

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCIO FOLINATO ACTAVIS 10 mg/ml soluzione iniettabile e per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 10,8 mg di calcio folinato, equivalenti a 10 mg di acido folinico.

1 flaconcino da 3 ml contiene 32,4 mg di calcio folinato equivalenti a 30 mg di acido folinico.

1 flaconcino da 10 ml contiene 108 mg di calcio folinato equivalenti a 100 mg di acido folinico.

Contiene 3.05 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile e per infusione

Soluzione trasparente, giallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il calcio folinato è utilizzato per ridurre la tossicità e contrastare l'azione degli antagonisti dell'acido folico come il metotressato nella terapia citotossica e il sovradosaggio negli adulti e nei bambini. Nella terapia citotossica questa procedura è comunemente nota come "Terapia di salvataggio con calcio folinato".

Nella terapia citotossica, in associazione a 5-fluoruracile (5-FU).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il calcio folinato va somministrato per via parenterale mediante iniezione intramuscolare oppure iniezione o infusione endovenosa. Non somministrare il calcio folinato per via intratecale.

La somministrazione intratecale di acido folinico dopo un sovradosaggio di metotressato intratecale è associata al decesso del paziente.

In caso di somministrazione endovenosa, non si devono iniettare più di 160 mg di calcio folinato al minuto a causa del contenuto di calcio della soluzione.

Di norma la terapia di salvataggio con calcio folinato deve essere attuata mediante somministrazione per via parenterale in pazienti con sindromi da malassorbimento o altri

disordini gastrointestinali (vomito, diarrea, subileo, ecc.), laddove l'assorbimento enterale non sia garantito. Dosaggi superiori a 25-50 mg devono essere somministrati per via parenterale in considerazione dell'assorbimento enterale saturabile del calcio folinato.

Per quanto concerne l'infusione endovenosa, il calcio folinato può essere diluito prima dell'uso in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o in una soluzione di glucosio al 5%. Vedere anche paragrafi 6.3 e 6.6.

Terapia di salvataggio con calcio folinato nella terapia con metotressato

Poiché la terapia di salvataggio con calcio folinato dipende in larga misura dalla posologia e dal modo di somministrazione del metotressato a dosaggio intermedio oppure alto, il protocollo di somministrazione del metotressato determina il regime posologico della terapia di salvataggio con calcio folinato. È quindi opportuno fare riferimento al protocollo di somministrazione del metotressato a dosaggio intermedio o alto per stabilire posologia e modo di somministrazione del calcio folinato.

Le seguenti linee guida possono fungere da riferimento per il dosaggio della terapia di salvataggio con calcio folinato nell'adulto, nell'anziano e nel bambino.

Terapia di salvataggio con calcio folinato nella terapia con metotressato a dosi intermedie e alte

Il salvataggio con calcio folinato si rende necessario quando si somministra il metotressato a dosi superiori ai 500 mg/m² di superficie corporea e deve essere valutato con dosi di 100 mg-500 mg/m² di superficie.

Dose e durata della terapia con calcio folinato dipendono principalmente dal tipo e dal dosaggio della terapia con metotressato e/o dalla presenza di sintomi di tossicità, nonché dalla capacità di escrezione individuale del metotressato. Di norma la prima dose di calcio folinato è 15 mg (6-12 mg/m²), da somministrarsi 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l'avvio dell'infusione di metotressato. La stessa dose si deve somministrare ogni 6 ore per 72 ore. Dopo diverse dosi per via parenterale si può passare al trattamento con la formulazione orale. Interventi volti a garantire la rapida escrezione del metotressato (mantenimento di un'elevata produzione di urina e alcalinizzazione dell'urina) sono altresì parte integrante della terapia di salvataggio con calcio folinato.

La funzionalità renale deve essere monitorata misurando quotidianamente i livelli di creatinina sierica.

Quarantotto ore dopo l'avvio dell'infusione di metotressato si deve misurare il livello residuo di metotressato. Se il livello residuo di metotressato è > 0,5 µmol/l, il dosaggio di calcio folinato deve essere adattato in base alla seguente tabella:

Livello residuo di metotressato 48 ore dopo l'avvio della somministrazione di metotressato:	Somministrare ulteriore calcio folinato ogni 6 ore per 48 ore fino al raggiungimento di livelli di metotressato inferiori a 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

Nella terapia citotossica, in associazione a 5-fluoruracile

Si utilizzano diversi regimi e diversi dosaggi, ma nessun dosaggio si è finora dimostrato il dosaggio ottimale. I seguenti regimi sono stati impiegati in pazienti adulti e anziani nel trattamento del tumore colorettaie metastatico o avanzato e sono citati come esempio. Non esistono dati sull'uso del calcio folinato in associazione a 5-fluoruracile nei bambini.

