

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kalcijev folinat Sandoz 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 10 mg folinske kisline v obliki kalcijevega folinata hidrata.

#### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 3,3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, rumenkasta raztopina, skoraj nemotna in brez vidnih delcev, s pH 7,0–8,6 in osmolarnostjo 275 mOsm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kalcijev folinat je indiciran

- za zmanjševanje toksičnosti in nevtralizacijo delovanja antagonistov folne kisline, kot je metotreksat, pri citotoksičnem zdravljenju in prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih. Pri citotoksičnem zdravljenju je ta postopek znan kot zaščita s kalcijevim folinatom.
- v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri citotoksičnem zdravljenju.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Zaščita s kalcijevim folinatom pri zdravljenju z metotreksatom:

Glede odmerjanja in načina uporabe kalcijevega folinata glejte uporabljeni protokol zdravljenja s srednje velikim ali velikim odmerkom metotreksata. Shema odmerjanja zaščite s kalcijevim folinatom je močno odvisna od odmerjanja in načina uporabe metotreksata v srednjevelikem ali velikem odmerku, zato jo določa protokol zdravljenja z metotreksatom.

Kot ponazoritev shem zdravljenja, uporabljenih pri odraslih, starejših in otrocih, se lahko uporabijo naslednje smernice:

Zaščito s kalcijevim folinatom je treba pri bolnikih z malabsorpcijskim sindromom ali drugimi prebavnimi motnjami, pri katerih enteralna absorpcija ni zagotovljena, izvajati parenteralno. Tudi odmerke nad 25–50 mg je treba dajati parenteralno, ker se enteralna absorpcija kalcijevega folinata zasiti.

Zaščita s kalcijevim folinatom je potrebna, kadar se metotreksat daje v odmerku nad 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, o njeni uporabi pa je treba razmisliti tudi pri odmerkih med 100 mg in 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

Odmerjanje in trajanje uporabe kalcijevega folinata sta odvisna predvsem od vrste in odmerka pri zdravljenju z metotreksatom, pojavnosti simptomov toksičnosti in zmožnosti izločanja metotreksata posameznega bolnika. Praviloma je prvi odmerek kalcijevega folinata 15 mg (6–12 mg/m<sup>2</sup>) in se daje 12–24 ur (najpozneje 24 ur) po začetku infuzije metotreksata. Enak odmerek se daje na šest ur v obdobju 72 ur. Po več parenteralnih odmerkih se lahko preide na peroralno obliko.

Poleg dajanja kalcijevega folinata zaščitno zdravljenje s kalcijevim folinatom vključuje tudi ukrepe za zagotavljanje hitrega izločanja metotreksata (vzdrževanje izločanja večjih količin urina in alkalizacija urina). Delovanje ledvic je treba spremljati z vsakodnevnim merjenjem serumskih ravni kreatinina.

V 48 urah po začetku infuzije metotreksata je treba izmeriti količino preostalega metotreksata v krvi. Če je količina preostalega metotreksata > 0,5 µmol/l, je treba odmerek kalcijevega folinata prilagoditi skladno z naslednjo preglednico:

Količina preostalega metotreksata v krvi 48 ur po začetku dajanja metotreksata	Dodatni odmerek kalcijevega folinata, ki se daje na šest ur v obdobju 48 ur ali dokler količina metotreksata ni manjša od 0,05 µmol/l
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

V kombinaciji s 5-fluorouracilom pri citotoksičnem zdravljenju:

Uporabljajo se različne sheme zdravljenja in različni odmerki, a noben odmerek ne shema nista dokazano optimalna.

Pri odraslih in starejših se za zdravljenje napredovalega ali metastatskega kolorektalnega raka uporabljajo naslednje sheme, ki so podane kot primeri. Pri otrocih ni podatkov o uporabi kalcijevega folinata v kombinaciji s 5-fluorouracilom.

*Shema z odmerjanjem dvakrat na mesec:*

Kalcijev folinat 200 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo, ki traja dve uri, sledita intravenski bolus 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila in 22-urna intravenska infuzija 5-fluorouracila (600 mg/m<sup>2</sup>) dva dneva zapored, vsaka dva tedna na 1. in 2. dan.

