

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Folinezuur Sandoz 10 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

12,71 mg calciumfolinaat.5H<sub>2</sub>O overeenkomend met 10 mg folinezuur per ml.

Elke 3 ml ampul bevat 30 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 5 ml ampul bevat 50 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 10 ml ampul bevat 100 mg folinezuur als calciumfolinaat.

Elke 10 ml flacon bevat 100 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 20 ml flacon bevat 200 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 30 ml flacon bevat 300 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 35 ml flacon bevat 350 mg folinezuur als calciumfolinaat.  
Elke 80 ml flacon bevat 800 mg folinezuur als calciumfolinaat.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Folinezuur Sandoz 10 mg/ml is een heldere, kleurloze tot licht gele oplossing voor injectie of infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Calciumfolinaat is geïndiceerd:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van folinezuurantagonisten zoals methotrexaat bij een cytotoxische behandeling of bij 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 mag alleen intramusculair of intraveneus en niet intrathecaal worden toegediend.

Overlijden werd gemeld bij het intrathecaal toedienen van folinezuur na een intrathecale overdosis met methotrexaat.

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

Voor een intraveneus infuus mag calciumfolinaat vóór het gebruik verdund worden met een 0,9% natriumchloride oplossing of met een 5% glucose oplossing. Zie ook rubrieken 6.3 en 6.6.

Calciumfolinaat-Rescue bij behandeling met methotrexaat:

Raadpleeg het toegepaste middel- of hoge doseringsprotocol van methotrexaat voor de dosering en de wijze van toediening van calciumfolinaat. Het methotrexaat doseringsprotocol dicteert het doseringsregime van calciumfolinaat, omdat het doseringsregime van de rescue-behandeling met calciumfolinaat sterk afhankelijk is van de dosis en de wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis.

De volgende richtlijnen kunnen als illustratie dienen voor behandelingen gebruikt bij volwassenen, ouderenouderen en kinderen:

Calciumfolinaat-rescue is noodzakelijk indien methotrexaat toegediend wordt in doses van meer dan  $500 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlakte en moet overwogen worden bij doses van  $100 \text{ mg} - 500 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlakte. Calciumfolinaat-rescue dient door parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere gastro-intestinale stoornissen waarbij de darmresorptie niet gewaarborgd is.

Doses hoger dan 25-50 mg moeten eveneens parenteraal worden toegediend wegens de verzadigbare darmresorptie van calciumfolinaat.

De dosis en de duur van de calciumfolinaat zijn hoofdzakelijk afhankelijk van de aard en de dosis van de behandeling met methotrexaat, het optreden van toxiciteitsymptomen en de individuele excretiecapaciteit voor methotrexaat. Doorgaans bedraagt de eerste dosis calciumfolinaat 15 mg ( $6-12 \text{ mg/m}^2$ ) toe te dienen 12 tot 24 uur (ten laatste 24 uur) na het begin van het infuus met methotrexaat. Dezelfde dosis wordt toegediend om de 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 hoog urinedebiet en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de calciumfolinaat rescue-behandeling. De nierfunctie moet gevolgd worden door middel van dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

De residuale concentratie van methotrexaat in het bloed dient 48 uur na het starten van de methotrexaat infusie bepaald te worden. Indien de residuale concentratie van methotrexaat groter is dan  $0,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$  moeten de doses 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:	Bijkomend calciumfolinaat toe te dienen om de 6 uur gedurende 48 uur of totdat de concentratie van methotrexaat lager is dan 0,05 $\mu\text{mol/l}$ :
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	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 $\text{mg/m}^2$

In combinatie met 5- fluorouracil in chemotherapie:

Verschillende regimes en doseringen worden gebruikt, echter, er is geen optimale dosering of regime vastgesteld.

De volgende regimes werden gebruikt bij volwassenen en ouderenouderen voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van calciumfolinaat in combinatie met 5-fluorouracil bij kinderen:

Tweewekelijks regime: Calciumfolinaat 200  $\text{mg/m}^2$  als intraveneuze infusie gedurende twee uur, gevolgd door een intraveneuze bolus van 400  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracil en een intraveneus infuus van 5-fluorouracil (600  $\text{mg/m}^2$ ) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijks regime: Calciumfolinaat 20  $\text{mg/m}^2$  als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500  $\text{mg/m}^2$  als een intraveneus infuus gedurende een periode van 2 uur plus 500  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het eind van de calciumfolinaat infusie.

