

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Calcium folinate Sandoz 10 mg/ml  
injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 10 mg kyseliny folínovej vo forme hydrátu kalciumfolinátu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 3,3 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

injekčný/infúzny roztok

Číry, žltkastý roztok, prakticky bez zákalu a nečistôt s pH 7,0 – 8,6 a osmolaritou 275 mOsm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Calcium folinate Sandoz je indikovaný:

- na obmedzenie toxických účinkov a neutralizovanie pôsobenia antagonistov kyseliny listovej, ako je metotrexát pri cytotoxicknej liečbe a predávkovaní u dospelých a detí. Táto metóda používaná pri cytotoxicknej liečbe sa všeobecne nazýva ochranná liečba kalciumfolinátom;
- v kombinácii s 5-fluóruracilom pri cytotoxicknej liečbe.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

##### *Ochranná liečba kalciumfolinátom pri liečbe metotrexátom*

Pozri protokol podávania strednej alebo vysokej dávky metotrexátu pre dávkovanie a spôsob podania kalciumfolinátu. Dávkovacia schéma na ochrannú liečbu kalciumfolinátom závisí od podávania a spôsobu podania strednej alebo vysokej dávky metotrexátu a preto sa riadi metotrexátovým protokolom.

Nasledovné pokyny môžu slúžiť ako ilustračné schémy použité u dospelých, starších pacientov a detí:

U pacientov s malabsorpčným syndrómom alebo inými gastrointestinálnymi poruchami, kde nie je zabezpečená enterálna absorpcia, sa musí ochranná liečba kalciumfolinátom podávať parenterálne. Dávky 25 – 50 mg sa musia podávať parenterálne kvôli saturovanej enterálnej absorpcii kalciumfolinátu.

Ochranná liečba kalciumfolinátom je nevyhnutná, pokiaľ je metotrexát podávaný v dávkach prekračujúcich 500 mg/ m<sup>2</sup> telesného povrchu, a je potrebné o nej uvažovať pri dávkach metotrexátu 100 – 500 mg/ m<sup>2</sup> telesného povrchu.

Dávkovanie a dĺžka liečby kalciumfolinátom primárne závisí od typu liečby metotrexátom a jeho dávkovaní, výskytu toxických symptómov a individuálnej exkretnej kapacity metotrexátu. Zvyčajne sa podáva prvá dávka kalciumfolinátu 15 mg (6 – 12 mg/m<sup>2</sup>) 12 – 24 hodín (najneskôr 24 hodín) po začiatku infúzie metotrexátu. Rovnaká dávka sa podáva každých 6 hodín v priebehu 72 hodín. Po niekoľkých parenterálnych dávkach je možné prejsť na perorálnu formu.

Neoddeliteľnou súčasťou ochrannej liečby kalciumfolinátom, okrem pokynov na dávkovanie, sú opatrenia na zabezpečenie rýchlej exkrécie metotrexátu (udržiavanie vysokej produkcie moču a jeho alkalinizácie). Funkcia obličiek sa musí denne sledovať meraním sérových hladín kreatinínu.

Zvyšková hladina metotrexátu v krvi sa musí merať 48 hodín po začiatku infúzie metotrexátu. Pokiaľ je hladina zvyškového metotrexátu > 0,5 µmol/l, musí sa dávkovanie kalciumfolinátu upraviť podľa nasledovnej tabuľky:

Zvyšková hladina metotrexátu v krvi 48 hodín po začatí podávania metotrexátu	Dodatočná dávka kalciumfolinátu, ktorá musí byť podávaná každých 6 hodín po dobu 48 hodín, alebo kým sú hladiny metotrexátu nižšie ako 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 kombinácii s 5-fluóruracilom pri cytotoxickej liečbe:*

Používajú sa rôzne dávkovacie schémy a rôzne dávky, bez toho aby sa preukázalo, že niektorá dávka alebo schéma sú optimálne.

Ako príklad sa uvádzajú nasledovné dávkovacie schémy používané pri liečbe dospelých a starších pacientov s pokročilým alebo metastatickým kolorektálnym karcinómom. Nie sú k dispozícii údaje o použití kalciumfolinátu v kombinácii s 5-fluóruracilom u detí.