*Shema z odmerjanjem enkrat na teden:*

Kalcijev folinat 20 mg/m<sup>2</sup> z intravenskim bolusom, injekcijo ali intravensko infuzijo v odmerku od 200 do 500 mg/m<sup>2</sup>, ki se daje dve uri, in 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila v obliki intravenske bolusne injekcije na sredini ali na koncu infuzije kalcijevega folinata.

*Shema z odmerjanjem enkrat na mesec:*

Kalcijev folinat 20 mg/m<sup>2</sup> z bolusno intravensko injekcijo ali od 200 do 500 mg/m<sup>2</sup> v obliki intravenske infuzije, ki traja dve uri, takoj nato 425 ali 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila v obliki intravenske bolusne injekcije, pet dni zapored.

Pri uporabi kalcijevega folinata v kombinaciji s 5-fluorouracilom bo morda treba spremeniti odmerki 5-fluorouracila in vmesni interval brez zdravljenja, in sicer glede na bolnikovo stanje, klinični odziv in toksičnost, odvisno od odmerka, kot je navedeno v informacijah o zdravilu za 5-fluorouracil. Zmanjšanje odmerka kalcijevega folinata ni potrebno.

Število ciklov zdravljenja je odvisno od zdravnikove presoje.

*Protisredstvo proti antagonistom folne kisline trimetreksatu, trimetoprimu in pirimetaminu:*

*Toksičnost trimetreksata:*

- Preprečevanje: Kalcijev folinat je treba dajati vsak dan med zdravljenjem s trimetreksatom in še 72 ur po zadnjem odmerku trimetreksata. Kalcijev folinat se lahko daje po intravenski poti v odmerku 20 mg/m<sup>2</sup>, pet do deset minut na šest ur, v skupnem dnevnem odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>, ali po peroralni poti s štirimi odmerki po 20 mg/m<sup>2</sup>, danimi v enakih časovnih razmakih. Dnevne odmerke kalcijevega folinata je treba prilagoditi glede na hematološko toksičnost trimetreksata.
- Preveliko odmerjanje (ki se lahko pojavi pri odmerkih trimetreksata nad 90 mg/m<sup>2</sup> brez sočasnega dajanja kalcijevega folinata): po koncu dajanja trimetreksata se kalcijev folinat 40 mg/m<sup>2</sup> daje intravensko na šest ur, in to tri dni.

*Toksičnost trimetoprima:*

- Po koncu dajanja trimetoprima se kalcijev folinat daje v odmerku 3–10 mg/dan do povrnitve normalne krvne slike.

*Toksičnost pirimetamina:*

- V primeru velikih odmerkov pirimetamina ali daljšega zdravljenja z majhnimi odmerki se glede na izvide krvne slike periferne krvi sočasno daje kalcijev folinat v odmerku od 5 do 50 mg/dan.

Način uporabe:

**Kalcijev folinat se sme dajati le z intramuskularno ali intravensko injekcijo in se ne sme aplicirati intratekalno.**

Pri intratekalnem dajanju folinske kisline, ki je sledilo prevelikemu intratekalnemu odmerku metotreksata, so poročali o smrtnem izidu.

V primeru intravenskega dajanja zaradi vsebnosti kalcija v raztopini se ne sme injicirati več kot 160 mg kalcijevega folinata na minuto.

Pri intravenski infuziji se lahko kalcijev folinat pred uporabo razredči z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno raztopino glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Perniciozna anemija ali druge anemije, ki so posledica pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub>.

Za uporabo kalcijevega folinata z metotreksatom ali 5-fluorouracilom med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6 in povzetek glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo metotreksat oziroma 5-fluorouracil.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

**Kalcijev folinat se sme dajati le z intramuskularno ali intravensko injekcijo in se ne sme aplicirati intratekalno.**

Pri intratekalnem dajanju folinske kisline, ki je sledilo prevelikemu intratekalnemu odmerku metotreksata, so poročali o smrtnem izidu.