Regime di somministrazione bimensile: calcio folinato 200 mg/m² mediante infusione endovenosa della durata di due ore, seguita da bolo endovenoso di 400 mg/m² di 5-fluoruracile e da infusione endovenosa della durata di 22 ore di 5-fluoruracile (600 mg/m²) per 2 giorni consecutivi, ogni 2 settimane i giorni 1 e 2.

Regime di somministrazione settimanale: calcio folinato 20 mg/m² mediante iniezione di bolo endovenoso o 200-500 mg/m² in infusione endovenosa della durata di due ore, più 500 mg/m² di 5-fluoruracile iniettato in bolo a metà o al termine dell'infusione di calcio folinato.

Regime di somministrazione mensile: una volta al mese per 5 giorni consecutivi 20 mg/m² mediante iniezione di bolo endovenoso oppure 200-500 mg/m² mediante infusione endovenosa della durata di 2 ore, immediatamente seguita da 425 o 370 mg/m² di 5-fluoruracile in forma di iniezione di bolo endovenoso.

Per quanto attiene la terapia di combinazione con 5-fluoruracile, si può rendere necessario modificare il dosaggio di 5-fluoruracile e l'intervallo libero da trattamento in funzione della condizione del paziente, della sua risposta clinica e delle tossicità dose-limitanti, come riportato nel foglio informativo del 5-fluoruracile. Non è richiesta una riduzione del dosaggio di calcio folinato.

Il numero di cicli ripetuti da somministrare è lasciato alla discrezione del medico.

Antidoto agli antagonisti dell'acido folico trimetressato, trimetoprim e pirimetamina

Tossicità da trimetressato

- 1- **Prevenzione:** Il calcio folinato deve essere somministrato ogni giorno durante il trattamento con trimetressato e per 72 ore dopo l'ultima dose di trimetressato. Il calcio folinato può essere somministrato per via endovenosa alla dose di 20 mg/m² per 5-10 minuti ogni 6 ore (per una dose giornaliera totale di 80 mg/m²), oppure per via orale con quattro dosi da 20 mg/m² da somministrarsi a intervalli temporali regolari. Le dosi giornaliere di calcio o calcio folinato devono essere aggiustate in funzione della tossicità ematologica del trimetressato.
- 2- **Sovradosaggio** (che generalmente si manifesta con dosi di trimetressato superiori a 90 mg/m² senza la somministrazione concomitante di calcio folinato): il calcio folinato deve essere somministrato per via endovenosa alla dose di 40 mg/m² ogni 6 ore per 3 giorni, dopo la sospensione del trattamento con trimetressato.

Tossicità da trimetoprim

- 1- Dopo la sospensione del trattamento con trimetoprim, il calcio folinato deve essere somministrato per via endovenosa alla dose di 3-10 mg/die fino al ripristino di un conteggio ematico nella norma.

Tossicità da pirimetamina

- In casi di dosi molto elevate di pirimetamina o di trattamento prolungato a dosi basse, si deve somministrare in concomitanza calcio folinato alla dose di 5-50 mg/die, in funzione del numero di cellule nel sangue periferico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al calcio folinato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il calcio folinato non deve essere utilizzato per il trattamento dell'anemia perniciosa, né di altre anemie megaloblastiche causate da carenza di vitamina B12.

Per l'uso di calcio folinato con metotressato o 5-fluoruracile durante la gravidanza e l'allattamento, vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento", nonché il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti metotressato e 5-fluoruracile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali:

Il calcio folinato è da somministrarsi esclusivamente per via parenterale mediante iniezione intramuscolare oppure iniezione o infusione endovenosa. Non somministrare il calcio folinato per via intratecale.

La somministrazione intratecale di acido folinico dopo un sovradosaggio di metotressato intratecale è associata al decesso del paziente.

Il calcio folinato deve essere utilizzato soltanto in associazione a metotressato o 5-fluoruracile sotto diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici.

Il trattamento con calcio folinato può mascherare l'anemia perniciosa e altre anemie derivanti da carenza di vitamina B12.

Molti medicinali citotossici (inibitori diretti o indiretti della sintesi del DNA, quali idrossicarbamide, citarabina, mecaptopurina, tioguanina) causano macrocitosi. Non si ritiene che tale macrocitosi sia trattabile con acido folinico.

In pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimidi esiste il rischio di un aumento della frequenza delle crisi a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali antiepilettici. Si raccomanda il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, e se necessario l'adeguamento della dose dei medicinali antiepilettici durante la somministrazione di calcio folinato e dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.5).

Calcio folinato/metotressato

Per informazioni specifiche sulla riduzione della tossicità da metotressato, consultare l'RCP del metotressato.

Il calcio folinato non ha alcun effetto sulle tossicità non ematologiche del metotressato, quali la nefrotossicità derivante dalla precipitazione del metotressato e/o dei suoi metaboliti nei reni. I pazienti che manifestano un ritardo nell'eliminazione precoce del metotressato sono soggetti a sviluppare un'insufficienza renale reversibile e altre tossicità associate al metotressato (consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del metotressato). La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotressato si associa potenzialmente a una ritardata escrezione del metotressato e può aumentare la necessità di somministrare dosi più alte, o un uso più prolungato, di calcio folinato.

Si deve evitare la somministrazione di dosi eccessive di calcio folinato poiché ciò può pregiudicare l'attività antitumorale del metotressato, soprattutto nei tumori dell'SNC in cui si osserva l'accumulo di calcio folinato dopo cicli ripetuti.

La resistenza al metotressato conseguente alla riduzione del trasporto di membrana implica anche una resistenza alla terapia di salvataggio con acido folinico, poiché entrambi i medicinali hanno in comune lo stesso sistema di trasporto.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il metotressato, deve essere trattato con carattere di urgenza medica. Con l'aumentare dell'intervallo temporale tra la somministrazione di metotressato e la somministrazione della terapia di salvataggio con calcio folinato, si riduce l'efficacia dell'azione di contrasto della tossicità del calcio folinato.

In presenza di anomalie nei parametri di laboratorio o tossicità cliniche si deve sempre valutare la possibilità che il paziente stia assumendo altri medicinali che interagiscono con il metotressato (p.es. medicinali che possono interferire con l'eliminazione del metotressato o con il suo legame con l'albumina sierica).

Calcio folinato/5-fluoruracile

Nella terapia di combinazione con 5-fluoruracile, il rischio di tossicità del 5-fluoruracile è aumentato dal calcio folinato, in particolare nell'anziano o nei soggetti debilitati. Le manifestazioni più comuni in questo caso sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono risultare dose-limitanti.

Nei casi di tossicità che si manifesta in corso di terapia di combinazione con calcio folinato e 5-fluoruracile, la dose di 5-fluoruracile si deve ridurre in misura maggiore rispetto alle tossicità determinate dal 5-fluoruracile in monoterapia.

Il trattamento combinato con 5-fluoruracile/calcio folinato non deve essere avviato, né mantenuto nei pazienti che presentano sintomi di tossicità gastrointestinale, a prescindere dalla loro gravità, fino alla loro totale scomparsa.

Poiché la diarrea può essere un sintomo di tossicità gastrointestinale, i pazienti che sviluppano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla totale scomparsa dei sintomi, poiché può manifestarsi un rapido peggioramento clinico che può rivelarsi letale. In presenza di diarrea e/o stomatite è consigliabile ridurre la dose di 5-FU fino alla completa scomparsa dei sintomi. Anziani e soggetti debilitati dalla malattia sono particolarmente soggetti a sviluppare queste tossicità. Nel trattare questi pazienti è pertanto necessario esercitare la debita cautela.

Nei pazienti anziani e nei pazienti sottoposti a radioterapia preliminare si raccomanda di iniziare con una dose ridotta di 5-fluoruracile.

Il calcio folinato non deve essere miscelato con 5-fluoruracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa.

I livelli di calcio devono essere monitorati nei pazienti trattati con la combinazione 5-fluoruracile/calcio folinato e si deve fornire un'integrazione di calcio in presenza di bassi livelli di calcio.

Il medicinale contiene 3,05 mg di sodio per ml, ossia 9,15 mg per flaconcino da 3 ml e 30,5 mg per flaconcino da 10 ml. Questo dato deve essere tenuto in debita considerazione nei pazienti che devono seguire una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando il calcio folinato viene somministrato in concomitanza con un antagonista dell'acido folico (p.es. cotrimoxazolo, pirimetamina), l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o neutralizzata completamente.

