kalcijev folinat pred uporabo razredči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 5 mg/ml.

Odmerjanje

Zaščita s kalcijevim folinatom med zdravljenjem z metotreksatom:

Ker je režim odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom v veliki meri odvisen od odmerjanja in načina uporabe srednje visokih ali visokih odmerkov metotreksata, je protokol zdravljenja z metotreksatom tisti, ki narekuje režim odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom. Za odmerjanje in način uporabe kalcijevega folinata se je torej najbolje ravnati po uporabljenem protokolu zdravljenja s srednje visokimi ali visokimi odmerki metotreksata.

Naslednje smernice lahko služijo kot ilustracija režima odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom pri odraslih, starejših in otrocih:

Zaščito s kalcijevim folinatom je treba pri bolnikih z malabsorpcijskim sindromom ali z drugimi prebavnimi motnjami, pri katerih absorpcija iz črevesja ni zanesljiva, izvajati parenteralno. Odmerke, višje od 25–50 mg, je treba prav tako dati parenteralno, ker se absorpcija kalcijevega folinata iz črevesa zasiti.

Zaščita s kalcijevim folinatom je potrebna, če se metotreksat uporablja v odmerkih, višjih od 500 mg/m² telesne površine, o njeni uporabi pa je treba razmisliti tudi pri odmerkih od 100 mg do 500 mg/m² telesne površine.

Odmerjanje in trajanje uporabe kalcijevega folinata sta predvsem odvisna od vrste in odmerjanja metotreksata, znakov toksičnih učinkov in od posameznikovih sposobnosti izločanja metotreksata. Praviloma je prvi odmerek kalcijevega folinata 15 mg (6 do 12 mg/m²) in ga je treba dati 12 do najpozneje 24 urah po začetku infuzije metotreksata. Enak odmerek se daje bolniku na vsakih 6 ur v naslednjih 72 urah. Po več parenteralnih odmerkih se lahko preide na peroralno zdravljenje.

Poleg zaščitnega dajanja kalcijevega folinata je treba zagotoviti tudi hitro izločanje metotreksata iz telesa (vzdrževanje obsežnega izločanja urina in naalkaljenje urina). Delovanje ledvic je treba spremljati s pomočjo vsakodnevne določanja serumskega kreatinina.

48 ur po začetku infuzije metotreksata izmerite koncentracijo rezidualnega metotreksata. Če je ta > 0,5 µmol/l, prilagodite odmerke kalcijevega folinata v skladu s spodnjo tabelo:

Rezidualne vrednosti metotreksata 48 ur po začetku infuzije metotreksata:	Odmerek kalcijevega folinata, ki ga je treba dati vsakih 6 ur, do skupno 48 ur ali dokler vrednosti metotreksata ne padejo pod 0,05 µmol/l (kritične vrednosti)
≥ 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 kombinaciji s 5-fluorouracilom med citotoksičnim zdravljenjem:

Uporabljajo se različni režimi in sheme odmerjanja, a nobeden od njih ni dokazano optimalen.

Pri odraslih in starejših bolnikih z napredovalim ali metastatskim kolorektalnim rakom so bile uporabljene naslednje sheme, ki jih navajamo kot primere. O uporabi teh kombinacij pri otrocih ni podatkov:

Dvomesечna shema: Kalcijev folinat 200 mg/m^2 v intravenski infuziji, ki traja 2 uri, nato bolus 400 mg/m^2 5-fluorouracila in 22-urna infuzija 5-fluorouracila (600 mg/m^2) 2 dni zapored, vsakih 14 dni na 1. in 2. dan.

Tedenska shema: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 v bolusu (i.v. injekcija) ali 200 do 500 mg/m^2 z dvourni intravensko infuzijo ter 500 mg/m^2 5-fluorouracila v i.v. bolus injekciji na sredini ali proti koncu infuzije kalcijevega folinata.

Mesečna shema: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 v bolusu (i.v. injekcija) ali 200 do 500 mg/m^2 v i.v. infuziji, ki traja 2 uri, čemur takoj sledi i.v. bolus injekcija 425 ali 370 mg/m^2 5-fluorouracila, 5 dni zapored.

Pri zdravljenju v kombinaciji s 5-fluorouracilom bo morda potrebno prilagajanje odmerka 5-fluorouracila in vmesnih obdobij brez zdravljenja, in sicer glede na bolnikovo stanje, klinični odziv in toksične učinke, odvisne od odmerka, kot je zapisano v navodilih za 5-fluorouracil. Zmanjšanje odmerka kalcijevega folinata ni potrebno.

O številu ciklov zdravljenja presodi zdravnik.

Kot protisredstvo proti antagonistom folne kisline trimetreksatu, trimetoprimu in pirimetaminu:

Toksičnost trimetreksata:

- Preprečevanje: Kalcijev folinat je treba med zdravljenjem s trimetreksatom dajati vsak dan in še 72 ur po zadnjem odmerku trimetreksata. Kalcijev folinat se lahko daje bodisi po intravenski poti v odmerku 20 mg/m^2 5–10 minut vsakih 6 ur do končnega dnevnega odmerka 80 mg/m^2 bodisi peroralno s štirimi odmerki 20 mg/m^2 , apliciranih v enakomernih časovnih presledkih. Dnevni odmerek kalcijevega folinata je treba prilagoditi glede na hematološko toksičnost trimetreksata.
- Preveliko odmerjanje (ki se lahko pojavi pri odmerkih, višjih od 90 mg/m^2 , brez sočasne uporabe kalcijevega folinata): Po končani aplikaciji trimetreksata se daje kalcijev folinat intravensko v odmerku 40 mg/m^2 vsakih 6 ur, 3 dni.

Toksičnost trimetoprima:

- Po končani aplikaciji se daje kalcijev folinat v odmerku 3 do 10 mg kalcijevega folinata dnevno do povrnitve normalnega števila krvnih celic.

Toksičnost pirimetamina:

- V primeru zdravljenja z visokimi odmerki ali dolgotrajnega zdravljenja z nizkimi odmerki pirimetamina se sočasno daje kalcijev folinat v odmerku 5 do 50 mg na dan, glede na število krvnih celic v periferni krvi.

Rok uporabnosti

Neodprto – 24 mesecev.

Analize so pokazale, da je v času uporabe, tj. po razredčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje, raztopina kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri temperaturi do vključno 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik – ta čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih in validirano aseptičnih pogojih.

Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vsebnik hranite v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.