Maandelijks regime: Calciumfolinaat 20 $\text{mg/m}^2$  als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500  $\text{mg/m}^2$  als een intraveneus infuus gedurende 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370  $\text{mg/m}^2$  5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 aaneengesloten dagen.

Bij een combinatie van calciumfolinaat met 5- Fluorouracil, kan een gewijzigde dosering van 5-fluorouracil of een wijziging van de behandelingsintervallen noodzakelijk zijn, 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 dosis calciumfolinaat is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli moet door de clinicus worden bepaald.

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine:

Toxiciteit van Trimetrexaat:

- Preventie: Gedurende de therapie met trimetrexaat moet Calciumfolinaat elke dag worden toegediend en gedurende 72 uur na de laatste toediening van trimetrexaat. Calciumfolinaat kan worden toegediend zowel als intraveneuze toediening met een dosering van 20  $\text{mg/m}^2$  gedurende 5 tot 10 minuten elke 6 uur met een totale dosis van 80  $\text{mg/m}^2$ , of oraal toegediend met 4 doseringen van 20  $\text{mg/m}^2$  op gelijke tijdsintervallen. Dagelijkse dosering van Calciumfolinaat moet worden aangepast, op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.

- Overdosering (mogelijk optredend met trimetrexaat dosering boven  $90\text{mg/m}^2$  zonder gelijktijdige toediening van Calciumfolinaat): Calciumfolinaat moet intraveneus worden toegediend in een dosering van  $40\text{mg/m}^2$  om de 6 uur gedurende 3 dagen volgend op het beëindigen van de trimetrexaat behandeling.

Toxiciteit van Trimethoprim:

- Na beëindiging van de trimethoprim toediening dient calciumfolinaat intraveneus te worden toegediend in een dosering van 3-10 mg/dag tot herstel van een normaal bloedbeeld.

Pyrimethamine:

- In gevallen van een te hoge dosering pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage dosering, moet calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag gelijktijdig worden toegediend gebaseerd op de resultaten van het bloedbeeld.

#### 4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

Pernicieuze anemie of andere anemieën veroorzaakt door vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie.

Het gebruik van Calciumfolinaat met methotrexaat of 5-Fluorouracil gedurende zwangerschap of borstvoeding, zie rubriek 4.6. “Zwangerschap en Borstvoeding” en de productinformatie voor Methotrexaat en 5- Fluorouracil.

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

Calciumfolinaat mag alleen intramusculair of intraveneus toegediend worden en mag niet intrathecaal toegediend worden.

Overlijden werd gemeld bij intrathecale toediening van folinezuur na een intrathecale overdosis methotrexaat.

Algemeen:

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

Calciumfolinaat \behandeling kan pernicieuze anemie en andere anemieën die het gevolg zijn van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie maskeren

Veel cytotoxische geneesmiddelen- rechtstreekse of onrechtstreekse remmers van de DNA-synthese, zoals hydroxycarbamide, cytarabine, mecapurine en thioguanine - leiden tot macrocytose. Dergelijke macrocytose mag niet behandeld worden met foliumzuur.

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

geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### Calciumfolinaat/ 5- Fluorouracil:

Calciumfolinaat kan de toxiciteit van 5-fluorouracil versterken, vooral bij ouderen of verzwakte patiënten. De meest voorkomende verschijnselen die tot dosisbeperking kunnen leiden, zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree. In gevallen van toxiciteit wanneer calciumfolinaat en 5-fluorouracil in combinatie gebruikt worden, moet de dosis van 5-fluorouracil meer verminderd worden dan in gevallen van toxiciteit 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 zorgvuldig gecontroleerd worden totdat de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Als er diarree en/ of stomatitis optreden, wordt er geadviseerd om de dosering van 5-fluorouracil te verlagen totdat alle symptomen verdwenen zijn. Oudere en verzwakte patiënten met een lage graad van lichamelijk functioneren door hun ziekte zijn met name vatbaar voor deze toxiciteit. Daarom moet er zorgvuldig gecontroleerd worden bij de behandeling van deze patiënten.

Bij bejaarde patiënten en bij patiënten die voorafgaand radiotherapie ondergingen, wordt er geadviseerd om te beginnen met een verlaagde dosering van 5-fluorouracil.

Calciumfolinaat mag niet gemengd worden met 5-fluorouracil in dezelfde intraveneuze injectie of infusie.

De Calciumconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten behandeld met de combinatie Calciumfolinaat/5-fluorouracil en calciumsupplementen moeten gegeven worden indien de calciumconcentraties laag zijn.

#### Calciumfolinaat/methotrexaat

Zie de Samenvatting van de Product Kenmerken 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 vroegtijdige eliminatie van methotrexaat kunnen omkeerbaar nierfalen en alle toxische effecten geassocieerd met methotrexaat voorkomen (zie de Samenvatting van de Product Kenmerken van methotrexaat). De aanwezigheid van een voorafbestaande of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie is mogelijk geassocieerd met een vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een langduriger gebruik van calciumfolinaat vereisen.

Overmatige doses calciumfolinaat moeten vermeden worden aangezien dit de antitumorale activiteit van methotrexaat kan verminderen, vooral bij tumoren van het centrale 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 foliumzuur aangezien beide middelen gebruik maken van hetzelfde transportsysteem.

Een accidentele overdosis met een foliumzuurantagonist 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.

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

Als calciumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. cotrimoxazol, 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 cofactoren zijn) (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige toediening van calciumfolinaat en 5-fluorouracil bleek de zowel 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 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 foliumzuurantagonisten plaatsvindt ondanks een zwangerschap of borstvoeding, zijn er geen beperkingen voor het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Gebruik van 5- Fluorouracil tijdens zwangerschap of borstvoeding is gecontra-indiceerd, dit omvat ook het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat met 5-Fluorouracil.

Zie ook de Samenvattingen van Productkenmerken van methotrexaat, andere foliumzuurantagonisten en 5- Fluorouracil.

##### Borstvoeding

Het is niet gekend 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

De bijwerkingen worden opgesomd naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Voor het aanduiden van de frequenties worden de volgende categorieën gebruikt: zeer vaak (1/10); vaak (1/100, < 1/10); soms (1/1.000, < 1/100); zelden (1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Alle therapeutische indicaties:

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden (<0,01%): allergische reacties, inclusief anafylactoïde/ anafylactische reacties en urticaria.

Psychiatrische stoornissen:

Zelden (0,01 – 0,1%): slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden (0,01 – 0,1%): gastro-intestinale klachten na hoge doses.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden (0,01 – 0,1%): verhoogde frequentie van aanvallen bij patiënten met epilepsie (zie ook rubriek 4.5 Interacties).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms (0,1 - 1%): koorts

Combinatie therapie met 5-Fluorouracil alleen:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hyperammoniëmie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer vaak: beenmergfalen, waaronder fatale gevallen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: mucositis, zoals stomatitis en cheilitis, Sterfgevallen hebben zich voorgedaan als gevolg van mucositis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: palmoplantair erythrodyesthesiesyndroom.

*Maandelijks doseringsregime:*

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak (>10%): braken en misselijkheid.

Geen toename van de andere 5-Fluorouracil geïnduceerde toxische effecten (zoals neurotoxiciteit).

*Wekelijks doseringsregime:*

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak (>10%): diarree met hogere gradaties van toxiciteit en dehydratie, welke ziekenhuisopname voor behandeling of zelfs de dood tot gevolg kan hebben.

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 gevolgen 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.

Indien een overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en Calciumfolinaat optreedt, moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5- fluorouracil gevolgd worden, zie hiervoor de Samenvatting van de Productkenmerken van 5-fluorouracil bevattende producten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: agentia voor het ontgiften van antineoplastische behandelingen; ATC-code: VO3AFO3.

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. Het is een actieve metaboliet van foliumzuur 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 foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat. Calciumfolinaat en foliumzuurantagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de efflux van foliumzuurantagonisten gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van foliumzuurantagonisten 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 vaak gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-fluorouracil) om de cytotoxische werking te verhogen. 5-fluorouracil



remt thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym betrokken 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.

Uiteindelijk kan Calciumfolinaat intraveneus toegediend worden voor de preventie en behandeling van foliumzuurdeficiëntie 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 bij de behandeling van megaloblastische anemie veroorzaakt door de foliumzuurdeficiëntie, als orale toediening niet mogelijk 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.

### Metabolisme

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

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

### Distributie

Het distributievolume van foliumzuur is niet bekend.

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

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF was resp.  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l en  $129 \pm 11$  mg.min/l, na een dosis van 25 mg. De inactieve D-isomeer is in hogere concentratie aanwezig dan L-5-formyl-tetrahydrofolaat.

### 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).

### Excretie

80-90% wordt uitgescheiden in de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten als inactieve metabolieten), 5-8% wordt in de faeces uitgescheiden.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek relevant voor de klinische veiligheid, naast de gegevens die in andere gedeelten van deze Samenvatting van de Productkenmerken te vinden zijn.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, water voor injectie

## 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden werden gemeld tussen injecteerbare vormen van Calciumfolinaat en injecteerbare vormen van Droperidol, Fluorouracil, foscarnet en methotrexaat.

### Droperidol:

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met Calciumfolinaat 5 mg/0,5 ml; onmiddellijke neerslagvorming werd geobserveerd na rechtstreeks mengen in de spuit gedurende 5 minuten bij 25 °C gevolgd door 8 minuten centrifugeren.
2. Droperidol 2,5 mg/ 0,5 ml met Calciumfolinaat 10 mg/0,5 ml; onmiddellijke neerslagvorming werd geobserveerd als de geneesmiddelen achtereenvolgens geïnjecteerd werden in een Y-verbinding zonder de Y-verbinding te flushen tussen de injecties.

### Fluorouracil:

Calciumfolinaat mag niet gemengd worden in hetzelfde infuus met 5-fluorouracil, omdat er neerslag kan ontstaan. 5-Fluorouracil 50 mg/ml met Calciumfolinaat 20 mg/ml, met of zonder dextrose 5% in water, blijken onverenigbaar als ze gemengd worden in verschillende hoeveelheden en bij verschillende bewaartemperaturen (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.

## 6.3. Houdbaarheid

Ongeopend: 24 maanden.

De chemische en fysische stabiliteit van een oplossing voor intraveneuze infusie met 0,9% natriumchloride of met 5% glucose werden gedurende 24 uur aangetoond bij een temperatuur niet hoger dan 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de houdbaarheidsstermijn en de bewaarcondities van de gebruiksklare oplossing onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning plaats vindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

## 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°-8°C).

Bewaar in de originele buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

## 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige injectieflacons van hydrolytisch glas type I, verpakt in een doosje.

De injectieflacons zijn afgesloten met een rubberen stop met een aluminium flip-off verzegeld omhulsel.

1 injectieflacon bevat 100mg/10 ml calciumfolinaat.  
1 injectieflacon bevat 200 mg/20 ml calciumfolinaat.  
1 injectieflacon bevat 300 mg/30 ml calciumfolinaat.  
1 injectieflacon bevat 350 mg/35 ml calciumfolinaat.  
1 injectieflacon bevat 800 mg/80 ml calciumfolinaat.

Amberkleurige ampullen van hydrolytisch glas type I, verpakt in een doosje.  
5 ampullen bevattende per ampul 30 mg/3 ml calciumfolinaat.  
5 ampullen bevattende per ampul 50 mg/5 ml calciumfolinaat.  
5 ampullen bevattende per ampul 100 mg/10 ml calciumfolinaat.

Niet alle genoemde verpakkingsgroten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Voorafgaand aan de toediening moet Calciumfolinaat visueel geïnspecteerd worden. De oplossing voor injectie of infusie moet een heldere, geelachtige oplossing zijn. Als de oplossing troebel is of partikels worden waargenomen moet de oplossing weggeworpen worden. Calciumfolinaat oplossing voor injectie of infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 15827

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 1994  
Datum van laatste hernieuwing: 3 oktober 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 17 augustus 2016