*Dvojmesačná dávkovacia schéma:*

200 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu dvoch hodín a následne podanie 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu vo forme intravenózneho bolusu a 22 hodinová infúzia 5-fluóruracilu (600 mg/m<sup>2</sup>) v priebehu dvoch po sebe nasledujúcich dňoch, každé 2 týždne v deň 1 a 2.

*Týždenná dávkovacia schéma:*

20 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou bolusovou injekciou alebo 200 až 500 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu 2 hodín plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu podaného intravenóznou bolusovou injekciou v strede alebo na konci infúzie kalciumfolinátu.

*Mesačná dávkovacia schéma:*

20 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou bolusovou injekciou alebo 200 až 500 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu 2 hodín a okamžite nasleduje 425 mg/m<sup>2</sup> alebo 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu podaného intravenóznou bolusovou injekciou v priebehu piatich po sebe nasledujúcich dňoch.

Pre použitie kalciumfolinátu v kombinácii s 5-fluóruracilom môže byť potrebné prispôbiť dávku 5-fluóruracilu a interval bez terapie v závislosti od stavu pacienta, klinickej odpovede a toxicity limitujúcej dávku tak, ako je to uvedené v písomnej informácii pre používateľa pre 5-fluóruracil. Zníženie dávky kalciumfolinátu nie je nutné.

Určenie počtu opakovaní terapeutických cyklov je ponechané na úvahe klinického lekára.

*Antidotum antagonistov kyseliny listovej trimetrexátu, trimetoprimu a pyrimetamínu:*

*Toxicita trimetrexátu:*

- Prevencia: kalciumfolinát sa podáva v priebehu liečby s trimetrexátom každý deň a 72 hodín po poslednej dávke trimetrexátu. Kalciumfolinát sa môže podávať buď intravenózne v dávke 20 mg/m<sup>2</sup> po dobu 5 až 10 minút každých 6 hodín do celkovej dennej dávky 80 mg/m<sup>2</sup> alebo perorálne v štyroch dávkach 20 mg/m<sup>2</sup> podaných v rovnakých časových intervaloch. Denné dávky kalciumfolinátu sa musia upraviť v závislosti od hematologickej toxicity trimetrexátu.
- Predávkovanie (možné u dávok trimetrexátu nad 90 mg/m<sup>2</sup> bez súčasného podávania kalciumfolinátu): po ukončení podávania trimetrexátu sa podáva 40 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu intravenózne každých 6 hodín po dobu 3 dní.

*Toxicita trimetoprimu:*

- Po ukončení podávania trimetoprimu se podáva 3 – 10 mg/deň kalciumfolinátu, kým nie je krvný obraz v norme.

*Toxicita pyrimetamínu:*

- V prípadoch podávania vysokej dávky pyrimetamínu alebo pri predĺženej liečbe s nižšími dávkami sa musí súbežne podávať 5 až 50 mg/deň kalciumfolinátu v závislosti od výsledkov periférneho krvného obrazu.

*Spôsob podávania:*

**Kalciumfolinát sa musí podávať iba intramuskulárnou alebo intravenóznou injekciou a nesmie sa podávať intratekálne.**

Pri intratekálnom podaní kyseliny folínovej, ktoré nasledovalo po intratekálnom predávkovaní metotrexátom, bolo hlásené úmrtie.

Vzhľadom k tomu, že roztok obsahuje vápnik, nesmie byť v prípade intravenózneho podania podané viac ako 160 mg/min kalciumfolinátu.

Na prípravu intravenózneho infúzie sa môže kalciumfolinát pred použitím riediť s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na kalciumfolinát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Perniciózna anémia alebo iné druhy anémií, ktorých vznik je podmienený nedostatkom vitamínu B<sub>12</sub>.

Pokiaľ ide o použitie kalciumfolinátu s metotrexátom alebo 5-fluóruracilom v priebehu tehotenstva a dojčenia, pozri časť 4.6 a súhrny charakteristických vlastností liekov obsahujúcich metotrexát a 5-fluóruracil.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

**Kalciumfolinát sa musí podávať iba intramuskulárnou alebo intravenóznou injekciou a nesmie sa podávať intratekálne.**

Pri intratekálnom podaní kyseliny folínovej, ktoré nasledovalo po intratekálnom predávkovaní metotrexátom, bolo zaznamenané úmrtie.