Il calcio folinato può diminuire l'effetto delle sostanze antiepilettiche: fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimidi, e può aumentare la frequenza delle crisi epilettiche (si può rilevare una riduzione dei livelli plasmatici dei medicinali anticonvulsivanti induttori enzimatici a causa dell'aumento del metabolismo epatico dovuto al fatto che i folati sono uno dei cofattori) (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di calcio folinato e 5-fluoruracile ha dimostrato di aumentare l'efficacia e la tossicità di 5-fluoruracile (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne gravide o in allattamento non sono stati finora effettuati studi clinici adeguati e adeguatamente controllati. Non sono stati condotti studi formali di tossicità riproduttiva nell'animale con il calcio folinato. Non esistono indicazioni che l'acido folinico induca effetti nocivi se somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza il metotressato deve essere somministrato esclusivamente in casi limitatissimi, soppesando attentamente i benefici per la madre e i possibili rischi per il feto. In caso di trattamento con metotressato o altro antagonista dei folati durante la gravidanza o l'allattamento, non esistono limitazioni relative all'uso del calcio folinato per ridurre la tossicità o contrastarne gli effetti.

L'uso del 5-fluoruracile è generalmente controindicato in gravidanza ed è controindicato durante l'allattamento al seno; lo stesso dicasi per l'uso combinato di calcio folinato e 5-fluoruracile.

Consultare anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti metotressato, altri antagonisti dei folati e 5-fluoruracile.

Allattamento

Non è noto se il calcio folinato venga escreto nel latte materno. Il calcio folinato può essere utilizzato durante l'allattamento se ritenuto necessario in base alle indicazioni terapeutiche.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non si prevede tuttavia che il calcio folinato influisca su tale capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Entrambe le indicazioni terapeutiche

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro ($<1/10.000$): reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi e orticaria.

Disturbi psichiatrici

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): insonnia, agitazione e depressione dopo la somministrazione di dosi elevate.

Malattie del sistema nervoso

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): incremento nella frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche paragrafo 4.5).

Malattie gastrointestinali

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): patologie gastrointestinali dopo la somministrazione di dosi elevate.

Malattie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$): dopo la somministrazione di calcio folinato in forma di soluzione iniettabile è stata osservata la comparsa di febbre.

Terapia di combinazione con 5-fluoruracile

In linea generale il profilo di sicurezza dipende dal regime di 5-fluoruracile utilizzato, in considerazione dell'aumento delle tossicità del 5-fluoruracile.

Regime di somministrazione mensile

Malattie gastrointestinali

Molto comune ($\geq 1/10$): vomito e nausea

Malattie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune ($\geq 1/10$): (grave) tossicità delle mucose.

Nessun aumento di altre tossicità indotte da 5-fluoruracile (quali la neurotossicità).

Regime di somministrazione settimanale

Malattie gastrointestinali

Molto comune ($\geq 1/10$): diarrea con gradi di tossicità più elevati, e disidratazione con conseguente ricovero ospedaliero per il trattamento e persino morte.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state segnalate sequele in pazienti che hanno ricevuto una quantità di calcio folinato significativamente maggiore rispetto al dosaggio raccomandato.

In caso di sovradosaggio della terapia di combinazione con 5-fluoruracile e calcio folinato, seguire le istruzioni relative al sovradosaggio del 5-fluoruracile.

Quantità eccessive di calcio folinato possono vanificare l'effetto chemioterapico degli antagonisti dell'acido folico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: V03AF03

Categoria farmacoterapeutica: agenti detossificanti per il trattamento antineoplastico.

Il calcio folinato è il sale di calcio dell'acido 5-formil tetraidrofolico. È un metabolita attivo dell'acido folinico e un coenzima essenziale per la sintesi dell'acido nucleico nella terapia citotossica.

Il calcio folinato viene usato di frequente per ridurre la tossicità e contrastare l'azione degli antagonisti dei folati, come il metotressato. Il calcio folinato e gli antagonisti dei folati hanno lo stesso vettore di trasporto di membrana e sono in competizione per il trasporto nelle cellule, stimolando l'efflusso degli antagonisti dei folati. Il calcio folinato protegge inoltre le cellule dagli effetti degli antagonisti dei folati mediante replezione del pool dei folati ridotto. Il calcio folinato funge da fonte pre-ridotta di folato H₄; può pertanto bypassare il blocco degli antagonisti dei folati e rappresenta una fonte per le diverse forme di coenzimi come l'acido folico.

Il calcio folinato è utilizzato di frequente anche nella modulazione biochimica delle fluoropirimidine (5-fluoruracile) per potenziarne l'attività citotossica. Il 5-fluoruracile inibisce la timidilato sintasi (TS), un enzima chiave coinvolto nella biosintesi delle pirimidine, e il calcio folinato potenzia l'inibizione della TS aumentando il pool intracellulare dei folati, stabilizzando il complesso 5-fluoruracile-TS e aumentandone l'attività.