#### Splošno:

Kalcijev folinat se sme uporabljati z metotreksatom ali 5-fluorouracilom le pod neposrednim nadzorom zdravnika z izkušnjami v uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje raka.

Zdravljenje s kalcijevim folinatom lahko prikrije perniciozno anemijo in druge anemije, ki so posledica pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub>.

Številna citotoksična zdravila (neposredni ali posredni zaviralci sinteze DNA, kot so hidrosikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin) povzročajo makrocitozo. Takšna makrocitosa se ne sme zdraviti s folinsko kislino.

Pri epileptičnih bolnikih, ki se zdravijo s fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom ali sukcinimidi, obstaja tveganje za večjo pogostnost napadov zaradi znižanja plazemske koncentracije antiepileptičnih zdravil. Med zdravljenjem s kalcijevim folinatom in po njem je priporočljivo klinično spremljanje, morebitno spremljanje plazemskih koncentracij in po potrebi prilagoditev odmerka antiepileptičnega zdravila (glejte tudi poglavje 4.5).

#### Kalcijev folinat/5-fluorouracil

Kalcijev folinat lahko poveča toksičnost 5-fluorouracila, predvsem pri starejših ali oslabljenih bolnikih. Toksičnost se najpogosteje kaže kot levkopenija, mukozitis, stomatitis in/ali driska, kar lahko omejuje odmerek. V primeru toksičnosti kombinirane uporabe kalcijevega folinata in 5-fluorouracila je treba odmerek 5-fluorouracila zmanjšati bolj, kot če se 5-fluorouracil uporablja samostojno.

Kombiniranega zdravljenja s 5-fluorouracilom in kalcijevim folinatom se ne sme uvesti ali vzdrževati pri bolnikih s simptomi gastrointestinalne toksičnosti, ne glede na njihovo izrazitost, dokler vsi ti simptomi popolnoma ne izginejo.

Ker je driska lahko znak gastrointestinalne toksičnosti, je treba bolnike z drisko skrbno spremljati, dokler simptomi popolnoma ne izginejo, saj se lahko pojavi hitro klinično poslabšanje, ki vodi v smrt. Če se pojavi driska in/ali stomatitis, je priporočljivo zmanjšati odmerek 5-FU, dokler simptomi popolnoma ne izginejo. Starejši in bolniki s slabo telesno kondicijo, ki je posledica bolezni, so še posebno dovzetni za te toksične učinke. Zato je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna posebna previdnost.

Pri starejših bolnikih in predhodno obsevanih bolnikih je priporočljivo začeti z zmanjšanim odmerkom 5-fluorouracila.

Kalcijev folinat se na splošno ne sme mešati s 5-fluorouracilom v isti intravenski injekciji ali infuziji. Za več informacij glejte poglavje 6.2.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom in kalcijevim folinatom, je treba spremljati ravni kalcija in ga, če je treba, dodajati.

#### Kalcijev folinat/metotreksat

Za konkretne podrobnosti o zmanjševanju toksičnosti metotreksata glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metotreksat.

Kalcijev folinat nima učinka na nehematološke toksične učinke metotreksata, kot sta nefrotoksičnost zaradi uporabe metotreksata in/ali obarjanje presnovkov v ledvicah. Pri bolnikih, pri katerih je zgodnje izločanje metotreksata zapozneno, obstaja večja verjetnost za reverzibilno ledvično odpoved in druge toksične učinke, povezane z metotreksatom (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metotreksat). Obstoječa ali z metotreksatom povzročena ledvična insuficienca je potencialno povezana z zapoznelim izločanjem metotreksata in lahko poveča potrebo po večjih odmerkih ali dolgotrajnejši uporabi kalcijevega folinata.

Prevelikim odmerkom kalcijevega folinata se je treba izogibati, saj lahko poslabšajo protitumorsko delovanje metotreksata, zlasti pri tumorjih osrednjega živčevja, kjer se kalcijev folinat po večkratnih ciklih zdravljenja kopiči.

Odpornost proti metotreksatu kot posledica zmanjšane transporta skozi membrano pomeni tudi odpornost proti zaščiti s folinsko kislino, saj se zdravilo prenašata z istim transportnim sistemom.

Nenamerno preveliko odmerjanje antagonist folinata, kot je metotreksat, je treba zdraviti kot nujno stanje. S podaljševanjem časovnega intervala med dajanjem metotreksata in zaščitnim zdravljenjem s kalcijevim folinatom se učinkovitost kalcijevega folinata pri preprečevanju toksičnosti zmanjšuje.

Ob pojavu laboratorijskih nepravilnosti ali klinične toksičnosti je treba vedno pomisliti na možnost, da bolnik jemlje tudi druga zdravila, ki medsebojno delujejo z metotreksatom (npr. zdravila, ki lahko ovirajo izločanje metotreksata ali vezavo na serumski albumin).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 3,3 mg (0,14 mmol) natrija na ml.

#### Odmerki, manjši od 7 ml (70 mg):

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### Za največji enkratni odmerek 500 mg/m<sup>2</sup>, tj. 850 mg (za povprečno telesno površino 1,7 m<sup>2</sup>):

To zdravilo vsebuje 280,5 mg natrija na 85 ml odmerek, kar je enako 14 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kadar se kalcijev folinat daje skupaj z antagonistom folne kisline (npr. kotrimoksazolom ali pirimetaminom), se lahko učinkovitost antagonista folne kisline zmanjša ali popolnoma izniči.

Kalcijev folinat lahko zmanjša učinek antiepileptikov fenobarbitala, primidona, fenitoina in sukcinimidov ter lahko poveča pogostnost napadov (lahko se zmanjša plazemska raven encimskih induktorjev antikonvulzivov, ker se poveča njihova jetrna presnova, saj so folati eni izmed kofaktorjev) (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasno dajanje kalcijevega folinata in 5-fluorouracila dokazano poveča učinkovitost in toksičnost 5-fluorouracila (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Pri nosečnicah ali doječih materah niso naredili nobenih ustreznih in dobro nadzorovanih raziskav. Formalne študije vpliva na sposobnost razmnoževanja s kalcijevim folinatom niso bile opravljene. Ne kaže, da bi folinska kislina povzročala škodljive učinke, če se uporablja med nosečnostjo. Med nosečnostjo se sme metotreksat dajati le, če je nujno potrebno, pri čemer je treba pretehtati koristi zdravila za mater in morebitna tveganja za plod. Če zdravljenje z metotreksatom ali drugimi antagonisti folinata poteka kljub nosečnosti ali dojenju, ni omejitev glede uporabe kalcijevega folinata za zmanjševanje toksičnosti oziroma blaženje učinkov.

Uporaba 5-fluorouracila je na splošno kontraindicirana med nosečnostjo in kontraindicirana med dojenjem, kar velja tudi za kombinirano uporabo kalcijevega folinata in 5-fluorouracila.

Glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo metotreksat, druge folatne antagoniste in 5-fluorouracil.

##### Dojenje

Ni znano, ali se kalcijev folinat izloča v materino mleko. Kalcijev folinat se sme med dojenjem uporabljati le, če je to glede na terapevtske indikacije nujno potrebno.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da bi imel kalcijev folinat vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Seznam je naveden po organskih sistemih, prednostnem izrazu po MedDRA in pogostnosti, in sicer z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### Obe terapevtski indikaciji

##### *Bolezni imunskega sistema*

Zelo redki: alergijske reakcije, vključno z anafilaktoidnimi/anafilaktičnimi reakcijami in urtikarijo

*Psihiatrične motnje*

Redki: nespečnost, agitacija in depresija po večjih odmerkih

*Bolezni živčevja*

Redki: povečana pogostnost napadov pri bolnikih z epilepsijo (glejte tudi poglavje 4.5)

*Bolezni prebavil*

Redki: prebavne motnje po večjih odmerkih

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Občasni: po dajanju kalcijevega folinata v obliki raztopine za injiciranje so opazili povišano telesno temperaturo

Kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom:

Na splošno je varnostni profil odvisen od uporabljene sheme zdravljenja s 5-fluorouracilom zaradi povečane toksičnosti, ki jo povzroča 5-fluorouracil.

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana pogostnost: hiperamoniemija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo pogosti: odpoved kostnega mozga, vključno s smrtnimi primeri

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: mukozitis, vključno s stomatitisom in heilitisom. Zaradi mukozitisa je prišlo tudi do smrtnih izidov.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: palmarno-plantarna eritrodizesteziya

Shema z odmerjanjem enkrat na mesec:

*Bolezni prebavil*

Zelo pogosti: bruhanje in navzea

Drugi toksični učinki 5-fluorouracila niso povečani (npr. nevrotoksičnost).

Shema z odmerjanjem enkrat na teden:

*Bolezni prebavil*

Zelo pogosti: driska z večjo toksičnostjo in dehidracija s posledičnim bolnišničnim zdravljenjem in celo smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih, ki so prejeli precej več kalcijevega folinata, kot je priporočen odmerek, niso poročali o posledicah. Čezmerna količina kalcijevega folinata lahko izniči kemoterapevtski učinek antagonistov folne kisline.

V primeru prevelikega odmerjanja kombinacije 5-fluorouracila in kalcijevega folinata upoštevajte navodila za preveliko odmerjanja za 5-FU.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaščito organizma pri zdravljenju neoplazem, oznaka ATC: V03A F03

##### Mehanizem delovanja

Kalcijev folinat je kalcijeva sol 5-formil-tetrahidrofolne kisline. Je aktivni presnovek folinske kisline in esencialni koencim za sintezo nukleinskih kislin pri citotoksičnem zdravljenju.

Kalcijev folinat se pogosto uporablja za zmanjševanje toksičnosti in nasprotovanje delovanju folatnih antagonistov, kot je metotreksat. Kalcijev folinat in folatni antagonisti uporabljajo isti membranski transportni prenašalec in tekmujejo za transport v celice, s čimer spodbujajo izplavljanje folatnih antagonistov. Kalcijev folinat z nadomeščanjem zmanjšane količine folatov tudi ščiti celice pred učinki folatnih antagonistov. Kalcijev folinat se uporablja kot predreducirani vir H4-folata in tako obide blokado folatnih antagonistov ter zagotovi vir različnih koencimskih oblik folne kisline.

Kalcijev folinat se pogosto uporablja tudi pri biokemijski modulaciji fluoropiridina (5-fluorouracila), da poveča njegovo citotoksično delovanje. 5-fluorouracil zavira timidilat-sintazo (TS), ključni encim v biosintezi pirimidinov. Kalcijev folinat poveča zaviranje TS, tako da poveča znotrajcelično količino folata in s tem stabilizira kompleks 5-fluorouracila in TS ter poveča njegovo aktivnost.

Nenazadnje se kalcijev folinat lahko v intravenski obliki uporablja tudi za preprečevanje in zdravljenje pomanjkanja folatov, kadar tega ni mogoče preprečiti ali odpraviti s peroralnim dajanjem folne kisline. To je lahko ustrezno v primeru popolne parenteralne prehrane in hudih malabsorpcijskih motenj. Indicirano je tudi za zdravljenje megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja folne kisline, kadar peroralno jemanje ni mogoče.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po intramuskularni uporabi vodne raztopine je biološka uporabnost podobna kot pri intravenski uporabi, najvišja serumska koncentracija ( $C_{max}$ ) pa je nižja.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen folinske kisline ni znan.

Najvišja serumska koncentracija osnovne spojine (D/L-formil-tetrahidrofolne kisline, folinske kisline) se doseže 10 minut po intravenski aplikaciji.

Površini pod krivuljo (AUC) za L-5-formil-THF in 5-metil-THF po odmerku 25 mg sta  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l oziroma  $129 \pm 11$  mg.min/l. Neaktivna D-izomera je prisotna v višjih koncentracijah kot L-5-formil-tetrahidrofolat.