*Všeobecné poznámky:*

Kalciumfolinát je možné podávať s metotrexátom alebo 5-fluóruracilom iba pod priamym dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s chemoterapiou nádorov.

Liečba kalciumfolinátom môže maskovať pernicióznú anémiu a ostatné druhy anémií podmienených nedostatkom vitamínu B<sub>12</sub>.

Užívanie viacerých cytotoxických liekov (priamych alebo nepriamych inhibítorov syntézy DNA ako sú hydroxykarbamid, cytarabín, merkaptopurín, tioguanín) vedie k makrocytóze. Takáto makrocytóza sa nesmie liečiť kyselinou folínovou.

U epileptických pacientov liečených fenobarbitalom, fenytoínom, primidónom a sukcinimidmi existuje riziko zvýšeného výskytu záchvatov vplyvom zníženia plazmatických koncentrácií antiepileptík. Odporúča sa klinické sledovanie, prípadné sledovanie plazmatických koncentrácií, a v prípade potreby, úprava dávky antiepileptík v priebehu podávania kalciumfolinátu a po jeho ukončení (pozri tiež časť 4.5).

#### Kalciumfolinát/5-fluóruracil

Kalciumfolinát môže zvýšiť riziko toxicity 5-fluóruracilu, najmä u starších alebo oslabených pacientov. Najčastejšími prejavmi limitujúcimi dávku sú leukopénia, mukozitída, stomatitída a/alebo hnačka. V prípadoch prejavov toxicity, ak sa kalciumfolinát a 5-fluóruracil podávajú spoločne, sa musí dávka 5-fluóruracilu znížiť viac, ako keď sa 5-fluóruracil podáva samostatne.

Kombinovaná liečba 5-fluóruracilom/kalciumfolinátom sa nesmie začať ani udržiavať u pacientov s príznakmi gastrointestinálnej toxicity bez ohľadu na ich závažnosť, až do doby vymiznutia príznakov.

Pretože hnačka môže byť prejavom gastrointestinálnej toxicity, pacienti, ktorí majú hnačku, musia byť starostlivo sledovaní až do doby vymiznutia príznakov, pretože môže dôjsť k rýchlemu klinickému zhoršeniu vedúcemu až k úmrtiu. Ak sa objaví hnačka a/alebo stomatitída, odporúča sa znížiť dávku 5-fluóruracilu, kým príznaky úplne nevymiznú. Starší pacienti a pacienti so zníženou fyzickou výkonnosťou spôsobenou ich ochorením majú sklony k týmto toxicitám. Preto sa liečbe týchto pacientov musí venovať zvláštna pozornosť.

U starších pacientov a pacientov, ktorí sa podrobili predbežnej rádioterapii, sa odporúča začať zníženou dávkou 5-fluóruracilu.

Kalciumfolinát sa nesmie miešať s 5-fluóruracilom v tej istej intravenózne inžekcii alebo infúzii. Pre viac informácií, pozri časť 6.2.

U pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu 5-fluóruracilom/kalciumfolinátom, sa musia sledovať hladiny vápnika a v prípade nízkych hladín sa musí doplniť vápnik.

#### Kalciumfolinát/metotrexát

Špecifické detaily o znížení toxicity metotrexátu nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre metotrexát.

Kalciumfolinát nemá vplyv na nehematologické toxicity metotrexátu, ako je nefrotoxicita vyplývajúca z precipitácie metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v obličkách. U pacientov, u ktorých došlo k oneskorenému počiatočnému vylučovaniu metotrexátu, sa pravdepodobne vyvinie reverzibilné renálne zlyhanie a iné toxicity spojené s metotrexátom (prosím pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre metotrexát). Už existujúca alebo metotrexátom vyvolaná renálna insuficiencia býva často spojená s oneskoreným vylučovaním metotrexátu, čo môže zvýšiť potrebu podávania vyšších dávok kalciumfolinátu alebo predĺženie doby jeho podávania.

Je nutné sa vyhnúť podaniu príliš vysokých dávok kalciumfolinátu, pretože sa môže oslabiť protinádorové pôsobenie metotrexátu, najmä u tumorov CNS, kde sa po opakovaných liečebných cykloch hromadí kalciumfolinát.

Rezistencia voči metotrexátu ako výsledok zníženého membránového transportu zahŕňa aj rezistenciu voči ochrannej liečbe kyselinou folínovou, pretože tieto lieky majú rovnaký transportný systém.

Náhodné predávkovanie antagonistom kyseliny folínovej, ako je metotrexát, sa musí liečiť ako núdzový stav. Akonáhle sa zvyšuje časový interval medzi podaním metotrexátu a ochrannou liečbou kalciumfolinátom, znižuje sa účinnosť kalciumfolinátu pri potláčaní prejavov toxicity.

V prípade výskytu abnormálnych laboratórnych výsledkov alebo pri klinických prejavoch toxicity je vždy potrebné zvážiť možnosť, že pacient užíva ďalšie lieky interagujúce s metotrexátom (napr. lieky, ktoré môžu zasahovať do vylučovania metotrexátu alebo sa viazať na sérový albumín).

#### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 3,3 mg (0,14 mmol) sodíka v 1 ml.

#### Dávky nižšie ako 7ml (70 mg):

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pre maximálne jednotlivé dávky 500 mg / m<sup>2</sup>, t.j. 850 mg (pre priemernú plochu tela 1,7 m<sup>2</sup>): Tento liek obsahuje 280,5 mg sodíka v 85 ml dávke, čo zodpovedá 14% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Keď sa kalciumfolinát kombinuje s antagonistom kyseliny listovej (napr. kotrimoxazol, pyrimetamín), účinnosť antagonistu kyseliny listovej sa buď zníži alebo sa úplne neutralizuje.

Kalciumfolinát môže znížiť účinok antiepileptik: fenobarbital, primidón, fenytoín a sukcinimidov; a môže zvýšiť častotu výskytu záchvatov (môže byť pozorované zníženie plazmatických hladín enzymatických induktorov antikonvulzív, pretože pečenný metabolizmus je zvýšený, keďže foláty sú jedným z kofaktorov) (pozri tiež časti 4.4 a 4.8).

Preukázalo sa, že súbežné podávanie kalciumfolinátu s 5-fluóruracilom zvyšuje účinnosť a toxicitu 5-fluóruracilu (pozri časť 4.5, 4.4 a 4.8).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne a dobre kontrolované klinické štúdie vykonané u gravidných alebo dojčiacich žien. Nevykonali sa žiadne reprodukčné štúdie toxicity na zvieratách s kalciumfolinátom. Nie sú žiadne náznaky, že by kyselina folínová podávaná počas gravidity vyvolávala škodlivé účinky. V priebehu gravidity sa môže metotrexát podávať len v jasne indikovaných prípadoch, keď prospešné účinky lieku pre matku prevážia nad možnými rizikami pre plod. V prípade liečby metotrexátom alebo inými antagonistami kyseliny folínovej v priebehu gravidity alebo dojčenia nie sú žiadne obmedzenia, pretože podávanie kalciumfolinátu znižuje prejavy toxicity alebo pôsobí proti účinkom tejto liečby.

Podávanie 5-fluóruracilu je všeobecne kontraindikované v období gravidity a dojčenia; to sa týka tiež kombinovaného podávania kalciumfolinátu s 5-fluóruracilom.

Prosím pozri tiež súhrny charakteristických vlastností lieku obsahujúceho metotrexát, ostatné antagonisty folátov a 5-fluóruracil.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa kalciumfolinát vylučuje do materského mlieka. Ak sa to s ohľadom na liečebné indikácie považuje za nevyhnutné, môže sa kalciumfolinát v priebehu dojčenia podávať.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistuje žiaden dôkaz o tom, že by používanie kalciumfolinátu ovplyvňovalo schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov, terminológie MedDRA a frekvencie s použitím nasledovných kategórií frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

##### Obidve liečebné indikácie:

###### *Poruchy imunitného systému*

Veľmi zriedkavé : alergické reakcie, vrátane anafylaktoidných/anafylaktických reakcií a žihľavky.

###### *Psychické poruchy*

Zriedkavé: insomnia, agitovanosť a depresia po vysokých dávkach.

###### *Poruchy nervového systému*

Zriedkavé: zvýšenie frekvencie výskytu epileptických záchvatov (pozri tiež časť 4.5).

###### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Zriedkavé: gastrointestinálne poruchy po vysokých dávkach.

###### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Menej časté: po podaní kalciumfolinátu vo forme injekčného roztoku sa vyskytla horúčka.

