

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Folinezuur Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 10 mg folinezuur.
Elke flacon met 5 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 50 mg folinezuur.
Elke flacon met 10 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 100 mg folinezuur.
Elke flacon met 20 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 200 mg folinezuur.
Elke flacon met 30 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 300 mg folinezuur.
Elke flacon met 50 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 500 mg folinezuur.
Elke flacon met 100 ml oplossing bevat calciumfolinaathydraat equivalent aan 1000 mg folinezuur.

Elke mg folinezuur is equivalent aan 1,08 mg calciumfolinaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 3,15 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).
Heldere kleurloze of gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.
De pH ligt tussen de 6,5 en 8,5.
Osmolaliteit 260 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calciumfolinaat is geïndiceerd:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat bij cytotoxische behandeling of bij een overdosis bij volwassenen en kinderen. Bij cytotoxische behandeling wordt deze procedure doorgaans ‘calciumfolinaat-rescue’ genoemd;
- in combinatie met 5-fluorouracil bij cytotoxische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat

Aangezien het doseringsschema voor ‘calciumfolinaat-rescue’ sterk afhankelijk is van de dosering en wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis, bepaalt het methotrexaatprotocol het doseringsschema voor calciumfolinaat-rescue. Het beste kan dan ook het toegepaste doseringsprotocol voor methotrexaat in intermediaire of hoge dosis worden geraadpleegd voor de dosering en de wijze van toediening van calciumfolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen als voorbeeld dienen voor behandeling bij volwassenen, ouderen en kinderen:

Calciumfolinaat-rescue dient door middel van parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere maagdarfstelselaandoeningen waarbij darmabsorptie niet verzekerd is. Doses hoger dan 25-50 mg dienen eveneens parenteraal te worden toegediend vanwege de verzadigbare darmabsorptie van calciumfolinaat.

Calciumfolinaat-rescue is noodzakelijk wanneer methotrexaat wordt toegediend in doses hoger dan 500 mg/m² lichaamsoppervlakte en dient te worden overwogen bij doses van 100-500 mg/m² lichaamsoppervlakte.

De dosis en de duur van calciumfolinaat-rescue zijn hoofdzakelijk afhankelijk van de aard en de dosis van de behandeling met methotrexaat, het optreden van toxiciteitsymptomen en de individuele excretiecapaciteit voor methotrexaat. In de regel bedraagt de eerste dosis calciumfolinaat 15 mg (6-12 mg/m²), toe te dienen 12 tot 24 uur (uiterlijk 24 uur) na het begin van het infuus met methotrexaat. Dezelfde dosis wordt toegediend elke 6 uur gedurende een periode van 72 uur. Na toediening van verschillende parenterale doses, kan overgegaan worden op de orale vorm.

Naast de toediening van calciumfolinaat, zijn maatregelen voor het verzekeren van de snelle excretie van methotrexaat (behoud van een hoge urineproductie en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de calciumfolinaat-rescue-behandeling. De nierfunctie moet in de gaten worden gehouden worden door middel van dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

De residuale concentratie van methotrexaat in het bloed dient achtenveertig (48) uur na het begin van de infusie met methotrexaat bepaald te worden. Indien de residuale concentratie van methotrexaat hoger is dan 0,5 µmol/l, moeten de doseringen calciumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

Residuale concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat:	Aanvullend calciumfolinaat toedienen elke 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 ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

In combinatie met 5-fluorouracil bij cytotoxische therapie

Verschiedende behandelingen en doseringen worden gebruikt zonder dat een bepaalde dosering optimaal is gebleken.

De volgende behandelingen zijn gebruikt bij volwassenen en ouderen bij de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens over het gebruik van deze combinaties bij kinderen:

Tweewekelijkse behandeling: Calciumfolinaat 200 mg/m² door middel van i.v. infusie in 2 uur, gevolgd door een bolus van 400 mg/m² 5-fluorouracil en een infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m²) in 22 uur, op 2 opeenvolgende dagen, elke 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijkse behandeling: Calciumfolinaat 20 mg/m² door middel van i.v. bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een i.v. infuus in 2 uur plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als een i.v. bolusinjectie halverwege of aan het eind van het infuus met calciumfolinaat.

Maandelijks behandeling: Calciumfolinaat 20 mg/m² als een i.v. bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een i.v. infuus in 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als een i.v. bolusinjectie gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Voor de combinatiebehandeling met 5-fluorouracil is mogelijk aanpassing van de dosering van 5-fluorouracil en behandelingsvrije interval noodzakelijk afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit, zoals beschreven in de productinformatie van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosering calciumfolinaat is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli dat wordt toegepast is ter beoordeling van de arts.

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine.

