

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Kalcijev folinat Pliva 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 5 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 54 mg kalcijevog folinata, što odgovara 50 mg folinatne kiseline (10mg/ml).

Jedna bočica s 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 108 mg kalcijevog folinata, što odgovara 100 mg folinatne kiseline (10mg/ml).

Jedna bočica s 20 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 216 mg kalcijevog folinata, što odgovara 200 mg folinatne kiseline (10mg/ml).

Jedna bočica s 30 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 324 mg kalcijevog folinata, što odgovara 300 mg folinatne kiseline (10mg/ml).

Jedna bočica s 50 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 540 mg kalcijevog folinata, što odgovara 500 mg folinatne kiseline (10mg/ml).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,14 mmol (3,22 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Kalcijev folinat Pliva 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju bistra je, žuta otopina, praktički bez čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kalcijev folinat je indiciran:

- za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folatne kiseline, kao što je metotreksat, kod citotoksične terapije i predoziranja u odraslih i djece. Ovaj postupak u terapiji citotoksičnim lijekovima poznat je kao "pomoć s kalcijevim folinatom" (engl. *Calciumfolinat-Rescue*).
- u kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

##### **Primjena kalcijevog folinata u terapiji metotreksatom:**

Budući da režim doziranja kod primjene kalcijevog folinata znatno ovisi o doziranju i načinu primjene srednje ili visoke doze metotreksata, protokol primjene metotreksata odredit će režim doziranja kalcijevog folinata. Stoga je najbolje prethodno proučiti važeći protokol za primjenu srednje ili visoke doze metotreksata za određivanje doziranja i načina primjene kalcijevog folinata.

Sljedeće smjernice mogu poslužiti kao primjer režima koji se koristi u odraslih i starijih osoba te djece:

**Kalcijev folinat primjenjuje se parenteralno u bolesnika sa sindromima malapsorpcije ili drugim poremećajima probavnog sustava, gdje nije osigurana crijevna apsorpcija. Doze iznad 25 do 50 mg moraju se davati parenteralno, zbog mogućnosti zasićenja apsorpcije kalcijevog folinata u crijevima.**

Primjena kalcijevog folinata potrebna je kada se metotreksat daje u dozama većim od 500 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, a potrebno ju je razmotriti i u slučaju primjene doza od 100 mg do 500 mg/m<sup>2</sup> površine tijela.

Doziranje i trajanje primjene kalcijevog folinata ovisi prvenstveno o vrsti i dozi terapije metotretksatom, pojavi znakova toksičnosti te individualnoj sposobnosti izlučivanja metotretksata. U pravilu, početna doza kalcijevog folinata je 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) i daje se 12-24 sata (najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotretksata. Ista se doza daje svakih 6 sati slijedeća 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, liječenje se može nastaviti peroralnim oblikom lijeka.

Osim primjene kalcijevog folinata, sastavni dijelovi liječenja pomoću kalcijevog folinata su mjere koje osiguravaju brzo izlučivanje metotretksata (održavanje povećanog izlučivanja mokraće i alkalinizacija mokraće). Potrebno je pratiti funkciju bubrega svakodnevnim mjerenjem kreatinina u serumu.

Nakon 48 sati od početka davanja infuzije metotretksata, potrebno je utvrditi razinu ostatnog metotretksata. Ukoliko je razina ostatnog metotretksata > 0,5 µmol/L, dozu kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi prema sljedećoj tablici:

<b>Razina ostatnog metotretksata u krvi 48 sati nakon početka primjene metotretksata:</b>	<b>Dodatna doza kalcijevog folinata koja se daje svakih 6 sati kroz 48 sati ili dok se razine metotretksata ne spuste ispod 0,05 µmol/L:</b>
≥ 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>

**U kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji:**

Primjenjuju se različiti režimi i različite doze, iako nije dokazano da je neka doza optimalna. Sljedeći režimi primjenjivani su u odraslih i starijih osoba u liječenju uznapredovalog ili metastatskog raka debelog crijeva i rektuma te su prikazani kao primjer. Nema podataka o primjeni ovih kombinacija u djece.

Dvomjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 200 mg/m<sup>2</sup> infuzijom u venu tijekom 2 sata, nakon toga bolus 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila (5-FU) i 22-satna infuzija 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) 2 uzastopna dana, svaka 2 tjedna 1. i 2. dana.

Tjedni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m<sup>2</sup> bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m<sup>2</sup> kao infuzija u venu tijekom 2 sata sa 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu u sredini ili na kraju infuzije kalcijevog folinata.

Mjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m<sup>2</sup> bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m<sup>2</sup> kao infuzija u venu tijekom 2 sata i odmah nakon toga 425 ili 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu tijekom pet uzastopnih dana.

Kod kombinirane terapije s 5-fluorouracilom, prilagodbe doze 5-fluorouracila i intervala liječenja mogu

biti potrebne ovisno o stanju bolesnika, kliničkom odgovoru i toksičnosti koja ograničava dozu, kao što je navedeno u podacima o lijeku 5-fluorouracil. Nije potrebno smanjenje doze kalcijevog folinata.

O broju ponavljanih ciklusa koji će se primjenjivati odlučuje liječnik koji propisuje terapiju.

### **Antidot antagonistima folatne kiseline trimetreksatu, trimetoprimu i pirimetaminu:**

Toksičnost trimetreksata:

- Prevencija: Kalcijev folinat treba davati svaki dan tijekom liječenja s trimetreksatom te tijekom 72 sata nakon primjene posljednje doze trimetreksata. Kalcijev folinat može se davati ili u venu u dozi od  $20 \text{ mg/m}^2$  kroz 5 do 10 minuta svakih 6 sati do postizanja ukupne dnevne doze od  $80 \text{ mg/m}^2$ , ili peroralno podijeljeno u četiri doze od  $20 \text{ mg/m}^2$  dnevno koje se daju u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi ovisno o hematološkoj toksičnosti trimetreksata.
- Predoziranje (vjerojatnost pojave pri dozama trimetreksata iznad  $90 \text{ mg/m}^2$  bez istodobne primjene kalcijevog folinata): nakon prekida terapije trimetreksatom, kalcijev folinat  $40 \text{ mg/m}^2$  daje se u venu svakih 6 sati tijekom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prekida primjene trimetoprima, dnevno se daje 3-10 mg kalcijevog folinata dok se ne postigne normalna krvna slika.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučaju kada se liječi velikim dozama pirimetamina ili dugotrajno malim dozama, potrebno je istodobno davati kalcijev folinat u dozi od 5 do 50 mg/dan, na temelju rezultata pretrage periferne krvi.

### **Način primjene**

Kalcijev folinat smije se primijeniti samo u venu (i.v.) ili u mišić (i.m.).

U slučaju i.v. primjene, ne smije se primijeniti više od 160 mg kalcijeva folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini. Za i.v. infuziju, kalcijev folinat se prije primjene može razrijediti s 0,9% otopinom natrijeva klorida ili 5% otopinom glukoze. Vidjeti također dijelove 6.3 i 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- perniciozna anemija ili druge vrste anemija zbog nedostatka vitamina B<sub>12</sub>.

Za podatke o primjeni kalcijevog folinata s metotreksatom ili 5-fluorouracilom u trudnoći i tijekom dojenja, vidjeti dio 4.6. "Trudnoća i dojenje" i sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat i 5-fluorouracil.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

**Injekcija kalcijevog folinata smije se primjenjivati samo u mišić ili u venu i ne smije se primjenjivati intratekalno.** Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon intratekalne primjene folinatne kiseline kod prethodnog intratekalnog predoziranja metotreksatom.

### **Opća upozorenja**

Kalcijev folinat u kombinaciji s metotreksatom ili 5-fluorouracilom daje se samo pod nadzorom specijaliziranog liječnika s iskustvom u primjeni lijekova za kemoterapiju.

Liječenje kalcijevim folinatom može prikriti znakove perniciozne anemije ili drugih anemija izazvanih nedostatkom vitamina B<sub>12</sub>.