##### Kombinovaná liečba s 5-fluóruracilom

Bezpečnostný profil liečby všeobecne závisí od použitej schémy pre 5-fluóruracil s ohľadom na zvýšenie výskytu toxicít spôsobených 5-fluóruracilom:

###### Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperamonémia

###### Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: zlyhanie kostnej drene vrátane fatálnych prípadov

###### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: mukozitída, vrátane stomatitídy a cheilitis. Vyskytli sa aj fatálne prípady ako dôsledok mukozitídy.

###### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: palmárno-plantárna erytrodyzestézia

##### Mesačná schéma dávkovania:

###### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi časté: vracanie a nauzea.

Výskyt ostatných toxicít vyvolaných 5-fluóruracilom (napr. neurotoxicita) nie je zvýšený.

##### Týždenná schéma dávkovania:

###### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi časté: hnačka pri vyšších stupňoch toxicity a dehydratácia, čo môže viesť k potrebe prijatia na liečbu do nemocnice a dokonca až k úmrtiu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne následky u pacientov, ktorým bola podaná výrazne vyššia dávka kalciumfolinátu, ako je odporúčané. Avšak vysoké dávky kalciumfolinátu môžu rušiť chemoterapeutický účinok antagonistov kyseliny listovej.

V prípade, že dôjde k predávkovaniu kombinácie 5-fluóruracilu a kalciumfolinátu, musí sa postupovať podľa pokynov pre predávkovanie 5-fluóruracilom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: detoxikancia pri cytostatickej liečbe, ATC kód: V03AF03

#### Mechanizmus účinku:

Kalciumfolinát je vápenatá soľ kyseliny 5-formyltetrahydrolistovej. Je to aktívny metabolit kyseliny folínovej a základný koenzým pre syntézu nukleovej kyseliny pri cytotoxickej terapii.

Kalciumfolinát sa často používa na zníženie toxicity a neutralizáciu účinku antagonistov folátov, ako je metotrexát. Kalciumfolinát a antagonisty folátov majú rovnaké membránové transportné nosiče a súťažia o transport do buniek, čím stimulujú vyplavenie antagonistov folátov. Kalciumfolinát tiež chráni bunky pred účinkami antagonistov folátov doplnením zníženej zásoby (pool) folátov. Kalciumfolinát slúži ako vopred redukovaný zdroj folátu H4; môže teda obísť blokádu spôsobenú antagonistom folátov a poskytnúť zdroj pro rôzne formy koenzýmu kyseliny listovej.

Kalciumfolinát sa tiež často používa pri biochemickej modulácii fluórpyridínu (5-fluóruracilu) na zvýšenie jeho cytotoxického účinku. 5-fluóruracil inhibuje tymidylát syntetázu (TS), kľúčový enzým zapojený do biosyntézy pyrimidínu, a kalciumfolinát zvyšuje inhibíciu TS zvýšením vnútrobunkovej zásoby folátu, teda stabilizuje komplex 5-fluóruracil-TS a zvyšuje jeho aktivitu.

Kalciumfolinát sa môže intravenózne podať na prevenciu a liečbu nedostatku folátov vtedy, keď tomu nie je možné zabrániť alebo sa to nedá upraviť perorálnym podaním kyseliny listovej. K tomu môže dôjsť v prípade úplnej parenterálnej výživy a pri závažných malabsorpčných poruchách. Je tiež indikovaná na liečbu megaloblastickej anémie v dôsledku nedostatku kyseliny listovej, keď nie je možné perorálne podávanie.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní vodného roztoku je systémová dostupnosť porovnateľná s intravenóznym podaním. Dosahujú sa však nižšie maximálne hodnoty hladín v sére ( $C_{max}$ ).

#### Distribúcia

Distribučný objem kyseliny folínovej nie je známy.

Maximálne sérové hladiny východiskovej látky (D/L-formyl-tetrahydrolistovej kyseliny, kyseliny folínovej) sú dosiahnuté v priebehu 10 minút po intravenóznom podaní.

AUC pre L-5-formyl-THF a 5-metyl-THF boli  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l a  $129 \pm 112$  mg.min/l po dávke 25 mg. Neaktívny D-izomér je prítomný vo vyššej koncentrácii ako L-5-formyl-tetrahydrofolát.