### Biotransformacija

Kalcijev folinat je racemat, v katerem je L-oblika (L-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktivna enantiomera.

Glavni presnovni produkt folinske kisline je 5-metil-tetrahidrofolna kislina (5-metil-THF), ki nastaja predvsem v jetrih in črevesni sluznici.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja aktivne L-oblike je 32–35 minut, neaktivne D-oblike pa 352–485 minut.

Skupni razpolovni čas aktivnih presnovkov je približno šest ur (po intravenski ali intramuskularni aplikaciji).

80–90 % se izloči z urinom v obliki neaktivnih presnovkov, 5- in 10-formil-tetrahidrofolata, 5–8 % pa se izloči z blatom.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg podatkov, ki so vključeni v druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov, pomembnih za klinično varnost.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Poročali so o inkompatibilnostih med injektibilnimi oblikami kalcijevega folinata in injektibilnimi oblikami droperidola, fluorouracila, foskarneta in metotreksata.

### *Droperidol*

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 5 mg/0,5 ml; po neposrednem 5-minutnem mešanju pri 25 °C in 8-minutnem centrifugiranju se je v injekcijski brizgi takoj pojavila oborina.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml; ko so zdravili zaporedno injicirali skozi spoj Y brez vmesnega izpiranja stranskega spoja Y, se je takoj pojavila oborina.

### *Fluorouracil*

Na splošno se kalcijev folinat ne sme mešati s fluorouracilom v isti infuziji, ker lahko nastane oborina. Fluorouracil 50 mg/ml je dokazano nezdržljiv s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, s 5 % raztopino glukoze v vodi ali brez nje, pri mešanju različnih količin in shranjen pri 4 °C, 23 °C ali 32 °C v polivinilkloridnih vsebnikih.

Raztopina kalcijevega folinata (10 mg/ml) in raztopina fluorouracila (50 mg/ml) sta dokazano združljivi v mešanici v razmerju 1 : 1, ki je stabilna 48 ur, shranjena pri največ 32 °C in zaščitena pred svetlobo.

### *Foskarnet*

Poročajo, da je po mešanju foskarneta 24 mg/ml in kalcijevega folinata 20 mg/ml nastala motna rumena raztopina.

## **6.3 Rok uporabnosti**

### Neodprto

2 leti

### Po razredčenju za infuzijo

Po redčenju z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom do koncentracije 0,2 mg/ml in 4,0 mg/ml so dokazali 28-dnevno kemijsko in fizikalno obstojnost zdravila med uporabo pri temperaturi 2–8 °C.

Po redčenju s 5-odstotno glukozo do koncentracije 0,2 mg/ml so dokazali 4-dnevno, po redčenju do koncentracije 4,0 mg/ml pa 28-dnevno kemijsko in fizikalno obstojnost zdravila med uporabo, pri temperaturi 2–8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čase shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je bilo odprtje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Raztopina za injiciranje/infundiranje je pakirana v vialo iz rjavega stekla tipa I s sivim zamaškom iz bromobutilne gume, zaprte z aluminijasto zaporko, ki se odstrani na poteg.

Razpoložljive velikosti pakiranja

1, 5, 10 vial s 3 ml  
1, 5, 10 vial s 5 ml  
1 viala z 10 ml  
1 viala z 20 ml  
1 viala s 35 ml  
1 viala s 50 ml  
1 viala s 100 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred dajanjem kalcijev folinat vizualno preglejte. Raztopina za injiciranje/infundiranje mora biti bistra in rumenkaste barve. Če je videti motna ali vsebuje delce, jo zavržite.

Redčenje za infuzijo

Glede na potrebni odmerek za bolnika, izražen v mg, iz vial(e) aseptično odvzemite ustrezno količino raztopine za injiciranje/infundiranje, ki vsebuje kalcijev folinat 10 mg/ml, in jo nato razredčite z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno raztopino glukoze.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino takoj po prvi uporabi zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02280/001-011

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9.1.2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 10. 2021