Brojni citotoksični lijekovi – posredni ili neposredni inhibitori sinteze DNK - dovode do makrocitoze (hidroksikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin). Takva se makrocitoza ne smije liječiti folinatnom kiselinom.

U bolesnika s epilepsijom, koji se liječe fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom i sukcinimidima postoji opasnost od povećane učestalosti napadaja zbog smanjenja koncentracija antiepileptičkih lijekova u plazmi. Preporučuje se kliničko praćenje, eventualno mjerenje koncentracija u plazmi i, ako je potrebno, prilagodba doze lijeka protiv epilepsije tijekom i nakon prekida primjene kalcijevog folinata (vidjeti dio 4.5).

#### Kalcijev folinat / 5-fluorouracil

Kalcijev folinat može povećati rizik od toksičnosti 5-fluorouracila, osobito u starijih ili slabih bolesnika. Najčešće pojave koje mogu zahtijevati smanjenje doze su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili proljev. Kada se kalcijev folinat i 5-fluorouracil koriste u kombinaciji, potrebno je još više smanjiti dozu 5-fluorouracila u slučajevima toksičnosti nego kada se primjenjuje samo 5-fluorouracil.

Kombinirano liječenje s 5-fluorouracilom i kalcijevim folinatom ne smije se niti započeti niti održavati u bolesnika sa simptomima toksičnosti probavnog sustava, bez obzira na težinu toksičnosti, sve dok svi ti simptomi potpuno ne nestanu.

Budući da proljev može biti znak toksičnosti probavnog sustava, bolesnici s proljevom moraju se pažljivo nadzirati sve dok simptomi potpuno ne nestanu, jer može doći do brzog kliničkog pogoršanja koje dovodi do smrti. U slučaju pojave proljeva i/ili stomatitisa, preporučuje se smanjiti dozu 5-fluorouracila sve dok simptomi potpuno ne nestanu. Stariji bolesnici i oni koji su lošeg općeg stanja zbog bolesti osobito su pod povećanim rizikom od nastupa tih toksičnih stanja. Stoga je potrebno posvetiti posebnu pozornost liječenju tih bolesnika.

U starijih bolesnika i bolesnika koji su prethodno primili terapiju zračenjem, preporučuje se započeti liječenje nižom dozom 5-fluorouracila.

Kalcijev folinat ne smije se miješati s 5-fluorouracilom u istoj i.v. injekciji ili infuziji.

Potrebno je pratiti razine kalcija u bolesnika koji su podvrgnuti kombiniranom liječenju s 5-fluorouracilom/kalcijevim folinatom i dodatno davati kalcij ako su koncentracije kalcija niske.

#### Kalcijev folinat/ metotreksat

Za specifične pojedinosti o smanjenju toksičnosti metotreksata, pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat.

Kalcijev folinat nema učinka na nehematološke toksičnosti metotreksata, npr. nefrotoksičnost, koja je posljedica primjene metotreksata i/ili taloženja metabolita u bubrezima. U bolesnika s odgođenim ranim izlučivanjem metotreksata postoji vjerojatnost razvoja reverzibilnog zatajenja bubrega i svih toksičnosti povezanih s metotrexatom (molimo vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat). Prisustvo od prije postojeće ili metotrexatom izazvane insuficijencije bubrega potencijalno je povezano s odgođenim izlučivanjem metotreksata i može povećati potrebu za većim dozama ili produženom primjenom kalcijevog folinata.

Prevelike doze kalcijevog folinata moraju se izbjegavati zbog mogućeg smanjenja antitumorskog djelovanja metotreksata, osobito u slučaju tumora središnjeg živčanog sustava u kojima dolazi do nakupljanja kalcijevog folinata nakon ponovljenih ciklusa liječenja.

Otpornost na metotreksat kao rezultat smanjenog prijenosa kroz membranu također podrazumijeva otpornost na primjenu folinatne kiseline, budući da oba lijeka dijele isti sustav prijenosa.

Slučajno predoziranje antagonistom folata, kao što je metotreksat, potrebno je tretirati kao hitan slučaj. Kako se povećava vremenski interval između primjene metotreksata i pomoći s kalcijevim folinatom,

tako se smanjuje djelotvornost kalcijevog folinata na neutralizaciju toksičnosti.