### Biotransformácia

Kalciumfolinát je racemát, kde L-forma (L-5-formyl-tetrahydrofolát, L-5-formyl-THF) je aktívnym enantiomérom.

Hlavný metabolický produkt kyseliny folínovej je 5-metyl-tetrahydrolistová kyselina (5-metyl-THF), ktorá je prevažne produkovaná v pečeni a v sliznici čreva.

### Eliminácia

Eliminačný polčas aktívnej L-formy je 32 – 35 minút a neaktívnej D-formy 352 – 485 minút.

Celkový polčas eliminácie aktívnych metabolitov je okolo 6 hodín (po intravenóznom a intramuskulárnom podaní).

Močom sa vylučuje 80 – 90 % vo forme neaktívnych metabolitov ako 5- a 10-formyl-tetrahydrofolát a 5 – 8 % stolicou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neexistujú žiadne predklinické údaje, ktoré sú považované za relevantné z hľadiska klinickej bezpečnosti, okrem údajov uvedených v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
zriedená kyselina chlorovodíková 0,5 (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Boli hlásené inkompatibility medzi injekčnými formami kalciumfolinátu a injekčnými formami droperidolu, 5-fluóruracilu, foskarnetu a metotrexátu.

#### *Droperidol*

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalciumfolinátom 5 mg/ 0,5 ml: 5 minút po pridaní pri 25 °C, následne po 8 minútach centrifugácie bola pozorovaná okamžitá precipitácia.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalciumfolinátom 10 mg/0,5 ml: bola pozorovaná okamžitá precipitácia, keď boli lieky postupne injikované do Y-spojky na ramene, bez jej prepláchnutia medzi jednotlivými aplikáciami.

#### *Fluóruracil*

Kalciumfolinát sa všeobecne nesmie miešať do tej istej infúzie s fluóruracilom, pretože môže vzniknúť precipitát. Fluóruracil 50 mg/ml s kalciumfolinátom 20 mg/ml s alebo bez 5 % vodného roztoku dextrózy, vykazoval inkompatibility, keď ich zmiešali v rôznom množstve a uchovávali pri 4 °C, 23 °C alebo 32 °C v obaloch z polyvinylchloridu.

Avšak zmes roztoku kalciumfolinátu (10 mg/ml) a fluórouracilu (50 mg/ml) v pomere 1:1 vykazovala kompatibilitu a stabilitu po čase uchovávaní 48 hodín pri teplote neprevyšujúcej 32 °C na ochranu pred svetlom.

#### *Foskarnet*



Bol hlásený vznik zakaleného žltého roztoku po zmiešaní foskarnetu 24 mg/ml a kalciumfolinátu 20 mg/ml.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorený

2 roky

#### Po riedení infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po riedení s 0,9 % chloridom sodným na koncentráciu 0,2 mg/ml a 4,0 mg/ml boli preukázané po dobu 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po riedení s 5 % roztokom glukózy na koncentráciu 0,2 mg/ml boli preukázané po dobu 4 dni pri teplote 2 °C až 8 °C a po dobu 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C na koncentráciu 4,0 mg/ml.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. V prípade, že nie je možné okamžité použitie, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a obvykle nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčný/infúzny roztok je balený v injekčných liekovkách z jantárového skla typu I so sivou brómbutylovou gumovou zátkou a, hliníkovým vyklápacím uzáverom.

Dostupné veľkosti balenia:

1, 5, 10 injekčných liekoviek po 3 ml

1, 5, 10 injekčných liekoviek po 5 ml

1 injekčná liekovka s 10 ml

1 injekčná liekovka s 20 ml

1 injekčná liekovka s 35 ml

1 injekčná liekovka s 50 ml

1 injekčná liekovka so 100 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred podaním je potrebné kalciumfolinát vizuálne skontrolovať. Injekčný/infúzny roztok musí byť číry, žltkastý roztok. Ak v roztoku spozorujete zákal alebo čiastočky, je nutné roztok zlikvidovať.

#### Riedenie infúzie

Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg sa zodpovedajúce množstvo injekčného/infúzneho roztoku obsahujúceho 10 mg/ml kalciumfolinátu v aseptických podmienkach vyberie z injekčnej liekovky(iek) a potom sa zriedi s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

Iba na jednorázové podanie. Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok ihneď po prvom použití.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

19/0508/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. december.2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2021