

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Folinic acid Kalceks 10 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 10 mg d'acide folinique.
Chaque flacon de 5 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 50 mg d'acide folinique.

Chaque flacon de 10 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 100 mg d'acide folinique.

Chaque flacon de 20 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 200 mg d'acide folinique.

Chaque flacon de 30 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 300 mg d'acide folinique.

Chaque flacon de 50 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 500 mg d'acide folinique.

Chaque flacon de 100 ml de solution contient du folinate de calcium hydraté équivalent à 1000 mg d'acide folinique.

Chaque 1 mg d'acide folinique équivaut à 1,08 mg de folinate de calcium.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient 3,15 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (sol. inj./perf.).

Solution claire, incolore ou jaunâtre, exempte de particules visibles.

pH compris entre 6,5 et 8,5

Osmolalité 260-310 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le folinate de calcium est indiqué :

- pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez les adultes et chez les enfants. En thérapie cytotoxique, cette procédure est communément appelée "sauvetage folinique" ;
- en association avec le 5-fluorouracile dans la thérapie cytotoxique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sauvetage folinique dans le traitement avec méthotrexate

Puisque le schéma posologique du sauvetage folinique dépend fortement de la posologie et de la méthode d'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte, le protocole du méthotrexate guidera le schéma posologique du sauvetage folinique. Par conséquent, pour la posologie et la méthode d'administration du folinate de calcium, il est préférable de se reporter au protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte.

Les lignes directrices suivantes peuvent servir d'exemple de schémas utilisés chez les adultes, les personnes âgées et les enfants :

Le sauvetage folinique doit être réalisé par voie parentérale chez les patients ayant des syndromes de malabsorption ou d'autres désordres gastro-intestinaux quand l'absorption entérale n'est pas assurée. Des doses supérieures à 25 à 50 mg doivent être administrées par voie parentérale car l'absorption entérale en folinate de calcium est saturable.

Le sauvetage folinique est nécessaire quand le méthotrexate est administré à des doses excédant 500 mg/m² de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 à 500 mg/m² de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement du sauvetage folinique dépendent principalement du type et du dosage de la thérapie au méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité, et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose de folinate de calcium est de 15 mg (6-12 mg/m²) à donner entre 12 à 24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose est donnée toutes les 6 heures pendant une période de 72 heures. Après l'administration de plusieurs doses par voie parentérale, le traitement peut être réorienté vers l'utilisation de la forme orale.

En plus de l'administration du folinate de calcium, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide en méthotrexate (maintien d'un débit urinaire élevé et alcalinisation des urines) font partie intégrante du traitement du sauvetage folinique. La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré quarante-huit (48) heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 micromole/l, les doses en folinate de calcium doivent être adaptées selon le tableau suivant :

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration de méthotrexate :	Folinate de calcium additionnel à administrer toutes les 6 heures durant 48 heures ou jusqu'à des niveaux de méthotrexate inférieurs à 0,05 micromole/l :
≥ 0,5 micromole/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 micromole/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 micromoles/l	200 mg/m ²

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique

Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale.

Les schémas thérapeutiques suivants ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastaté et sont donnés comme exemples. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant.

Schéma bi-mensuel : Folinate de calcium à 200 mg/m² en perfusion IV de 2 heures, suivi d'une injection en bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m² et d'une perfusion de 5-fluorouracile (600 mg/m²) de 22 heures, sur 2 jours consécutifs, toutes les 2 semaines aux jours 1 et 2.

Schéma hebdomadaire : Folate de calcium à 20 mg/m² par injection IV en bolus ou 200 à 500 mg/m² en perfusion IV sur une période de 2 heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracile par injection IV en bolus, au milieu ou à la fin de la perfusion de folinate de calcium.

Schéma mensuel : Folate de calcium à 20 mg/m² par injection IV en bolus ou 200 à 500 mg/m² en perfusion IV sur une période de 2 heures, suivi immédiatement suivi par une injection IV en bolus de 425 ou 370 mg/m² de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

Pour le traitement associé avec le 5-fluorouracile, des modifications de la posologie de 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la condition du patient, de la réponse clinique et de la dose limite de toxicité comme mentionné dans l'information produit du 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du folinate de calcium n'est pas requise.