Kada laboratorijski nalazi ne pokazuju normalne vrijednosti ili se primijete kliničke toksičnosti, uvijek je potrebno razmotriti mogućnost da bolesnik uzima i druge lijekove koji su u interakciji s metotreksatom (npr. lijekove koji mogu ometati izlučivanje metotreksata ili vezanje na serumske proteine).

Ovaj lijek sadrži 0,14 mmol (3,22 mg) natrija po mL otopine. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kada se kalcijev folinat primjenjuje zajedno s antagonistom folatne kiseline (npr. kotrimoksazolom, pirimetaminom), djelovanje antagonista folatne kiseline može biti ili smanjeno ili potpuno neutralizirano.

Kalcijev folinat može umanjiti učinak antiepileptika fenobarbitala, primidona, fenitoina i sukcinimida i tako dovesti do povećanja učestalosti napadaja (može se zamijetiti smanjenje koncentracije antikonvulzivnih lijekova koji su induktori enzima u plazmi, zbog povećanja jetrenog metabolizma, budući da su folinati jedni od sučimbenika) (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

Utvrđeno je da istodobna primjena kalcijevog folinata i 5-fluorouracila povećava djelovanje i toksičnost 5-fluorouracila (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u trudnica i žena koje doje. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kalcijevog folinata na životinjama su nedostatna (vidjeti dio 5.3). Međutim, nema naznaka da folinatna kiselina izaziva štetne učinke ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Primjena metotreksata u trudnoći dozvoljena je samo ako postoje striktno indikacije, pri čemu se mora procijeniti korist majke od primjene lijeka u odnosu na moguće opasnosti za fetus. Ukoliko se provede liječenje metotreksatom ili nekim antagonistom folata usprkos trudnoći i dojenju, ne postoje ograničenja primjene kalcijevog folinata s ciljem smanjenja toksičnosti ili neutralizacije učinaka.

Primjena 5-fluorouracila općenito je kontraindicirana tijekom trudnoće, kao i u razdoblju dojenja, što se također odnosi i na kombiniranu primjenu kalcijevog folinata i 5-fluorouracila.

Molimo proučite Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat, druge antagoniste folata ili 5-fluorouracil.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kalcijev folinat u majčino mlijeko. Kalcijev folinat može se koristiti tijekom dojenja, kada to zahtijevaju terapijske indikacije.

##### Plodnost

Folinatna je kiselina međuproizvod u metabolizmu folatne kiseline i prirodno se pojavljuje u organizmu. Stoga nisu provedena neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nema naznaka o utjecaju kalcijevog folinata na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost nuspojava definira se na slijedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: alergijske reakcije, uključujući anafilaktoidne / anafilaktičke reakcije i urtikarija.

#### Psihijatrijski poremećaji

Rijetko : Nesanica, uzbuđenost i depresija nakon primjene velikih doza.

#### Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: Poremećaji probavnog sustava nakon primjene velikih doza.

#### Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: Povećanje učestalosti napadaja u epileptičara (vidjeti dio 4.5).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Vrućica, zabilježena nakon primjene kalcijevog folinata u obliku otopine za injekciju.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: U bolesnika koji su primali kalcijev folinat u kombinaciji s drugim lijekovima, za koje je povezanost s ovim bolestima poznata, prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN), neki od njih sa smrtnim ishodom. Ne može se isključiti doprinos kalcijevog folinata u razvoju SJS-a i TEN-e.

#### **Terapija u kombinaciji s 5-fluorouracilom:**

Profil sigurnosti uglavnom ovisi o primijenjenom režimu 5-fluorouracila zbog povećavanja toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil. Dodatne nuspojave u kombinaciji s 5-fluorouracilom:

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: Hiperamonemija

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Palmarno-plantarna eritrodizesteziya

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Mukozitis, uključujući stomatitis i heilitis. Zabilježeni su smrtni slučajevi uzrokovani mukozitisom.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: mijelosupresija, uključujući i smrtne slučajeve

Zabilježeni su smrtni slučajevi uzrokovani gastrointestinalnom toksičnošću (uglavnom mukozitis i dijareja) i mijelosupresijom. U bolesnika s dijarejom može doći do naglog pogoršanja kliničke slike sa smrtnim ishodom.