Infine il calcio folinato per via endovenosa può essere somministrato per la prevenzione e il trattamento della carenza di folati laddove questa non possa essere prevenuta o corretta mediante somministrazione orale di acido folico. Tale situazione può verificarsi durante la nutrizione parenterale totale e in presenza di gravi disturbi di malassorbimento. È inoltre indicato per il trattamento dell'anemia megaloblastica dovuta a carenza di acido folico, laddove la somministrazione orale non sia praticabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via intramuscolare della soluzione acquosa, la disponibilità sistemica è sovrapponibile a quella di una somministrazione per via endovenosa. Si ottengono però livelli sierici di picco (C_{max}) inferiori.

Metabolismo

Il calcio folinato è un racemato in cui la forma L (L-5-formil-tetraidrofolato, L-5-formil-THF) rappresenta l'enantiomero attivo.

Il prodotto metabolico principale dell'acido folinico è l'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-metil-THF), prodotto in prevalenza nel fegato e nella mucosa intestinale.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido folinico non è noto.

I livelli sierici di picco della sostanza da cui deriva (acido D/L-5-formil-tetraidrofolico, acido folinico) sono raggiunti entro 10 minuti dalla somministrazione EV.

La AUC di L-5-formil-THF e 5-metil-THF è risultata pari a $28,4 \pm 3,5$ mg/min/l e a 129 ± 112 mg/min/l dopo una dose di 25 mg. L'isomero D inattivo è presente in concentrazioni più elevate rispetto a L-5-formiltetraidrofolato.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è 32-35 minuti per la forma L attiva e 352-485 minuti per la forma D inattiva.

L'emivita terminale totale dei metaboliti attivi è circa 6 ore (dopo somministrazione endovenosa e intramuscolare).

Escrezione

Per l'80-90% attraverso le urine (metaboliti inattivi 5- e 10-formil-tetraidrofolati) e per il 5-8% attraverso le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli esami preclinici non hanno evidenziato rischi che non erano già emersi dall'esperienza clinica (vedere gli altri paragrafi dell'RCP).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio

Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sono state riferite incompatibilità tra le forme iniettabili di calcio folinato e le forme iniettabili di Droperidol, fluoruracile, Foscarnet e metotressato.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml con calcio folinato 5 mg/0,5 ml; è stata osservata una precipitazione immediata dopo miscelazione diretta in una siringa per 5 minuti a 25 °C, seguita da 8 minuti di centrifugazione.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml con calcio folinato 10 mg/0,5 ml; è stata osservata una precipitazione immediata iniettando i medicinali in modo sequenziale in un connettore a Y senza sciacquare il braccio laterale a Y tra le due iniezioni.

Fluoruracile

Il calcio folinato non deve essere miscelato in una stessa infusione con 5-fluoruracile a causa della possibile formazione di precipitato. Fluoruracile 50 mg/ml con calcio folinato 20 mg/ml, con o senza destrosio al 5% in acqua, hanno dimostrato di essere incompatibili quando miscelati in quantità diverse e conservati a una temperatura di 4 °C, 23 °C o 32 °C in contenitori in polivinilcloruro.

Foscarnet

È stata segnalata la formazione di una soluzione gialla torbida miscelando Foscarnet 24 mg/ml con calcio folinato 20 mg/ml.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso dopo diluizione in soluzione di glucosio al 5% o in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 15 e 25 °C e con una normale esposizione alla luce.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione: generalmente non più di 24 ore a una temperatura da 2 a 8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di colore marrone (vetro di tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e cappuccio metallico in alluminio con disco in polipropilene.

Confezioni:

- 1 flaconcino da 3 ml
- 5 flaconcini da 3 ml
- 1 flaconcino da 10 ml
- 5 flaconcini da 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se necessario CALCIO FOLINATO ACTAVIS può essere diluito con le seguenti soluzioni per infusione: soluzione di glucosio al 5% o soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%.

Il medicinale è esclusivamente monouso. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere gettata. La soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Si devono usare soltanto le soluzioni trasparenti, che non presentano particelle. Se l'aspetto è torbido o si osservano particelle, la soluzione deve essere scartata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Italy S.p.A – Via Luigui Pasteur, 10 – Nerviano (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041058013 “10 mg soluzione iniettabile e per infusione” 1 flaconcino in vetro da 3 ml
041058025 “10 mg soluzione iniettabile e per infusione” 5 flaconcini in vetro da 3 ml
041058037 “10 mg soluzione iniettabile e per infusione” 1 flaconcino in vetro da 10 ml
041058049 “10 mg soluzione iniettabile e per infusione” 5 flaconcino in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2011