

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 1**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rescuvinol 15 mg, tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rescuvinol 15 mg tabletten bevatten calciumfolinaat, het formyl derivaat van tetrahydrofoliumzuur in de vorm van het calciumzout, overeenkomend met 15 mg folinezuur.

Hulpstof met bekend effect: lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Crèmekleurige platte tabletten met breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Calciumfolinaat is aangewezen:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat bij een cytotoxische behandeling of een overdosis bij volwassenen en kinderen. Bij een cytotoxische behandeling is deze procedure doorgaans gekend als "calciumfolinaat-rescue"
- in combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische therapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### ***Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat:***

Aangezien het doseringschema van de rescue-behandeling met calciumfolinaat sterk afhankelijk is van de dosis en de wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis, zal het methotrexaatprotocol het doseringschema van de rescue-behandeling met calciumfolinaat bepalen. Het is dan ook het beste naar het toegepaste protocol met methotrexaat aan intermediaire of hoge dosis te verwijzen voor het bepalen van de dosis en de wijze van toediening van calciumfolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen als illustratie dienen voor behandelingen gebruikt bij volwassenen,

**RESCUVOLIN 15 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 2**

bejaarden en kinderen:

Calciumfolinaat-rescue dient door parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere gastro-intestinale stoornissen waarbij de darmresorptie niet gewaarborgd is. Doses groter dan 25-50 mg moeten parenteraal worden toegediend wegens de verzadigbare darmresorptie van calciumfolinaat.

Calciumfolinaat-rescue is noodzakelijk indien methotrexaat toegediend wordt in doses van meer dan 500mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte en moet overwogen worden bij doses van 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte.

De dosis en de duur van de calciumfolinaat-rescue is hoofdzakelijk afhankelijk van de aard en de dosis van de behandeling met methotrexaat, het optreden van toxiciteitsymptomen en de individuele excretiecapaciteit voor methotrexaat.

Naast de toediening van calciumfolinaat, zijn maatregelen voor het verzekeren van de snelle excretie van methotrexaat (behoud van een hoog urinedebiet en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de calciumfolinaat rescue-behandeling. De nierfunctie moet gevolgd worden door dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

48 uur na het starten van de methotrexaatinfusie dient de residuale concentratie van methotrexaat bepaald te worden. Indien de residuale concentratie van methotrexaat groter is dan 0,5 µmol/l moeten de doses calciumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

Rest concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat:	Bijkomend calciumfolinaat toe te dienen om de 6 uur gedurende 48 uur of totdat de concentratie van methotrexaat lager is dan 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>

***In combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische behandeling:***

Verschuillende schema's en verschuillende doseringen worden gebruikt, zonder dat een bepaalde dosering de optimale dosering bleek te zijn.

De volgende behandelingschema's werden gebruikt bij volwassenen en bejaarden voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deze combinaties bij kinderen:

Tweewekelijks schema: calciumfolinaat 200 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door een bolus van 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> en een infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dagen 1 en 2.

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 3**

Wekelijks schema: calciumfolinaat 20 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil in intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het einde van de calciumfolinaat infusie.

Maandelijks schema: calciumfolinaat 20 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil in intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Bij de combinatietherapie met 5-fluorouracil kan een aanpassing van de 5-fluorouracil dosering en van de behandelingsintervallen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit zoals vermeld in de productkenmerken van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosis calciumfolinaat is niet vereist. Het aantal herhaalcycli moet door de arts worden bepaald.

***Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine:***

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: calciumfolinaat moet tijdens de behandeling met trimetrexaat elke dag toegediend worden en gedurende 72 uur na de laatste dosis trimetrexaat. Calciumfolinaat kan oraal met 4 doses van 20 mg/m<sup>2</sup> toegediend worden op gelijke tijdsintervallen. De dagelijkse doses calciumfolinaat moeten aangepast worden op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend met doses trimetrexaat boven 90 mg/m<sup>2</sup> zonder gelijktijdige toediening van calciumfolinaat): na het stopzetten van trimetrexaat, calciumfolinaat 40 mg/m<sup>2</sup> IV om de 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van trimethoprim:

- Na het stopzetten van trimethoprim, 3-10 mg/dag calciumfolinaat tot het herstel van een normaal bloedbeeld.

Toxiciteit van pyrimethamine:

- In geval van hoge dosis pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage doses, moet gelijktijdig calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag worden toegediend, afhankelijk van de resultaten van het bloedbeeld van het perifere bloed.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>.

Betreffende het gebruik van calciumfolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding, zie rubriek 4.6 alsook de samenvattingen van productkenmerken van methotrexaat- en 5-fluorouracil bevattende geneesmiddelen.

**RESCUVOLIN 15 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 4**

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Algemeen

Calciumfolinaat mag met methotrexaat of 5-fluorouracil enkel gebruikt worden onder de rechtstreekse supervisie van een clinicus met ervaring in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker.

Een behandeling met calciumfolinaat kan een pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>, maskeren.

Vele cytotoxische geneesmiddelen - rechtstreekse of onrechtstreekse inhibitoren van de DNA-synthese - leiden tot macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). Dergelijke macrocytose mag niet behandeld worden met folinezuur.

Bij epileptische patiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden bestaat het risico op een toename van de frequentie van aanvallen wegens een daling van de plasmaconcentraties van de anti-epileptische middelen. Klinische opvolging, mogelijk opvolging van de plasmaconcentraties en, zo nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel tijdens de toediening van calciumfolinaat en na de stopzetting, wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

##### Calciumfolinaat/5-fluorouracil

Calciumfolinaat kan het toxiciteitsprofiel van 5-fluorouracil versterken, vooral bij bejaarde of verzwakte patiënten. De meest frequente verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die dosisbeperkend kunnen zijn. Als calciumfolinaat en 5-fluorouracil in combinatie worden gebruikt, moet de dosis 5-fluorouracil in geval van toxiciteit meer verminderd worden dan als 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Een combinatietherapie met 5-fluorouracil/calciumfolinaat mag niet gestart noch voortgezet worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, totdat al deze symptomen volledig verdwenen zijn.

Omdat diarree een teken kan zijn van gastro-intestinale toxiciteit, moeten patiënten met diarree nauwlettend gevolgd worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Indien diarree en/of stomatitis optreden, wordt aanbevolen de dosis 5-fluorouracil te verminderen totdat de symptomen volledig verdwenen zijn. Vooral bejaarden en patiënten met een lage graad van lichamelijke functioneren wegens hun ziekte, zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Om die reden is bijzondere voorzichtigheid vereist bij de behandeling van deze patiënten.

Bij bejaarde patiënten en patiënten die een preliminaire radiotherapie hebben ondergaan, wordt aanbevolen te beginnen met een verminderde dosis 5-fluorouracil.

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 5**

De calciumconcentraties moeten gevolgd worden bij patiënten behandeld met de combinatie 5-fluorouracil/calciumfolinaat, en calciumsupplementen moeten gegeven worden indien de calciumconcentraties laag zijn.

Calciumfolinaat/methotrexaat

Zie de SPC van methotrexaat voor specifieke details over het verminderen van de toxiciteit van methotrexaat.

Calciumfolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat, zoals de nefrotoxiciteit als gevolg van methotrexaat en/of een metabole neerslag in de nieren. Bij patiënten met een vertraagde vroegtijdige eliminatie van methotrexaat kunnen omkeerbaar nierfalen en alle toxiciteiten geassocieerd met methotrexaat voorkomen. De aanwezigheid van een voorafbestaande of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie kan gepaard gaan met een vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een meer langdurig gebruik van calciumfolinaat vereisen.

Overmatige doses calciumfolinaat moeten vermeden worden aangezien dit de antitumorale activiteit van methotrexaat kan verminderen, vooral bij tumoren van het centraal zenuwstelsel waar calciumfolinaat zich na herhaalde toediening accumuleert.

Resistentie tegen methotrexaat als gevolg van een verminderd membraantransport impliceert ook een resistentie tegen een rescue-behandeling met folinezuur aangezien beide middelen gebruik maken van hetzelfde transportsysteem.

Een accidentele overdosis met een folaatantagonist zoals methotrexaat moet als een medische noodsituatie behandeld worden. Naarmate het tijdsinterval tussen de toediening van methotrexaat en de calciumfolinaat-rescue groter wordt, vermindert de doeltreffendheid van calciumfolinaat om de toxiciteit tegen te gaan.

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen neemt die interageren met methotrexaat (bijv. geneesmiddelen die interfereren met de eliminatie van methotrexaat of met zijn binding aan serumalbumine) dient altijd overwogen te worden indien abnormale laboratoriumwaarden of klinische toxiciteit worden waargenomen.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Als calciumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. co-trimoxazol,

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 6**

pyrimethamine) kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist verminderd of geheel geneutraliseerd zijn.

Calciumfolinaat kan het effect van anti-epileptica verminderen, zoals fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimiden, en kan de frequentie van aanvallen verhogen (een daling van de plasmaconcentraties van enzyminducerende anticonvulsiva kan waargenomen worden omdat het levermetabolisme verhoogd is aangezien folaten één van de co-factoren zijn) (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige toediening van calciumfolinaat en 5-fluorouracil bleek de werkzaamheid en de toxiciteit van 5-fluorouracil te vergroten (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Er werden geen adequate en goed gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij zwangere of zogende vrouwen. Geen formele toxiciteitstudies op de reproductie bij dieren werden uitgevoerd met calciumfolinaat. Er zijn geen aanwijzingen dat foliumzuur schadelijke effecten heeft in geval van toediening tijdens de zwangerschap.

Tijdens de zwangerschap mag methotrexaat enkel toegediend worden in strikte indicaties, waarbij de voordelen van het middel voor de moeder moeten afgewogen worden tegen de mogelijke gevaren voor de foetus. Als een behandeling met methotrexaat of andere folaatantagonisten plaatsvindt ondanks een zwangerschap of borstvoeding, zijn er geen beperkingen op het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Het gebruik van 5-fluorouracil is doorgaans gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding; dit is eveneens van toepassing bij het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat en 5-fluorouracil.

Zie ook de Samenvattingen van Productkenmerken van geneesmiddelen die methotrexaat, andere folaatantagonisten en 5-fluorouracil bevatten.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of calciumfolinaat uitgescheiden wordt in de menselijke moedermelk.

Calciumfolinaat kan gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding indien het noodzakelijk wordt geacht volgens de therapeutische indicaties.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen aanwijzingen dat calciumfolinaat een effect heeft op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 7**

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Rescuvolin 15 mg.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

Beide therapeutische indicaties:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties, met inbegrip van anafylactoïde/anafylactische reacties en urticaria.
Psychische stoornissen	Zelden	Slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Gastro-intestinale klachten na hoge doses.
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Verhoogde frequentie van aanvallen bij epileptica (zie ook rubriek 4.5).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Koorts werd gemeld na toediening van calciumfolinaat als oplossing voor injectie.

Combinatietherapie met 5-fluorouracil:

Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van het toegepaste toedieningsschema van 5-fluorouracil wegens de verhoging van de door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperammonemie.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergfalen, inclusief fatale gevallen.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Mucositis, inclusief stomatis en cheilitis. Sterfgevallen zijn voorgekomen ten gevolge van mucositis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Acraal erytheem.

Maandelijks schema:

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 8**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken en misselijkheid.

Geen toename van andere door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteiten (zoals neurotoxiciteit).

Wekelijks schema:

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree met hogere graden van toxiciteit, en dehydratie, leidend tot hospitalisatie voor behandeling en zelfs overlijden.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er werden geen sequelen gemeld bij patiënten die significant meer calciumfolinaat hadden gekregen dan de aanbevolen dosering. Overmatige hoeveelheden calciumfolinaat kunnen evenwel het chemotherapeutische effect van foliumzuurantagonisten teniet doen.

In geval van een overdosering met de combinatie 5-fluorouracil en calciumfolinaat, moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5-fluorouracil worden gevolgd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: agentia voor het ontgiften van antineoplastische behandelingen.  
ATC-code: V03AF03.

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. Het is een actieve metaboliet van folinezuur en een essentieel co-enzym voor de synthese van nucleïnezuren bij een cytotoxische behandeling.

Calciumfolinaat wordt frequent gebruikt voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de activiteit van folaatantagonisten zoals methotrexaat. Calciumfolinaat en folaatantagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de uitstroom van



**RESCUVOLIN 15 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 9**

folaatantagonist gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door een repletie van de verminderde folaatpool. Calciumfolinaat fungeert als pregereduceerde bron van H4-folaat; het kan dan ook de blokkering door folaatantagonisten omzeilen en een bron vormen voor de diverse co-enzym-vormen van foliumzuur.

Calciumfolinaat wordt ook frequent gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-FU) voor het vergroten van de cytotoxische activiteit. 5-FU inhibeert thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym betrokken in de biosynthese van pyrimidine, en calciumfolinaat verhoogt de inhibitie van TS door een verhoging van de intracellulaire folaatpool, waardoor het complex 5-FU-TS gestabiliseerd wordt en de activiteit vergroot wordt.

Ten slotte kan calciumfolinaat intraveneus toegediend worden voor de preventie en de behandeling van een folaatdeficiëntie als deze niet verhinderd of gecorrigeerd kan worden door de toediening van foliumzuur langs de orale weg. Dit kan het geval zijn bij een totale parenterale voeding en ernstige malabsorptiestoornissen. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van megaloblastaire anemie als gevolg van foliumzuurdeficiëntie als een orale toediening niet mogelijk is.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### ***Absorptie***

Na een intramusculaire toediening van de waterige oplossing, is de systemische beschikbaarheid vergelijkbaar met een intraveneuze toediening. Lagere piekserumconcentraties (C<sub>max</sub>) worden evenwel bereikt.

### ***Distributie***

Het distributievolume van folinezuur is niet bekend.

Piekserumconcentraties van de moedersubstantie (D/L-5-formyl-tetrahydrofoliumzuur, folinezuur) worden 10 minuten na de intraveneuze toediening bereikt.

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF waren resp.  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l en  $129 \pm 112$  mg.min/l na een dosis van 25 mg. De inactieve D-isomeer is in hogere concentratie aanwezig dan L-5-formyl-tetrahydrofolaat.

### ***Metabolisme***

Calciumfolinaat is een racemisch mengsel waar de L-vorm (L-5-formyl-tetrahydrofolaat, L-5-formyl-THF) de actieve enantiomeer is.

De belangrijkste metaboliet van folinezuur is 5-methyl-tetrahydrofoliumzuur (5-methyl-THF) dat overwegend in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

### ***Eliminatie***

De eliminatiehalveringstijd bedraagt resp. 32-35 minuten voor de actieve L-vorm en 352-485 minuten voor de inactieve D-vorm.

De totale terminale halveringstijd van de actieve metabolieten bedraagt ongeveer 6 uur (na intraveneuze en

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 10**

intramusculaire toediening).

***Excretie***

80-90% met de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten inactieve metabolieten), 5-8% met de feces.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische gegevens die als relevant worden beschouwd voor de klinische veiligheid, naast de gegevens opgenomen in andere gedeelten van de SPC-tekst.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose, aardappelzetmeel, povidon (E1201), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

**6.3 Houdbaarheid**

Blisters: 5 jaar  
Flacons: 3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Al blisters, kunststof potten

Rescuvolin 15 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 10 tabletten, potten à 10 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

**RESCUVOLIN 15 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 september 2022**  
**Bladzijde : 11**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 08997

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 1981  
Datum van laatste verlenging: 23 oktober 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 22 april 2024

0922.18v.FN