*Mjesečni režim liječenja:*

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Povraćanje i mučnina, dijareja

Nema povećanja drugih toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil (npr. neurotoksičnost).

*Tjedni režim liječenja:*

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Proljev s višim stupnjevima toksičnosti i dehidracija, koji dovode do potrebe hospitalizacije, pa čak i smrti.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o posljedicama u bolesnika koji su primili znatno veće doze kalcijevog folinata od preporučenih. Međutim, prevelike količine kalcijevog folinata mogu poništiti kemoterapijski učinak antagonista folatne kiseline.

U slučaju predoziranja kombinacijom lijekova 5-fluorouracila i kalcijevog folinata, potrebno je postupiti sukladno uputama za predoziranje za 5-fluorouracil.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci; Detoksicirajuća sredstva kod citostatske terapije; ATK oznaka: V03AF03

#### Mehanizam djelovanja

Kalcijev folinat je kalcijeva sol 5-formil tetrahidrofolatne kiseline. To je aktivni metabolit folinatne kiseline i neophodan koenzim za sintezu nukleinske kiseline u terapiji citostaticima.

#### Farmakodinamički učinci

Kalcijev folinat često se koristi **za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folata, poput metotreksata**. Kalcijev folinat i antagonisti folata dijele isti sustav prijenosa kroz membrane i natječu se za prijenos u stanice, stimulirajući efluks antagonista folata. Također štiti stanice od prekomjernih učinaka antagonista folata povećavanjem razine reduciranih folinata. Kalcijev folinat služi kao pred-reducirani izvor H4 folata; stoga može zaobići blokadu antagonista folata i osigurati izvor za razne koenzimske oblike folatne kiseline.

Kalcijev folinat također se često koristi kod biokemijske modulacije 5-fluorouracila (5-FU) za pojačanje njegovog citotoksičnog djelovanja. 5-FU inhibira timidilat sintazu (TS), ključni enzim koji sudjeluje u biosintezi pirimidina, a kalcijev folinat potiče inhibiciju TS povećavanjem unutarstanične akumulacije folata i tako stabilizira kompleks 5FU-TS i povećava djelovanje.

Konačno, otopina kalcijevog folinata za primjenu u venu može se davati za sprječavanje i liječenje nedostatka folata, kada se to ne može spriječiti ili ispraviti peroralnom primjenom folatne kiseline. To može biti slučaj kod potpune parenteralne prehrane i teških poremećaja malapsorpcije. Indiciran je i za liječenje megaloblastične anemije uslijed nedostatka folatne kiseline, kada peroralna primjena nije moguća.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon primjene vodene otopine u mišić, sistemska raspoloživost može se usporediti s onom pri primjeni u venu. Međutim, postižu se niže vršne koncentracije u serumu ( $c_{max}$ ).

#### Distribucija

Volumen distribucije folinatne kiseline nije poznat.

### Biotransformacija

Kalcijev folinat je racemat gdje je L-oblik (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktivni enantiomer.

Glavni metabolički proizvod folinatne kiseline je 5-metil-tetrahidrofolna kiselina (5-metil-THF) koja se pretežno proizvodi u jetri i sluznici crijeva.

Vršne koncentracije u serumu ishodne tvari (D/L-5-formil-tetrahidrofolatna kiselina, folinatna kiselina) postižu se 10 minuta nakon intravenske primjene.

Površine ispod krivulje (AUC) za L-5-formil-THF i 5-metil-THF bile su  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l i  $129 \pm 112$  mg.min/l nakon doze od 25 mg. Inaktivni D-izomer prisutan je u višim koncentracijama nego L-5-formil-tetrahidrofolat.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je 32 - 35 minuta za aktivni L-oblik, odnosno 352 - 485 minuta za inaktivni D-oblik.

Ukupno konačno poluvrijeme aktivnih metabolita iznosi oko 6 sati (nakon primjene u venu i mišić).

