

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Calciumfolinat Ebewe 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg folinske kisline v obliki 12,71 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

3 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula) vsebuje 30 mg folinske kisline v obliki 38,13 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula) vsebuje 50 mg folinske kisline v obliki 63,55 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

10 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena ampula/ena viala) vsebuje 100 mg folinske kisline v obliki 127,1 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

20 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 200 mg folinske kisline v obliki 254,2 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

30 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 300 mg folinske kisline v obliki 381,3 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

35 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 350 mg folinske kisline v obliki 444,85 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

80 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 800 mg folinske kisline v obliki 1016,8 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

100 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje (ena viala) vsebuje 1000 mg folinske kisline v obliki 1271 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

Pomožne snovi: 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Kalcijev folinat je indiciran

- za zmanjšanje toksičnosti in nasprotovanje delovanju antagonistov folne kisline, kakršen je metotreksat, med citotoksičnim zdravljenjem ali v primeru prevelikega odmerjanja pri odraslih in otrocih. Uporaba med citotoksičnim zdravljenjem je znana kot zaščita s kalcijevim folinatom.

- v kombinaciji s fluorouracilom med citotoksičnim zdravljenjem.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za intravensko in intramuskularno aplikacijo. Zaradi vsebnosti kalcija v raztopini se pri intravenskem dajanju kalcijevega folinata ne sme preseči hitrost 160 mg/min.

Za intravensko infundiranje se lahko kalcijev folinat pred uporabo razredči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml. Glejte poglavji 6.3 in 6.6.

### Odmerjanje

#### Zaščita s kalcijevim folinatom med zdravljenjem z metotreksatom:

Ker je režim odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom v veliki meri odvisen od odmerjanja in načina uporabe srednje visokih ali visokih odmerkov metotreksata, je protokol zdravljenja z metotreksatom tisti, ki narekuje režim odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom. Za odmerjanje in način uporabe kalcijevega folinata se je torej najbolje ravnati po uporabljenem protokolu zdravljenja s srednje visokimi ali visokimi odmerki metotreksata.

Naslednje smernice lahko služijo kot ilustracija režima odmerjanja pri zaščiti s kalcijevim folinatom pri odraslih, starejših in otrocih:

*Zaščito s kalcijevim folinatom je treba pri bolnikih z malabsorpcijskim sindromom ali z drugimi prebavnimi motnjami, pri katerih absorpcija iz črevesja ni zanesljiva, izvajati parenteralno. Odmerke, višje od 25–50 mg, je treba prav tako dati parenteralno, ker se absorpcija kalcijevega folinata iz črevesa zasiti.*

Zaščita s kalcijevim folinatom je potrebna, če se metotreksat uporablja v odmerkih, višjih od 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, o njeni uporabi pa je treba razmisliti tudi pri odmerkih od 100 mg do 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

Odmerjanje in trajanje uporabe kalcijevega folinata sta predvsem odvisna od vrste in odmerjanja metotreksata, znakov toksičnih učinkov in od posameznikovih sposobnosti izločanja metotreksata. Praviloma je prvi odmerek kalcijevega folinata 15 mg (6 do 12 mg/m<sup>2</sup>) in ga je treba dati 12 do najpozneje 24 urah po začetku infuzije metotreksata. Enak odmerek se daje bolniku na vsakih 6 ur v naslednjih 72 urah. Po več parenteralnih odmerkih se lahko preide na peroralno zdravljenje.

Poleg zaščitnega dajanja kalcijevega folinata je treba zagotoviti tudi hitro izločanje metotreksata iz telesa (vzdrževanje obsežnega izločanja urina in naalkaljenje urina). Delovanje ledvic je treba spremljati s pomočjo vsakodnevnega določanja serumskega kreatinina.

48 ur po začetku infuzije metotreksata izmerite koncentracijo rezidualnega metotreksata. Če je ta > 0,5 µmol/l, prilagodite odmerke kalcijevega folinata v skladu s spodnjo tabelo:

Rezidualne vrednosti metotreksata 48 ur po začetku infuzije metotreksata:	Odmerek kalcijevega folinata, ki ga je treba dati vsakih 6 ur, do skupno 48 ur ali dokler vrednosti metotreksata ne padejo pod 0,05 $\mu\text{mol/l}$ (kritične vrednosti)
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 $\text{mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 $\text{mg/m}^2$
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 $\text{mg/m}^2$

V kombinaciji s 5-fluorouracilom med citotoksičnim zdravljenjem:

Uporabljajo se različni režimi in sheme odmerjanja, a nobeden od njih ni dokazano optimalen.