Le nombre de cycles répétés à administrer sera déterminé par le clinicien.

Antidote des antagonistes de l'acide folique, trimétrexate, triméthoprime et pyriméthamine

Toxicité du trimétrexate :

- Prévention : le folinate de calcium doit être administré quotidiennement lors du traitement par le trimétrexate et pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate. Le folinate de calcium peut être administré soit par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 80 mg/m², soit par voie orale avec 4 doses de 20 mg/m² administrées à intervalles de temps égaux. Les doses journalières de folinate de calcium doivent être ajustées selon la toxicité hématologique du trimétrexate.
- Surdosage (survenue possible lors de l'administration de doses de trimétrexate supérieures à 90 mg/m² sans administration concomitante de folinate de calcium) : après arrêt du trimétrexate, administration de 40 mg/m² de folinate de calcium par injection IV toutes les 6 heures pendant 3 jours.

Toxicité du triméthoprime :

- Après arrêt du triméthoprime, 3 à 10 mg/jour de folinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.

Toxicité de la pyriméthamine :

- Dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 5 à 50 mg/jour de folinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques.

Mode d'administration

Pour l'administration intraveineuse ou intramusculaire.

En cas d'administration intraveineuse, pas plus de 160 mg de folinate de calcium par minute ne doivent être injectés, en raison de la quantité de calcium contenue dans la solution.

Pour les perfusions intraveineuses, le Folinic acid Kalceks peut être dilué avant utilisation. Pour les instructions relatives à la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à une carence en vitamine B₁₂.

Lors de l'utilisation du folinate de calcium en association avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracile pendant la grossesse ou l'allaitement, se référer à la rubrique 4.6 et au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments contenant du méthotrexate et du 5-fluorouracile.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le folinate de calcium doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse et ne doit pas être administré par voie intrathécale. Des cas de décès ont été rapportés après administration par voie intrathécale de folinate de calcium à la suite d'un surdosage au méthotrexate par voie intrathécale.

Général

L'utilisation du folinate de calcium avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracile doit être réalisée uniquement sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie anticancéreuse.

Le traitement par le folinate de calcium peut masquer une anémie pernicieuse et d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B₁₂.

Beaucoup de médicaments cytotoxiques – inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN – conduisent à des macrocytoses (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). De telles macrocytoses ne doivent pas être traitées par le folinate de calcium.

Chez les patients épileptiques traités par le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, et des succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des convulsions en raison de la diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques. Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et si nécessaire une adaptation de la dose de l'antiépileptique, est recommandé pendant l'administration du folinate de calcium et après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

Folinate de calcium/5-fluorouracile

Le folinate de calcium peut potentialiser le risque de toxicité du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucosites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes. Quand le folinate de calcium et le 5-fluorouracile sont utilisés en association, la dose de 5-fluorouracile doit être réduite davantage en cas de toxicité, que lorsque le 5-fluorouracile est utilisé seul.

Un traitement associant 5-fluorouracile/folinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quel que soit la sévérité, et ce jusqu'à disparition complète de tous ces symptômes.

La diarrhée pouvant être un signe de toxicité gastro-intestinale, les patients qui présentent une diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à disparition complète des symptômes, car une détérioration clinique rapide conduisant à une issue fatale peut se produire. Si des diarrhées et/ou des stomatites surviennent, il est conseillé de réduire les doses de 5-fluorouracile jusqu'à disparition complète de ces symptômes.

Sont spécialement prédisposées à ces toxicités, les personnes âgées et les patients avec une capacité physique réduite par leur maladie. Par conséquent, des précautions particulières devront être prises lorsque ces patients seront traités.

Chez les patients âgés et les patients qui ont reçu une radiothérapie préliminaire, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses réduites de 5-fluorouracile.

Le folinate de calcium ne doit pas être mélangé avec du 5-fluorouracile dans la même injection ou perfusion IV.

Les taux de calcium doivent être suivis chez les patients recevant un traitement associant 5-fluorouracile/folinate de calcium et un apport complémentaire en calcium doit être fourni si ces taux sont bas.