### Izlučivanje

80-90 % izlučuje se mokraćom (inaktivni metaboliti 5- i 10-formil-tetrahidrofolata), a 5-8 % stolicom.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ne postoje neklinički podaci koji se smatraju relevantnima za kliničku sigurnost, osim podataka koji su navedeni u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

Ispitivanja o genotoksičnosti, karcinogenosti, plodnosti te prenatalnom i postnatalnom razvoju s kalcijevim folinatom nisu provedena.

Ispitivanja o embrio-fetalnoj reproduktivnoj toksičnosti provedena su na štakorima i kunićima. Štakorima su dane doze do maksimalnih  $1,800$  mg/m<sup>2</sup>, što odgovara 9-strukoj preporučenoj maksimalnoj dozi za čovjeka, a kunićima su dane doze do maksimalnih  $3,600$  mg/m<sup>2</sup>, što odgovara 18-strukoj preporučenoj maksimalnoj dozi za čovjeka.

Na štakorima nije utvrđena embrio-fetalna toksičnost. Pri maksimalnoj dozi kod kunića opaženo je povećanje embrionalne apsorpcije, bez ikakvih drugih negativnih posljedica za embrio-fetalni razvoj.

U skupinama doza sa 6-strukom preporučenom maksimalnom dozom za čovjeka apsorpcije nisu utvrđene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid;  
natrijev hidroksid;  
kloridna kiselina, razrijeđena;  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Kalcijev folinat Pliva ne smije se miješati ni s jednim drugim lijekom, osim ako nije utvrđena kompatibilnost.

Postoje podaci o inkompatibilnosti kalcijevog folinata u obliku otopine za injekcije i droperidola, fluorouracila, foskarneta i metotreksata u obliku otopine za injekcije.



### **Droperidol**

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 5 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kod direktnog dodavanja u štrcaljku kroz 5 minuta pri 25° C, a zatim centrifugiranje u trajanju od 8 minuta.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kada su lijekovi davani jedan za drugim u Y-mjesto bez ispiranja kraka Y-mjesta između injekcija.

### **Fluorouracil**

Kalcijev folinat ne smije se miješati s 5-fluorouracilom u istoj otopini za infuziju zbog mogućnosti nastanka taloga. Utvrđena je inkompatibilnost fluorouracila 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, sa ili bez 5% glukoze u vodi, kada su miješani u različitim količinama i pohranjeni pri temperaturama od 4° C, 23° C, ili 32° C u spremnike od polivinil klorida.

### **Foskarnet**

Foskarnet 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml: izvješteno je o stvaranju zamućene žute otopine.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

*Rok valjanosti nakon prvog otvaranja pakiranja:* Samo za primjenu jedne doze. Svu neiskorištenu količinu otopine potrebno je odmah ukloniti nakon početne uporabe.

*Rok valjanosti nakon razrjeđenja sukladno uputama*

Nakon razrjeđenja s preporučenim otopinama za infuziju, 0,9%-tna otopina natrijevog klorida ili 5%-tna otopina glukoze, utvrđeno je da kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine traje 72 sata na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah osim ako način otvaranja/razrjeđenja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna staklena bočica s gumenim čepom i aluminijskom kapicom

*Veličine pakiranja:*

- 1 x 5 ml bočica
- 1 x 10 ml bočica
- 1 x 20 ml bočica
- 1 x 30 ml bočica
- 1 x 50 ml bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Kalcijev folinat Pliva namijenjen je za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu potrebno je odmah ukloniti nakon početne uporabe.

Za intravensku infuziju, kalcijev se folinat prije primjene može razrijediti s preporučenim otopinama za infuziju, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Primjena kalcijeva folinata ovisi o individualnom režimu doziranja (vidjeti također dio 4.2). U slučaju

primjene u venu, ne smije se davati više od 160 mg kalcijevog folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini.

Prije primjene, mora se vizualno provjeriti bistrina sterilne otopine za injekciju i integritet spremnika te jesu li prisutna onečišćenja ili gubitak boje. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra, a spremnik neoštećen.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb, Hrvatska

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-636486129

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. kolovoz 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. studeni 2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10. lipnja 2024.