Pri odraslih in starejših bolnikih z napredovalim ali metastatskim kolorektalnim rakom so bile uporabljene naslednje sheme, ki jih navajamo kot primere. O uporabi teh kombinacij pri otrocih ni podatkov:

Dvomesечna shema: Kalcijev folinat 200  $\text{mg/m}^2$  v intravenski infuziji, ki traja 2 uri, nato bolus 400  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracila in 22-urna infuzija 5-fluorouracila (600  $\text{mg/m}^2$ ) 2 dni zapored, vsakih 14 dni na 1. in 2. dan.

Tedenska shema: Kalcijev folinat 20  $\text{mg/m}^2$  v bolusu (i.v. injekcija) ali 200 do 500  $\text{mg/m}^2$  z dvourni intravensko infuzijo ter 500  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracila v i.v. bolus injekciji na sredini ali proti koncu infuzije kalcijevega folinata.

Mesečna shema: Kalcijev folinat 20  $\text{mg/m}^2$  v bolusu (i.v. injekcija) ali 200 do 500  $\text{mg/m}^2$  v i.v. infuziji, ki traja 2 uri, čemur takoj sledi i.v. bolus injekcija 425 ali 370  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracila, 5 dni zapored.

Pri zdravljenju v kombinaciji s 5-fluorouracilom bo morda potrebno prilagajanje odmerka 5-fluorouracila in vmesnih obdobj brez zdravljenja, in sicer glede na bolnikovo stanje, klinični odziv in toksične učinke, odvisne od odmerka, kot je zapisano v navodilih za 5-fluorouracil. Zmanjšanje odmerka kalcijevega folinata ni potrebno.

O številu ciklov zdravljenja presodi zdravnik.

Kot protisredstvo proti antagonistom folne kisline trimetreksatu, trimetoprimu in pirimetaminu:

Toksičnost trimetreksata:

- **Preprečevanje:** Kalcijev folinat je treba med zdravljenjem s trimetreksatom dajati vsak dan in še 72 ur po zadnjem odmerku trimetreksata. Kalcijev folinat se lahko daje bodisi po intravenski poti v odmerku 20  $\text{mg/m}^2$  5–10 minut vsakih 6 ur do končnega dnevnega odmerka 80  $\text{mg/m}^2$  bodisi peroralno s štirimi odmerki 20  $\text{mg/m}^2$ , apliciranih v enakomernih časovnih presledkih. Dnevni odmerek kalcijevega folinata je treba prilagoditi glede na hematološko toksičnost trimetreksata.

- Preveliko odmerjanje (ki se lahko pojavi pri odmerkih, višjih od 90 mg/m<sup>2</sup>, brez sočasne uporabe kalcijevega folinata): Po končani aplikaciji trimetreksata se daje kalcijev folinat intravensko v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> vsakih 6 ur, 3 dni.

Toksičnost trimetoprima:

- Po končani aplikaciji se daje kalcijev folinat v odmerku 3 do 10 mg kalcijevega folinata dnevno do povrnitve normalnega števila krvnih celic.

Toksičnost pirimetamina:

- V primeru zdravljenja z visokimi odmerki ali dolgotrajnega zdravljenja z nizkimi odmerki pirimetamina se sočasno daje kalcijev folinat v odmerku 5 do 50 mg na dan, glede na število krvnih celic v periferni krvi.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino folinsko kislino ali katerokoli pomožno snov.
- perniciozni anemiji ter anemijah, ki so posledica pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub>.

Glede uporabe kalcijevega folinata v kombinaciji z metotreksatom ali 5-fluorouracilom med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6 *Nosečnost in dojenje* in povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo metotreksat ali 5-fluorouracil.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

**Kalcijev folinat se sme aplicirati le z intramuskularno ali intravensko injekcijo in se ne sme aplicirati intratekalno.** Ko so folinsko kislino aplicirali intratekalno po intratekalnem prevelikem odmerjanju metotreksata, so poročali o smrtnih primerih.

Kalcijev folinat se sme uporabljati v kombinaciji z metotreksatom ali 5-fluorouracilom le pod neposrednim nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi citostatikov.

Uporaba kalcijevega folinata lahko prikrije perniciozno anemijo in druge anemije, ki nastanejo zaradi pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub>.

Mnoga citotoksična zdravila (npr. hidrosikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin) – neposredni ali posredni zaviralci sinteze DNK – povzročajo makrocitozo. Take makrocitoze se ne smejo zdraviti s folinsko kislino.