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: gedurende een behandeling met trimetrexaat moet calciumfolinaat elke dag worden toegediend en gedurende 72 uur na de laatste toediening van trimetrexaat. Calciumfolinaat kan ofwel intraveneus worden toegediend in een dosering van 20 mg/m² in 5 tot 10 minuten elke 6 uur met een totale dagelijkse dosering van 80 mg/m², ofwel oraal in 4 doseringen van 20 mg/m² toegediend op gelijke tijdsintervallen. Dagelijkse doses van calciumfolinaat dienen te worden aangepast afhankelijk van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend bij trimetrexatdoseringen boven 90 mg/m² zonder gelijktijdige toediening van calciumfolinaat): na beëindigen van trimetrexaat, calciumfolinaat 40 mg/m² i.v. elke 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van trimethoprim:

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

Toxiciteit van pyrimethamine:

- In geval van een hoge dosering pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage dosering, moet calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag gelijktijdig worden toegediend afhankelijk van het perifeerbloedbeeld.

Wijze van toediening

Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

In geval van intraveneuze toediening mag wegens het calciumgehalte van de oplossing niet meer dan 160 mg calciumfolinaat per minuut worden geïnjecteerd.

Voor intraveneuze infusie, mag Folinezuur Kalceks voor gebruik worden verdund. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Pernicieuze anemie of andere anemieën veroorzaakt door vitamine B₁₂-deficiëntie.

Wat betreft het gebruik van calciumfolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap of gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven, zie rubriek 4.6 en de Samenvatting van de Productkenmerken voor methotrexaat- en 5-fluorouracil-bevattende geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciumfolinaat dient uitsluitend via intramusculaire of intraveneuze injectie te worden toegediend en mag niet intrathecaal worden toegediend. Er is melding gemaakt van overlijden bij intrathecale toediening van calciumfolinaat na een intrathecale overdosis van methotrexaat.

Algemeen

Calciumfolinaat mag alleen worden toegediend met methotrexaat of 5-fluorouracil onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica.

Behandeling met calciumfolinaat kan pernicieuze anemie en andere anemieën maskeren die het gevolg zijn van een vitamine B₁₂-deficiëntie.

Veel cytotoxische geneesmiddelen – directe of indirecte remmers van de DNA-synthese (zoals hydroxycarbamide, cytarabine, mecaptopurine en thioguanine) – leiden tot macrocytose. Dergelijke macrocytose mag niet behandeld worden met calciumfolinaat.

Bij epileptische patiënten die behandeld worden met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden bestaat het risico op de toename van de frequentie van epileptische aanvallen door een daling van de plasmaconcentraties van anti-epileptica. Klinische controle, mogelijk controle van de plasmaconcentraties en, indien nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel worden aanbevolen tijdens toediening van calciumfolinaat en na beëindiging daarvan (zie rubriek 4.5).

Calciumfolinaat/5-fluorouracil

Calciumfolinaat vergroot mogelijk het toxiciteitsrisico van 5-fluorouracil, vooral bij ouderen of verzwakte patiënten. De meest frequente verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die dosisbeperkend kunnen zijn. Bij gecombineerd gebruik van calciumfolinaat en 5-fluorouracil moet de dosering van 5-fluorouracil meer verminderd worden in geval van toxiciteit dan wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Gecombineerde calciumfolinaat/5-fluorouracil-behandeling mag niet gestart noch voortgezet worden bij patiënten met gastro-intestinale toxiciteitsymptomen, ongeacht de ernst, tot alle symptomen geheel verdwenen zijn.

Omdat diarree een teken kan zijn van gastro-intestinale toxiciteit, moeten patiënten met diarree nauwlettend gevolgd worden totdat de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Als diarree en/of stomatitis optreedt, wordt geadviseerd om de dosering van 5-fluorouracil te verlagen totdat alle symptomen verdwenen zijn.

Met name oudere patiënten en patiënten die weinig beweging krijgen door hun ziekte zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Om die reden is bijzondere voorzichtigheid vereist bij de behandeling van deze patiënten.

Bij oudere patiënten en patiënten die eerder radiotherapie ondergingen, wordt aanbevolen om te beginnen met een lagere dosering van 5-fluorouracil.

Calciumfolinaat mag niet worden gemengd met 5-fluorouracil in dezelfde i.v. injectie of infusie. De calciumconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten die worden behandeld met de combinatie calciumfolinaat/5-fluorouracil, en bij lage calciumconcentraties moeten er calciumsupplementen worden gegeven.

Calciumfolinaat/methotrexaat

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken 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 precipitatie van metabolieten in de nieren. Bij patiënten met een vertraagde vroege eliminatie van methotrexaat bestaat een groot risico van omkeerbaar nierfalen en alle toxische effecten die samenhangen met methotrexaat (zie de Samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat). De aanwezigheid van pre-existente of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie wordt mogelijk in verband gebracht met een

vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een langduriger gebruik van calciumfolinaat nodig maken.