Folate de calcium/méthotrexate

Pour les détails spécifiques de réduction de la toxicité du méthotrexate, se référer au RCP du méthotrexate.

Le folinate de calcium n'a pas d'effet sur les toxicités non hématologiques du méthotrexate telles que la néphrotoxicité résultant de la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites au niveau des reins. Les patients qui présentent un ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les toxicités associées au méthotrexate (se reporter au RCP du méthotrexate). La présence d'une insuffisance rénale préexistante ou induite par le méthotrexate est potentiellement associée à un retard d'excrétion du méthotrexate et peut augmenter le besoin de plus fortes doses ou d'une utilisation prolongée de folinate de calcium.

Des doses excessives de folinate de calcium doivent être évitées puisque cela peut atténuer l'activité anti-tumorale du méthotrexate, spécialement dans le cas de tumeurs du SNC où le folinate de calcium s'accumule après des administrations répétées.

La résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique aussi une résistance au sauvetage folinique puisque ces deux médicaments partagent le même système de transport.

Un surdosage accidentel avec un antagoniste des folates, tel que le méthotrexate, doit être traité comme une urgence médicale. Plus l'intervalle de temps séparant l'administration du méthotrexate de celle du folinate de calcium augmente, plus l'efficacité du folinate de calcium à contrecarrer la toxicité diminue.

La possibilité que le patient prenne un autre traitement pouvant interagir avec le méthotrexate (par exemple, tout médicament pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate ou pouvant se lier à l'albumine sérique) doit toujours être prise en compte lorsque des anomalies des tests de laboratoire ou des toxicités cliniques sont observées.

Excipients

Ce médicament contient 3,15 mg de sodium par ml de solution, ce qui équivaut à 0,16 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Quand le folinate de calcium est donné en association avec un antagoniste de l'acide folique (par exemple le co-trimoxazole, la pyriméthamine, autres antibiotiques ayant un effet antifolique, méthotrexate) l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.

Le folinate de calcium peut diminuer l'effet des substances antiépileptiques : phénobarbital, phénytoïne, primidone et succinimides, et peut augmenter la fréquence des convulsions (une diminution des taux plasmatiques des médicaments anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs) (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de folinate de calcium et de 5-fluorouracile a été montrée comme augmentant l'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracile (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, les données, provenant d'études bien conduites, menées chez la femme enceinte ou allaitante sont insuffisantes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Cependant, rien n'indique que le folinate de calcium induit des effets nocifs lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Pendant la grossesse, le méthotrexate ne doit être administré qu'en cas d'indications strictes, pour lesquelles les bénéfices du médicament pour la mère doivent être évalués vis-à-vis du danger potentiel pour le fœtus. Si un traitement par le méthotrexate ou un autre antagoniste des folates est initié malgré la grossesse, il n'existe pas de limitation à l'utilisation du folinate de calcium pour diminuer leur toxicité ou contrecarrer leurs effets.

L'utilisation du 5-fluorouracile est généralement contre-indiquée pendant la grossesse et est contre-indiqué pendant l'allaitement ; ceci s'applique aussi à l'utilisation combinée du folinate de calcium et du 5-fluorouracile.

Veillez aussi vous référer aux RCP pour les médicaments contenant du méthotrexate, d'autres antagonistes des folates et du 5-fluorouracile.

Allaitement

On ne sait pas si le folinate de calcium est excrété dans le lait maternel. Le folinate de calcium peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire en fonction des indications thérapeutiques.

Fertilité

Le folinate de calcium est un produit intermédiaire dans le métabolisme de l'acide folique et se trouve naturellement dans le corps. Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le folinate de calcium chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'a pas été mis en évidence que le folinate de calcium ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences sont définies selon le système de classification MedDRA en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les deux indications thérapeutiques

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, urticaire.

Affections psychiatriques

Rare : insomnie, agitation et dépression après de fortes doses.

Affections du système nerveux

Rare : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques (voir rubrique 4.5).

Affections gastro-intestinales

Rare : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et Nécrolyse Épidermique Toxique (NET).

Des décès ont été reportés chez des patients recevant du folinate de calcium en association avec d'autres agents connus pour être associés à ces troubles. Un rôle contributif du folinate de calcium dans la survenue des cas de SJS/NET ne peut être exclu.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fièvre.

Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile uniquement

Généralement, le profil de sécurité dépend du schéma d'administration de 5-fluorouracile utilisé en raison de l'augmentation des toxicités induites par le 5-fluorouracile.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : aplasie médullaire, incluant des décès.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Indéterminée : hyperammoniémie.

Affections de la peau et du tissu sous cutané

Fréquent : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : mucosite, y compris stomatite et chéilite. Des décès sont survenus suite à des mucosites.

Schéma mensuel

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées.

Pas d'augmentation des autres toxicités induites par le 5-fluorouracile (par exemple, neurotoxicité).

Schéma hebdomadaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhées avec risques élevés de toxicité, et déshydratation, pouvant conduire à une hospitalisation voir même au décès.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de séquelle chez les patients ayant reçu une dose de folinate de calcium significativement plus élevé que la dose recommandée. Cependant des quantités excessives de folinate de calcium peuvent annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.

Lorsqu'un surdosage de l'association 5-fluorouracile et folinate de calcium se produit, les instructions en cas de surdosage en 5-fluorouracile doivent être suivies.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique, code ATC : V03AF03

Le folinate de calcium est le sel de calcium de l'acide 5-formyl tétrahydrofolique. C'est un métabolite actif de l'acide folinique et une coenzyme essentielle pour la synthèse des acides nucléiques dans les thérapies cytotoxiques.

Le folinate de calcium est fréquemment utilisé pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes des folates tel que le méthotrexate. Le folinate de calcium et les antagonistes des folates partagent le même vecteur de transport membranaire et entrent en compétition pour le transport à l'intérieur des cellules, en stimulant l'efflux des antagonistes des folates. Il protège aussi les cellules des effets des antagonistes des folates par restauration du pool réduit en folates. Le folinate de calcium sert de source pré-réduite de H4-folate ; il peut par conséquent éviter le blocage des antagonistes des folates et être une source pour les diverses formes de coenzymes de l'acide folique.

Le folinate de calcium est aussi fréquemment utilisé dans la modulation biochimique de la fluoropyridine (5-fluorouracile) pour augmenter son activité cytotoxique. Le 5-fluorouracile inhibe la thymidylate synthase, une enzyme clé impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine, et le folinate de calcium favorise l'inhibition de la thymidylate synthase en augmentant le pool de folate intracellulaire, stabilisant ainsi le complexe 5-fluorouracile-thymidylate synthase et augmentant l'activité.

Enfin, le folinate de calcium en intraveineux peut être administré pour la prévention et le traitement d'un déficit en folate quand celui-ci ne peut être évité ou corrigé par l'administration d'acide folique par voie orale. Cela peut être le cas lors d'une nutrition parentérale totale et dans le cas de troubles sévères de malabsorption. Il est aussi indiqué pour le traitement des anémies mégalo-blastiques dues à une déficience en acide folique, lorsque l'administration par voie orale est impossible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration par voie intramusculaire de la solution aqueuse, la disponibilité systémique est comparable à celle de l'administration par voie intraveineuse. Cependant, les pics sériques (C_{max}) atteints sont plus bas.

Distribution

Le volume de distribution de l'acide folinique est inconnu. Les pics sériques de la substance parente (acide D/L-5-formyl-tétrahydrofolique, acide folinique) sont atteints 10 minutes après administration IV.

L'AUC pour la L-5-formyl-THF et la 5-méthyl-THF est respectivement de $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l et de 129 ± 112 mg.min/l après une dose de 25 mg. L'isomère D inactif est présent en plus grande concentration que le L-5-formyl-tétrahydrofolate.

Biotransformation

Le folinate de calcium est un racémate où la forme L (L-5-formyl-tétrahydrofolate, L-5-formyl-THF) est l'énantiomère actif. Le produit métabolique majeur de l'acide folinique est l'acide 5-méthyl-tétrahydrofolique (5-méthyl-THF) qui est principalement produit dans le foie et la muqueuse intestinale.

Élimination

La demi-vie d'élimination est respectivement de 32-35 minutes pour la forme L-active et de 352-485 minutes pour la forme D-inactive. La demi-vie finale totale des métabolites actifs est d'environ 6 heures (après administration intraveineuse et intramusculaire). 80 à 90 % sont excrétés

dans l'urine (comme métabolites inactifs, 5- et 10-formyl-tétrahydrofolates), 5 à 8 % sont excrétés dans les selles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de génotoxicité, de cancérogénicité, de fertilité et de développement pré/postnatal n'a été réalisée avec le folinate de calcium.

Des études de toxicité sur la reproduction embryo-fœtale ont été réalisées chez le rat et le lapin. Les rats ont reçu jusqu'à 1800 mg/m², soit 9 fois la dose maximale recommandée pour l'homme, et les lapins ont reçu jusqu'à 3600 mg/m², soit 18 fois la dose maximale recommandée pour l'homme. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée chez les rats. À la dose maximale administrée aux lapins, on a observé une augmentation des résorptions embryonnaires, mais aucun autre effet indésirable sur le développement embryo-fœtal. Aucune résorption n'a été observée dans les groupes ayant reçu une dose 6 fois supérieure à la dose maximale recommandée pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Des incompatibilités ont été rapportées entre les formes injectables de folinate de calcium et les formes injectables de dropéridol, 5-fluorouracile, foscarnet et méthotrexate.

Dropéridol

- Le dropéridol à 1,25 mg/0,5 ml avec le folinate de calcium 5 mg/0,5 ml : précipitation immédiate par mélange direct dans une seringue après 5 minutes à 25 °C suivi de 8 minutes de centrifugation.
- Le dropéridol à 2,5 mg/0,5 ml avec le folinate de calcium 10 mg/0,5 ml : précipitation immédiate lorsque les médicaments sont injectés séquentiellement dans une tubulure en Y, sans rincer le bras Y entre les injections.

Fluorouracile

Le folinate de calcium ne doit pas être mélangé dans la même perfusion que le 5-fluorouracile car un précipité peut se former. Le fluorouracile à 50 mg/ml avec le folinate de calcium à 20 mg/ml, avec ou sans solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), ont été montrés comme étant incompatibles lors de mélanges en différentes quantités et conservés à 4 °C, 23 °C ou 32 °C dans des contenants en chlorure de polyvinyle.

Foscarnet

Il a été rapporté que le foscarnet à 24 mg/ml mélangé au folinate de calcium à 20 mg/ml produit une solution jaune trouble.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture du flacon : le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 jours à 25 °C (à l'abri de la lumière) et entre 2 et 8 °C après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C après dilution dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %).

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml ou 100 ml de solution dans des flacons en verre incolore, fermés par des bouchons en caoutchouc bromobutyle et scellés par des joints flip-off en aluminium. Les flacons sont placés dans un emballage extérieur.

Présentations :

- 1, 5 ou 10 flacons de 5 ml
- 1 ou 10 flacons de 10 ml
- 1 ou 10 flacons de 20 ml
- 1 ou 10 flacons de 30 ml
- 1 ou 10 flacons de 50 ml
- 1 ou 10 flacons de 100 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Ne pas l'utiliser si elle présente des signes visibles de détérioration (par exemple des particules). Seules les solutions limpides et exemptes de particules visibles doivent être utilisées.

Dilution pour perfusion intraveineuse

Pour administrer la dose à un patient donné, prélever de façon aseptique la quantité appropriée du Folinic acid Kalceks 10 mg/ml solution injectable/pour perfusion du flacon, puis la diluer avec l'une des solutions compatibles mentionnées ci-dessous.

Pour les conditions et la durée de conservation après dilution, voir rubrique 6.3.

Pour la perfusion intraveineuse, la solution peut être diluée avec :

- solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Folinic acid Kalceks (5 ml): BE662397

Folinic acid Kalceks (10 ml): BE662398

Folinic acid Kalceks (20 ml): BE662399

Folinic acid Kalceks (30 ml): BE662400

Folinic acid Kalceks (50 ml): BE662401

Folinic acid Kalceks (100 ml): BE662402

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation du texte : 03/2024.