Pri epileptičnih bolnikih, zdravljenih s fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom ali sukcinimidi, obstaja tveganje za večjo pogostnost napadov zaradi znižanja koncentracije antiepileptičnih zdravil v plazmi. Med zdravljenjem s kalcijevim folinatom in po njegovi prekinitvi je priporočljivo klinično spremljanje, morda z merjenjem koncentracij antiepileptičnih zdravil v plazmi in, če je potrebno, prilagoditev odmerka antiepileptičnih zdravil (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

*Kalcijev folinat/5-fluorouracil*

Kalcijev folinat lahko poveča tveganje za toksične učinke 5-fluorouracila, zlasti pri starejših ali oslabeledih bolnikih. Najpogostejši znaki toksičnosti so levkopenija, mukozitis, stomatitis in/ali driska, ki lahko omejujejo odmerke.

Kadar za zdravljenje uporabljate kalcijev folinat in 5-fluorouracil v kombinaciji, je treba v primeru toksičnosti odmerke 5-fluorouracila zmanjšati bolj, kot kadar ga dajete samega.

Kombinirano zdravljenje s kalcijevim folinatom in 5-fluorouracilom se ne sme niti začeti niti nadaljevati pri bolnikih z znaki gastrointestinalne toksičnosti, ne glede na njihovo izrazitost, dokler ti znaki popolnoma ne izginejo.

Ker je driska lahko znak gastrointestinalne toksičnosti, je treba vse bolnike z drisko skrbno nadzorovati, dokler znaki popolnoma ne izginejo. Lahko se namreč pojavi nenadno klinično poslabšanje, ki se lahko konča s smrtjo. Če se pojavita driska in/ali stomatitis, je treba odmerke 5-fluorouracila zmanjšati do prenehanja vseh znakov. Za te toksične učinke so posebno dovzetni starejši in zaradi bolezni oslabeledi bolniki. Pri zdravljenju teh skupin bolnikov je zato potrebna posebna pozornost.

Pri starejših bolnikih in pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani, je priporočljivo začeti zdravljenje z nižjimi odmerki 5-fluorouracila.

Kalcijevega folinata ne smemo mešati z 5-fluorouracilom v isti IV injekciji ali infuziji.

Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje kalcijevega folinata in 5-fluorouracila, je treba spremljati koncentracijo kalcija in če so vrednosti kalcija nizke, zagotoviti nadomeščanje kalcija.

#### Kalcijev folinat/metotreksat

Za specifična navodila glede zmanjšanja toksičnosti metotreksata glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila z metotreksatom.

Kalcijev folinat ne vpliva na nehematološke toksične učinke metotreksata, kot je nefrotoksičnost zaradi uporabe metotreksata in/ali obarjanja presnovkov v ledvicah. Bolniki, pri katerih pride do zapoznele zgodnje faze izločanja metotreksata, imajo večje tveganje za nastanek reverzibilne odpovedi ledvic in vseh toksičnih učinkov, povezanih z metotreksatom (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metotreksat). Že prej prisotna ali z metotreksatom povzročena ledvična okvara se potencialno povezuje z zapoznelim izločanjem metotreksata in lahko poveča potrebe po višjih odmerkih ali podaljšanem zdravljenju s kalcijevim folinatom.

Prevelikim odmerkom kalcijevega folinata se je treba izogibati, ker lahko zmanjšajo protitumorsko učinkovitost metotreksata, posebno pri tumorjih osrednjega živčnega sistema, kjer se kalcijev folinat kopiči po ponavljajoči uporabi.

Odpornost proti metotreksatu zaradi zmanjšanega membranskega transporta pomeni tudi odpornost proti zaščiti s folinsko kislino, ker zdravili uporabljata isti membranski transportni sistem.

Nenamerno preveliko odmerjanje antagonistov folne kisline, kot je metotreksat, je treba obravnavati kot nujno stanje. Z daljšanjem časovnega intervala med aplikacijo metotreksata in zaščitno uporabo kalcijevega folinata se zmanjšuje učinkovitost kalcijevega folinata pri blaženju toksičnih učinkov.

Če se pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinični znaki toksičnosti, je treba vedno pomisliti, da bolnik morda jemlje druga zdravila, ki interagirajo z metotreksatom (npr. zdravila, ki vplivajo na izločanje metotreksata ali na njegovo vezanost na serumske albumine).

#### **Posebna opozorila, ki se nanašajo na pomožne snovi**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

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

Kalcijev folinat lahko zmanjša učinkovitost antiepileptikov: fenobarbitala, primidona, fenitoina in sukcinimidov in poveča pogostnost napadov (pride lahko namreč do zmanjšanja koncentracij encimskih induktorjev antikonvulzivov v plazmi, ker je okrepljena njihova presnova v jetrih, saj so folati eden od kofaktorjev) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Izkazalo se je, da sočasna uporaba kalcijevega folinata s 5-fluorouracilom poveča učinkovitost in toksičnost 5-fluorouracila (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

O uporabi kalcijevega folinata pri nosečnicah in doječih materah ni bilo opravljenih ustreznih in dobro kontroliranih kliničnih študij. Tudi uradne študije reproduktivne toksičnosti kalcijevega folinata na živalih niso bile opravljene. Ni dokazov, da bi folinska kislina povzročala škodljive učinke, če se uporablja med nosečnostjo.

Metotreksat se sme uporabljati med nosečnostjo le, če je nujno potrebno in pričakovane koristi za mater prevladujejo glede na morebitno tveganje za plod. Če se zdravljenje z metotreksatom ali drugimi antagonisti folne kisline izvaja kljub nosečnosti ali dojenju, ni nobenih omejitev za uporabo kalcijevega folinata za zmanjšanje toksičnosti ali blaženje učinkov.

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

Prosimo, glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebuje metotreksat, druge antagoniste folne kisline ali 5-fluorouracil.

##### *Dojenje*

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8. Neželeni učinki**

##### ***Obe indikaciji:***

Bolezni imunskega sistema

*Zelo redki (<1/10.000):* alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo in koprivnico

Psihiatrične motnje

*Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ):* nespečnost, agitacija in depresija po uporabi visokih odmerkov

Bolezni prebavil

*Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ):* gastrointestinalne motnje po uporabi visokih odmerkov

Bolezni živčevja

*Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ):* povečana pogostnost epileptičnih napadov (glejte tudi poglavje 4.5).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ):* zvišana telesna temperatura po dajanju kalcijevega folinata v obliki raztopine za injiciranje

##### ***Sočasno zdravljenje s 5-fluorouracilom:***

Varnostni profil je na splošno odvisen od uporabljene sheme 5-fluorouracila zaradi povečanja toksičnosti 5-fluorouracila:

##### **Mesečna shema:**

Bolezni prebavil

*Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ):* bruhanje in navzea

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ):* (hudi) škodljivi učinki na sluznice.

Ostali neželeni učinki 5-fluorouracila niso povečani (npr. nevrotoksičnost).

##### **Tedenska shema:**

Bolezni prebavil

*Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ):* driska z izrazitejšo toksičnostjo in dehidracijo, s posledičnim sprejemom v bolnišnico ali celo s smrtnim izidom

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so prejeli znatno višje odmerke kalcijevega folinata od priporočenih, ni bilo opisanih posledic. Lahko pa zelo visoki odmerki izničijo kemoterapevtsko delovanje antagonistov folne kisline.

Če pride do prevelikega odmerjanja kombinacije 5-fluorouracila in kalcijevega folinata, je treba upoštevati navodila za preveliko odmerjanje 5-fluorouracila.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaščito organizma pred toksičnostjo citostatikov, oznaka ATC: V03AF03.

Kalcijev folinat je kalcijeva sol 5-formil-tetrahidrofolne kisline. Je aktivni presnovek folinske kisline in nujen koencim za sintezo nukleinskih kislin med citotoksičnim zdravljenjem.

Kalcijev folinat se pogosto uporablja za zmanjšanje toksičnosti in nasprotovanje delovanju antagonistov folne kisline kot je metotreksat. Kalcijev folinat in antagonisti folne kisline uporabljajo isti membranski transportni prenašalec in tekmujejo za transport v celice. Tako kalcijev folinat spodbuja izplavljanje antagonistov folne kisline. Celice varuje pred učinki antagonistov folne kisline tudi z nadomeščanjem zmanjšane količine folatov. Kalcijev folinat služi kot predreducirani vir H4-folata; tako lahko obide blokado antagonistov folne kisline in zagotovi vir različnih koencimskih oblik folne kisline.

Kalcijev folinat se pogosto uporablja pri biokemičnem moduliranju fluoropiridina (5-fluorouracila) za povečanje njegovega citotoksičnega delovanja. 5-fluorouracil inhibira timidilat sintazo (TS), ključni encim pri biosintezi pirimidina. Kalcijev folinat poveča inhibicijo TS tako, da poveča intracelularni zbir folatov in s tem stabilizira kompleks 5-fluorouracil-TS in poveča njegovo učinkovitost.

Nenazadnje se intravenski kalcijev folinat uporablja tudi za preprečevanje in zdravljenje pomanjkanja folatov, kadar tega ni mogoče preprečiti ali odpraviti s peroralno uporabo folne kisline. To se lahko zgodi med popolno parenteralno prehrano ali pri hudih malabsorpcijskih motnjah. Indiciran je tudi za zdravljenje megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja folne kisline, kadar peroralno zdravljenje ni mogoče.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti



### Absorpcija

Po intramuskularni uporabi vodne raztopine je biološka uporabnost primerljiva s tisto po intravenski uporabi, vendar pa se dosežejo nižje vršne koncentracije ( $C_{max}$ ).

### Presnova

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

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

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen folinske kisline ni znan.

Najvišje koncentracije D/L-formil-tetrahidrofolne kisline (folinske kisline) v serumu se pojavijo 10 minut po intravenski uporabi.

Površini pod koncentracijsko krivuljo (AUC) L-5-formil-THF in 5 metil-THF sta bili po 25 mg odmerku  $28,4 \pm 3,5 \text{ mg} \times \text{min/l}$  in  $129 \pm 112 \text{ mg} \times \text{min/l}$ . Neaktivna D-oblika je prisotna v višjih koncentracijah kot L-oblika.

### Eliminacija

Eliminacijski razpolovni čas aktivne L-oblike je 32 do 35 minut, neaktivne D-oblike pa 352 do 485 minut.

Celokupni terminalni razpolovni čas aktivnih presnovkov je okoli 6 ur (po intravenski in intramuskularni uporabi).

### Izločanje

Od 80 do 90 % v urinu (5-in 10-formil-tetrahidrofolatni neaktivni presnovki), 5 do 8 % v blatu.

## 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih podatkov, pomembnih za klinično varnost ni na voljo, razen tistih, ki so vključeni v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

voda za injekcije

natrijev hidroksid in klorovodikova kislina za uravnavanje pH

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### **Droperidol**

1. Pri neposrednem 5-minutnem mešanju pri 25 °C in sledečem 8-minutnem centrifugiranju droperidola 1,25 mg/0,5 ml in kalcijevega folinata 5 mg/0,5 ml se je v brizgi takoj pojavila oborina.
2. Pri zaporednem injiciranju droperidola 2,5 mg/0,5 ml in kalcijevega folinata 10 mg/0,5 ml skozi spoj Y brez spiranja spoja Y med obema injiciranjema se je takoj pojavila oborina.

### **5 -fluorouracil**

Kalcijevega folinata ne smemo mešati s 5-fluorouracilom v isti infuziji, ker lahko nastane oborina. 5-fluorouracil 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, z ali brez glukoze 50 mg/ml v vodi, se je izkazal kot nekompatibilen pri mešanju različnih količin in shranjevanju v polivinilkloridnih vsebnikih pri 4 °C , 23 °C ali 32 °C.

### **Foskarnet**

Pri zmesi foskarneta 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml so poročali o tvorbi motne rumene raztopine.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprto – 24 mesecev.

Analize so pokazale, da je v času uporabe, tj. po razredčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje, raztopina kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri temperaturi do vključno 25 °C.

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo/ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe je na voljo v viali ali ampulah. Viala in ampule so iz rumenorjavega stekla (tip I po Ph. Eur.), v kartonasti škatli.

Viale so zaprte z gumijastim zamaškom in aluminijasto zgubano zaporko, ki se odstrani na poteg.

5 ampul, od katerih vsaka vsebuje 30 mg/3 ml folinske kisline,

5 ampul, od katerih vsaka vsebuje 50 mg/5 ml folinske kisline,  
5 ampul/1viala, od katerih vsaka vsebuje 100 mg/10 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 100 mg /10 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 200 mg /20 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 300 mg /30 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 350 mg /35 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 800 mg /80 ml folinske kisline,  
1 viala, ki vsebuje 1000 mg/100 ml folinske kisline.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina za injiciranje ali infundiranje mora biti bistra rumena raztopina. Če je motna ali če so vidni delci, je treba raztopino zavreči. Raztopina kalcijevega folinata za injiciranje ali infundiranje je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kalcijev folinat za infundiranje lahko pripravite z redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje.

Koncentracija raztopin kalcijevega folinata, razredčenih z raztopino glukoze 50 mg/ml za intravensko infundiranje, ne sme biti manjša od 0,2 mg/ml (0,02 % ut/v).

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

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
A-4866 Unterach  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00325/001-009

## **9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30.4.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 14.9.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

**8.3.2016**