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 behandelingen 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.

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

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen neemt die interactie geven met methotrexaat (bijv. geneesmiddelen die mogelijk interfereren met de eliminatie van methotrexaat of met de binding daarvan aan serumalbumine) dient altijd rekening te worden gehouden indien afwijkende laboratoriumwaarden of klinische toxiciteit worden waargenomen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,15 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,16 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als calciumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. cotrimoxazol, pyrimethamine, andere antibiotica met een folaat versturende werking, methotrexaat), kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist minder of geheel geneutraliseerd worden.

Calciumfolinaat kan het effect van anti-epileptica verminderen: 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 cofactoren zijn) (zie rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Dierstudies zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn echter geen aanwijzingen dat folinezuur schadelijke effecten induceert als het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap dient methotrexaat uitsluitend op strikte indicatie te worden toegediend, waarbij de voordelen van het middel voor de moeder moeten worden afgewogen tegen de mogelijke gevaren voor de foetus. Mocht behandeling met methotrexaat of andere foliumzuurantagonisten plaatsvinden ondanks zwangerschap, dan zijn er geen beperkingen voor het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Het gebruik van 5-fluorouracil is over het algemeen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding; dit geldt ook voor het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat en 5-fluorouracil.

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat-, andere foliumzuurantagonisten en 5-fluorouracil-bevattende geneesmiddelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of calciumfolinaat worden uitgescheiden in de moedermelk. Calciumfolinaat kan gebruikt worden tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven wanneer dat noodzakelijk wordt geacht volgens de therapeutische indicaties.

Vruchtbaarheid

Calciumfolinaat is een tussenproduct in het metabolisme van folinezuur en komt van nature in het lichaam voor. Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met calciumfolinaat bij dieren.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat calciumfolinaat een effect heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties worden gedefinieerd volgens de MedDRA volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Alle therapeutische indicaties

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties, inclusief anafylactoïde/anafylactische reacties, urticaria.

Psychische stoornissen

Zelden: slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: toename van frequentie van aanvallen bij patiënten met epilepsie (zie rubriek 4.5).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: maagdarmsstelselaandoeningen na hoge doses.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: stevens-johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN).

Bij patiënten die folinezuur krijgen in combinatie met andere middelen waarvan bekend is dat ze in verband kunnen worden gebracht met deze aandoeningen, kunnen sommige gevallen fataal zijn. Het kan niet worden uitgesloten dat folinezuur heeft bijgedragen tot het ontstaan van SJS/TEN.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts.

Bij combinatietherapie met 5-fluorouracil

Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van de toegepaste behandeling met 5-fluorouracil vanwege toename van door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: beenmergfalen inclusief fatale gevallen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperammoniëmie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: palmoplantaire erythrodysesthesie-syndroom.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: mucositis, inclusief stomatitis en cheilitis. Er zijn gevallen met fatale afloop geweest als gevolg van mucositis.

Maandelijkse behandeling

Maagdarmselselaandoeningen

Zeer vaak: nausea, braken en diarree.

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

Wekelijkse behandeling

Maagdarmselselaandoeningen

Zeer vaak: diarree met hogere gradaties van toxiciteit en dehydratie, resulterend in ziekenhuisopname voor behandeling of 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevolgen gemeld bij patiënten die aanzienlijk meer calciumfolinaat hadden gekregen dan de aanbevolen dosering. Overmatige hoeveelheden calciumfolinaat kunnen echter het chemotherapeutische effect van foliumzuurantagonisten tenietdoen.

Mocht zich overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en calciumfolinaat voordoen, dan moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden.

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-tetrahydrofolinezuur. Het is een actieve metaboliet van folinezuur en een essentieel co-enzym voor de synthese van nucleïnezuren bij cytotoxische therapie.

Calciumfolinaat wordt frequent gebruikt voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de activiteit van foliumzuurantagonisten, zoals methotrexaat. Calciumfolinaat en foliumzuurantagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de uitstroom van foliumzuurantagonisten gestimuleerd wordt. Het beschermt cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door repletie van de verminderde folaatpool. Calciumfolinaat fungeert als pregeïnduceerde bron van H4-folaat; het kan dan ook de blokkering door foliumzuurantagonisten omzeilen en een bron vormen voor de diverse co-enzymvormen van folinezuur.

Calciumfolinaat wordt ook vaak gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-fluorouracil) om de cytotoxische werking ervan te verhogen. 5-fluorouracil remt thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym dat betrokken is bij de pyrimidinebiosynthese en calciumfolinaat verhoogt de TS-remming, door de verhoging van de intracellulaire folaatpool, waardoor het 5-fluorouracil-TS complex wordt gestabiliseerd en de activiteit toeneemt.

Tot slot kan calciumfolinaat intraveneus worden toegediend voor de preventie en behandeling van folaatdeficiëntie als deze niet verhinderd of gecorrigeerd kan worden door orale toediening van foliumzuur. Dit kan het geval zijn gedurende totale parenterale voeding en ernstige malabsorptiestoornissen. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van megaloblastaire anemie veroorzaakt door foliumzuurdeficiëntie, als orale toediening niet haalbaar is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van de waterige oplossing is de systemische beschikbaarheid vergelijkbaar met die na intraveneuze toediening. Er worden echter lagere piekserumconcentraties (C_{max}) bereikt.

Distributie

Het distributievolume van folinezuur is niet bekend. Piekserumconcentraties van de moederstof (D/L-5-formyltetrahydrofolinezuur, foliumzuur) worden 10 minuten na i.v. toediening bereikt.

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

Biotransformatie

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-tetrahydrofolinezuur (5-methyl-THF) dat overwegend in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt resp. 32-35 minuten voor de actieve L-vorm en 352-485 minuten voor de inactieve D-vorm. De totale terminale halfwaardetijd van de actieve metabolieten bedraagt ongeveer 6 uur (zowel na intraveneuze als na intramusculaire toediening). 80-90 % wordt uitgescheiden in de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten als inactieve metabolieten), 5-8 % wordt met de faeces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met calciumfolinaat zijn geen onderzoeken naar genotoxiciteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en pre-/postnatale ontwikkeling uitgevoerd.

Er zijn onderzoeken naar embryo-foetale reproductietoxiciteit uitgevoerd bij ratten en konijnen. Ratten kregen doses tot 1.800 mg/m^2 , wat 9 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen is, en konijnen kregen doses tot 3.600 mg/m^2 , wat 18 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen is. Er werd geen embryo-foetale toxiciteit waargenomen bij ratten. Bij de maximale dosis bij konijnen was er een toename van de embryonale resorptie en waren er geen andere nadelige effecten op de embryo-foetale ontwikkeling. Er werden geen resorpties waargenomen in dosisgroepen bij 6 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn onverenigbaarheden gemeld tussen de injecteerbare vormen van calciumfolinaat en de injecteerbare vormen van droperidol, 5-fluorouracil, foscarnet en methotrexaat.

Droperidol

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 5 mg/0,5 ml; onmiddellijke precipitatie bij rechtstreekse vermenging in spuit gedurende 5 minuten bij 25 °C gevolgd door 8 minuten centrifugeren.
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 10 mg/0,5 ml; onmiddellijke precipitatie wanneer de geneesmiddelen opvolgend geïnjecteerd werden in een Y-verbinding zonder de Y-verbinding door te spoelen tussen de injecties.

Fluorouracil

Calciumfolinaat mag niet gemengd worden in hetzelfde infuus met 5-fluorouracil, omdat er neerslag kan ontstaan. Fluorouracil 50 mg/ml met calciumfolinaat 20 mg/ml, met of zonder glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie, blijkt onverenigbaar wanneer gemengd in verschillende hoeveelheden en bij bewaring bij 4 °C, 23 °C of 32 °C in polyvinylchloride containers.

Foscarnet

De vorming van een troebele, gele oplossing is gemeld wanneer foscarnet 24 mg/ml wordt gemengd met calciumfolinaat 20 mg/ml.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening flacon: product dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie is aangetoond voor 4 dagen bij 25 °C (beschermd tegen licht) en bij 2 tot 8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning met glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie is aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt beschouwd dient het product direct te worden gebruikt, tenzij bij opening/verdunning het risico op bacteriologische besmetting van het product wordt uitgesloten. Indien de verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml of 100 ml oplossing in helder glazen flacons afgesloten met een broombutylrubberen stop en verzegeld met een flip-off kapje. De flacons zijn verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten:

1, 5 of 10 flacons van 5 ml

1 of 10 flacons van 10 ml

1 of 10 flacons van 20 ml

1 of 10 flacons van 30 ml

1 of 10 flacons van 50 ml

1 of 10 flacons van 100 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik dit middel niet als er sprake is van zichtbare tekenen van bederf (bijv. deeltjes). Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Verdunning voor intraveneuze infusie

Voor toediening van een dosis aan een bepaalde patiënt haalt u aseptisch de juiste hoeveelheid Folinezuur Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie uit de flacon en verdunt u deze met een van de hieronder vermelde verenigbare verdunningsmiddelen.

Voor de bewaarcondities en houdbaarheid na verdunning, zie rubriek 6.3.

Kan voor intraveneuze infusie worden verdund met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie;
- glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST