

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Folinat de calciu Kabi 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține acid folinic 10 mg, sub formă de folinat de calciu.

Fiecare flacon a 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml, 100 ml conține acid folinic 50 mg, 100 mg, 200 mg, 350 mg, 500 mg și, respectiv, 1000 mg, sub formă de folinat de calciu.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Sodiu 3,14 mg/ml - 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, gălbuie, fără particule vizibile.

pH: 6,5 – 8,5

Osmolalitate: 225 – 325 mOsmol/kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Folinatul de calciu este indicat:

- pentru diminuarea toxicității și combaterea efectelor antagoniștilor acidului folic, precum metotrexat, în chimioterapie și supradozaj, la adulți, adolescenți și copii. În cadrul chimioterapiei, această procedură este cunoscută, în mod obișnuit, sub denumirea de „Terapie de salvare (de protecție) cu folinat de calciu”.
- în asociere cu 5-fluorouracil în chimioterapie.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă și intramusculară. În cazul administrării intravenoase, nu trebuie administrată o doză de folinat de calciu mai mare de 160 mg per minut, din cauza conținutului de calciu al soluției.

Pentru administrare în perfuzie intravenoasă, folinatul de calciu poate fi diluat înainte de utilizare cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%. Vezi și pct. 6.3 și pct. 6.6.

## Doze

### **Terapia de salvare cu folinat de calciu în tratamentul cu metotrexat:**

Deoarece schema terapeutică de salvare cu folinat de calciu depinde în mare măsură de doza și modul de administrare a metotrexatului în doze medii și mari, schema de administrare a metotrexatului va impune schema terapeutică de salvare cu folinat de calciu. De aceea, este indicat ca pentru dozele și modul de administrare a folinatului de calciu să se facă referire la schema de administrare a metotrexatului în doze medii și mari.

Următoarele recomandări pot servi ca modele de scheme terapeutice de salvare cu folinat de calciu utilizate la adulți, vârstnici și copii și adolescenți:

*Terapia de salvare cu folinat de calciu trebuie efectuată prin administrare parenterală la pacienți cu sindroame de malabsorbție sau alte tulburări gastro-intestinale, în cazul în care absorbția pe cale orală nu este asigurată. Dozele mai mari de 25-50 mg trebuie administrate parenteral, deoarece absorbția folinatului de calciu este saturabilă.*

Terapia de salvare cu folinat de calciu este necesară în cazul în care metotrexatul este administrat în doze ce depășesc 500 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală și trebuie avută în vedere în cazul tratamentului cu doze de 100-500 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală.

În principal, dozele și durata terapiei de salvare cu folinat de calciu depind de tipul și dozele tratamentului cu metotrexat și/sau apariția simptomelor de toxicitate și capacitatea individuală de excreție a metotrexatului. Ca regulă, prima doză de folinat de calciu este de 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>), administrată după 12-24 de ore (cel târziu după 24 de ore) de la inițierea perfuziei cu metotrexat. Aceeași doză este administrată la intervale de 6 ore, în decursul unei perioade de 72 de ore. După administrarea parenterală a câtorva doze, se poate trece la forma de administrare orală.

În plus față de administrarea folinatului de calciu, măsurile care asigură eliminarea rapidă a metotrexatului (menținerea unui volum urinar crescut și alcalinizarea urinei) sunt părți integrante ale terapiei de salvare cu folinat de calciu.

Funcția renală trebuie monitorizată prin determinări zilnice ale creatininemiei.

După 48 de ore de la inițierea perfuziei cu metotrexat, trebuie măsurată concentrația plasmatică reziduală a acestuia. Dacă concentrația plasmatică reziduală a metotrexatului este > 0,5 μmol/l, dozele de folinat de calciu trebuie ajustate conform tabelului următor:

Concentrația plasmatică reziduală a metotrexatului după 48 de ore de la inițierea administrării metotrexatului:	Doza suplimentară de folinat de calciu care trebuie administrată la interval de 6 ore, timp de 48 de ore sau până când concentrațiile plasmatică ale metotrexatului sunt mai mici de 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>

### **În asociere cu 5-fluorouracil în chimioterapie:**

Sunt utilizate diferite scheme terapeutice și diferite doze, fără ca vreuna din doze să fi fost demonstrată a fi doza optimă.

Următoarele scheme terapeutice au fost utilizate la adulți și vârstnici în tratamentul cancerului colorectal avansat sau metastazat și sunt date ca exemple. Nu există date cu privire la administrarea acestor asocieri la copii și adolescenți:

**Schema terapeutică de administrare bilunară:** Folinat de calciu 200 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă administrată în decurs de 2 ore, urmată de administrarea 5-FU, în bolus, în doză de 400 mg/m<sup>2</sup> și în

perfuzie cu durata de 22 de ore, în doză de 600 mg/m<sup>2</sup>, timp de 2 zile consecutiv, la interval de 2 săptămâni, în zilele 1 și 2.

Schema terapeutică de administrare săptămânală: Folinat de calciu 20 mg/m<sup>2</sup> prin injectare intravenoasă în bolus sau 200 până la 500 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore și 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, injectat intravenos în bolus la jumătatea sau la sfârșitul perfuziei cu folinat de calciu.

Schema terapeutică de administrare lunară: Folinat de calciu 20 mg/m<sup>2</sup> prin injectare intravenoasă în bolus sau 200 până la 500 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore, urmată imediat de administrarea 5-fluorouracil în doză de 425 sau 370 mg/m<sup>2</sup> prin injectare intravenoasă în bolus, timp de 5 zile consecutive.

În cazul tratamentului în asociere cu 5-fluorouracil, pot fi necesare modificarea dozei de 5-fluorouracil și a intervalului fără tratament, în funcție de starea pacientului, răspunsul clinic și toxicitatea care limitează doza, conform informațiilor medicamentului 5-fluorouracil. Nu este necesară o scădere a dozei de folinat de calciu.

Numărul de repetări ale ciclurilor administrate este stabilit de către medicul clinician.

Antidot al antagoniștilor acidului folic, trimetrexat, trimetoprim și pirimetamină:

*Toxicitatea trimetrexatului:*

- Prevenire: Folinatul de calciu trebuie administrat zilnic în timpul tratamentului cu trimetrexat și pe o perioadă de 72 de ore după administrarea ultimei doze de trimetrexat. Folinatul de calciu poate fi administrat atât pe cale intravenoasă în doze de 20 mg/m<sup>2</sup>, timp de 5-10 minute, la interval de 6 ore, până la o doză zilnică totală de 80 mg/m<sup>2</sup>, cât și pe cale orală în 4 doze de 20 mg/m<sup>2</sup>, administrate la intervale de timp egale. Dozele zilnice de folinat de calciu trebuie ajustate în funcție de toxicitatea hematologică a trimetrexatului.
- Supradozaj (care este posibil să apară la administrarea unor doze de trimetrexat mai mari de 90 mg/m<sup>2</sup>, fără administrarea concomitentă a folinatului de calciu): după întreruperea administrării trimetrexatului, se administrează intravenos folinat de calciu 40 mg/m<sup>2</sup>, la intervale de 6 ore, timp de 3 zile.

*Toxicitatea trimetoprimului:*

- După întreruperea administrării trimetoprimului, se administrează folinat de calciu 3-10 mg/zi până la revenirea la normal a valorilor hemoleucogramei.

*Toxicitatea pirimetaminei:*

- În cazul unei doze mari de pirimetamină sau în cazul tratamentului îndelungat cu doze mici, trebuie administrat concomitent folinat de calciu în doze de 5 până la 50 mg/zi, în funcție de rezultatele hemoleucogramei.

#### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pentru administrare în perfuzie intravenoasă, folinatul de calciu poate fi diluat înainte de utilizare cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%. Vezi și pct. 6.3 și pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anemie pernicioasă sau alte tipuri de anemii cauzate de deficitul de vitamină B<sub>12</sub>.

În legătură cu administrarea folinatului de calciu cu metotrexat sau 5-fluorouracil în timpul sarcinii și alăptării, vezi pct 4.6, "Fertilitatea, sarcina și alăptarea" și rezumatul caracteristicilor produsului pentru

medicamentele care conțin metotrexat și 5-fluorouracil.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Folinatul de calciu trebuie administrat numai prin injecție intramusculară sau intravenoasă și nu trebuie administrat intratecal. S-a raportat deces în cazul administrării intratecale a acidului folinic după supradozare cu metotrexat administrat intratecal.

##### Atenționări generale

Folinatul de calciu trebuie administrat numai în asociere cu metotrexat sau 5-fluorouracil și numai sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în administrarea chimioterapicelor antineoplazice.

Tratamentul cu folinat de calciu poate masca anemia pernicioasă sau alte anemii cauzate de deficitul de vitamină B<sub>12</sub>.

Multe medicamente citotoxice - inhibitoare directe sau indirecte ale sintezei ADN - determină macrocitoză (hidroxicarbamidă, citarabină, mercaptopurină, tioguanină). Acest tip de macrocitoză nu trebuie tratat cu acid folinic.

La pacienții cu epilepsie tratați cu fenobarbital, fenitoină, primidonă și succinimide există riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive, din cauza scăderii concentrațiilor plasmaticice ale medicamentelor antiepileptice. În timpul administrării folinatului de calciu și după întreruperea tratamentului, se recomandă monitorizare clinică, posibil monitorizarea concentrațiilor plasmaticice și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antiepileptic (vezi și pct 4.5).

##### Folinat de calciu/5-fluorouracil

Folinatul de calciu poate crește riscul de toxicitate al 5-fluorouracilului, în special la pacienții vârstnici sau debilitați. Cele mai frecvente manifestări sunt leucopenie, mucozită, stomatită și/sau diaree, care pot fi limitante ale dozei. Atunci când folinatul de calciu și 5-fluorouracilul sunt administrate în asociere, în caz de toxicitate, doza de 5-fluorouracil trebuie redusă mai mult decât dacă 5-fluorouracilul este administrat în monoterapie.

Tratamentul cu 5-fluorouracil asociat cu folinat de calciu nu trebuie nici inițiat și nici menținut la pacienții cu simptome de toxicitate gastro-intestinală, indiferent de severitate, până când toate aceste simptome au dispărut complet.

Deoarece diareea poate fi un semn de toxicitate gastro-intestinală, pacienții cu diaree trebuie monitorizați atent până când simptomele au dispărut complet, deoarece poate să apară o deteriorare clinică rapidă, care poate duce la deces. Dacă apare diaree și/sau stomatită, se recomandă scăderea dozei de 5-fluorouracil până când simptomele au dispărut complet. În special, vârstnicii și pacienții cu o condiție fizică redusă determinată de afecțiunea preexistentă sunt predispuși acestor manifestări toxice. Prin urmare, trebuie luate precauții speciale în cazul tratamentului acestor pacienți.

La pacienții vârstnici și pacienții cărora li s-a administrat preliminar radioterapie, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză mică de 5-fluorouracil.

Folinatul de calciu nu trebuie amestecat cu 5-fluorouracil în aceeași injecție sau perfuzie intravenoasă.

La pacienții cărora li se administrează în asociere 5-fluorouracil și folinat de calciu trebuie monitorizată calcemia și trebuie asigurat un aport suplimentar de calciu în cazul în care valoarea calcemiei este scăzută.

##### Folinat de calciu/metotrexat

Pentru informații specifice referitoare la reducerea toxicității metotrexatului, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metotrexat.

Folinatul de calciu nu are efect asupra manifestărilor toxice non-hematologice ale metotrexatului, cum

este nefrotoxicitatea cauzată de precipitarea metotrexatului și/sau metaboliților la nivel renal. Pacienții care prezintă o eliminare întârziată a metotrexatului în stadiu inițial sunt susceptibili să dezvolte insuficiență renală reversibilă și alte manifestările toxice asociate metotrexatului (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metotrexat). Prezența insuficienței renale preexistente sau a insuficienței renale induse de metotrexat este posibil asociată cu excreția întârziată a metotrexatului și poate să crească necesitatea administrării unor doze mai mari sau utilizarea folinatului de calciu pe o durată mai mare de timp.

Trebuie evitate dozele foarte mari de folinat de calciu, deoarece pot afecta activitatea antitumorală a metotrexatului, în special în cazul tumorilor la nivel SNC, unde folinatul de calciu se acumulează după cicluri repetate de tratament.

Rezistența la metotrexat, ca urmare a diminuării transportului membranal, implică, de asemenea, rezistența la terapia de salvare cu acid folinic, deoarece ambele medicamente utilizează același sistem de transport.

Un supradozaj accidental cu un antagonist al folatului, cum este metotrexatul, trebuie tratată ca o urgență medicală. Cu cât intervalul dintre administrarea metotrexatului și administrarea terapiei de salvare cu folinat de calciu se mărește, cu atât eficacitatea folinatului de calciu de a contracara toxicitatea scade.

Trebuie avută întotdeauna în vedere posibilitatea ca pacientul să utilizeze alte medicamente care interacționează cu metotrexatul (de exemplu, medicamente care pot interfera cu eliminarea metotrexatului sau cu legarea de albumina serică) dacă sunt observate valori anormale ale testelor de laborator sau toxicitate clinică.

### **Sodiu**

Acest medicament conține sodiu 3,14 mg/ml - 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml). Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Atunci când folinatul de calciu este administrat concomitent cu un antagonist al acidului folic (de exemplu, cotrimoxazol, pirimetamină) eficacitatea antagonistului de acid folic poate fi redusă sau complet anulată.

Folinatul de calciu poate diminua efectul medicamentelor antiepileptice: fenobarbital, primidonă, fenitoină și succinimide și poate crește frecvența crizelor convulsive (poate fi observată o scădere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor anticonvulsivante inductoare enzimatic, deoarece metabolizarea hepatică a acestora este crescută, folații reprezentând unul dintre cofactori) (vezi și pct. 4.4 și 4.8).

S-a demonstrat că administrarea concomitentă a folinatului de calciu cu 5-fluorouracil duce la creșterea eficacității și toxicității 5-fluorouracilului (vezi pct 4.2, 4.4 și 4.8).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Nu s-au efectuat studii clinice adecvate și bine controlate la gravide sau la femei care alăptează. La animale, nu au fost efectuate oficial studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu folinat de calciu. Nu există dovezi că acidul folic determină efecte nocive dacă este administrat în timpul sarcinii. În timpul sarcinii, metotrexatul trebuie administrat numai în indicații terapeutice restrânse, atunci când beneficiile administrării medicamentului la mamă trebuie evaluate comparativ cu riscurile potențiale pentru făt. Dacă tratamentul cu metotrexat sau cu alți antagoniști ai acidului folic este inițiat indiferent de prezența sarcinii sau în timpul alăptării, nu sunt restricții cu privire la administrarea folinatului de calciu pentru a diminua toxicitatea sau pentru a contracara efectele.

Administrarea 5-fluorouracilului este, în general, contraindicată în timpul sarcinii și contraindicată în timpul alăptării; acest lucru este valabil și în cazul asocierii folinatului de calciu cu 5-fluorouracil.

A se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamente care conțin metotrexat, alți antagoniști ai acidului folic sau 5-fluorouracil.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă folinatul de calciu se excretă în laptele matern. Folinatul de calciu poate fi administrat în timpul alăptării, atunci când se consideră necesar, în funcție de indicațiile terapeutice.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există nicio dovadă că folinatul de calciu are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### **Pentru ambele indicații terapeutice:**

###### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Foarte rare: reacții alergice, inclusiv reacții anafilactoide și urticarie.

###### *Tulburări psihice*

Rare: insomnie, agitație și depresie după administrare de doze mari.

###### *Tulburări ale sistemului nervos*

Rare: creșterea frecvenței crizelor convulsive la pacienții cu epilepsie (vezi și pct. 4.5).

###### *Tulburări gastro-intestinale*

Rare: tulburări gastro-intestinale după administrare de doze mari.

###### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Mai puțin frecvente: a fost observată febră după administrarea folinatului de calciu sub formă de soluție injectabilă.

##### **Tratamentul în asociere cu 5-fluorouracil:**

În general, profilul de siguranță depinde de schema de administrare a 5-fluorouracilului, din cauza creșterii toxicității induse de 5-fluorouracil:

##### **Schema terapeutică de administrare lunară:**

###### *Tulburări gastro-intestinale*

Foarte frecvente: vărsături și greață.

###### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Foarte frecvente: toxicitate (severă) la nivelul mucoaselor.

Nu s-a demonstrat intensificarea altor efecte toxice determinate de 5-fluorouracil (de exemplu, neurotoxicitate).

##### **Schema terapeutică de administrare săptămânală:**

###### *Tulburări gastro-intestinale*

Foarte frecvente: diaree cu grad ridicat de toxicitate și deshidratare, care impune spitalizare în vederea tratamentului și chiar deces.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: adr@anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate sechele la pacienții cărora li s-au administrat doze de folinat de calciu semnificativ mai mari decât doza recomandată. Cu toate acestea, dozele mari de folinat de calciu pot anula efectul antineoplazic al antagoniștilor acidului folic.

Dacă apare supradozaj în cazul asocierii 5-fluorouracilului cu folinat de calciu, trebuie urmate recomandările în cazul supradozajului cu 5-fluorouracil.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antitoxice în tratamentul citostatic, codul ATC: V03AF03

#### Mecanism de acțiune

Folinatul de calciu este sarea de calciu a acidului 5-formil tetrahidrofolic. Este un metabolit activ al acidului folinic și o coenzimă esențială pentru sinteza acizilor nucleici în chimioterapie.

Folinatul de calciu este frecvent utilizat pentru a diminua toxicitatea și a contracara acțiunea antagoniștilor acidului folic, cum este metotrexatul. Folinatul de calciu și antagoniștii acidului folic utilizează același sistem de transport membranar și intră în competiție pentru transportul în interiorul celulei, stimulând efluxul antagoniștilor acidului folic. De asemenea, protejează celulele de efectele antagoniștilor acidului folic prin refacerea rezervei reduse de folați. Folinatul de calciu servește ca sursă deja redusă de tetrahidrofolat (THF); prin urmare, poate evita blocajul antagoniștilor folaților, fiind un substrat pentru diferite forme de coenzime ale acidului folic.

De asemenea, folinatul de calciu este utilizat frecvent în modularea biochimică a fluoropiridinei (5-FU) pentru a-i crește activitatea citotoxică. 5-FU inhibă timidilat-sintetaza (TS), o enzimă cheie implicată în biosinteza pirimidinei, iar folinatul de calciu potențează inhibarea TS prin creșterea rezervei intracelulare de folați, stabilizând astfel complexul 5 FU-TS și crescând activitatea acestuia.

De asemenea, folinatul de calciu poate fi administrat intravenos pentru prevenirea și tratamentul deficitului de folați, în cazul în care acesta nu poate fi prevenit sau corectat prin administrarea acidului folic pe cale orală. Poate fi cazul la administrarea nutriției parenterale totale și a tulburărilor severe de malabsorbție. De asemenea, folinatul de calciu este indicat pentru tratamentul anemiei megaloblastice, secundară deficitului de acid folic, dacă nu este posibilă administrarea orală.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

După administrarea intramusculară a soluției apoase, biodisponibilitatea sistemică este comparabilă cu cea observată după administrarea intravenoasă. Cu toate acestea, sunt atinse concentrații plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) mai mici.

### *Metabolizare*

Folinatul de calciu este forma racemică, în care izomerul-L (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF), este enantiomerul activ.

Principalul metabolit al acidului folinic este acidul 5-metil-tetrahidrofolic (5-metil-THF) care este produs în principal la nivel hepatic și în mucoasa intestinală.

### *Distribuție*

Volumul de distribuție al acidului folinic nu este cunoscut.

Concentrațiile plasmatiche maxime pentru substanța nemodificată (acid D/L-5-formil-tetrahidrofolic, acid folinic) sunt atinse după 10 minute de la administrarea intravenoasă.

ASC pentru L-5-formil-THF și 5-metil-THF sunt de  $28,4 \pm 3,5$  mg-min/l și  $129 \pm 112$  mg-min/l după administrarea unei doze de 25 mg. Izomerul-D inactiv este prezent în concentrație mai mare decât L-5-formil-tetrahidrofolatul.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 32-35 minute pentru forma-L activă, respectiv de 352-485 minute pentru forma-D inactivă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților activi este de aproximativ 6 ore (după administrare intravenoasă și intramusculară).

### *Excreție*

80-90% prin urină (metaboliții inactivi ai 5- și 10-formil-tetrahidrofolatului), iar 5-8% se excretă prin materiile fecale.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date preclinice considerate relevante pentru siguranța clinică, în afara celor incluse la alte puncte ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Au fost raportate incompatibilități între formele injectabile ale folinatului de calciu și formele injectabile ale droperidolului, fluorouracilului, foscarnetului și metotrexatului.

#### **Droperidol**

1. După amestecarea în aceeași seringă a droperidol 1,25 mg/0,5 ml cu folinat de calciu 5 mg/0,5 ml și păstrarea pentru 5 minute la 25°C, urmată de centrifugare timp de 8 minute, se obține precipitare imediată.
2. În cazul în care au fost administrate consecutiv droperidol 2,5 mg/0,5 ml și folinat de calciu 10 mg/0,5 ml printr-un dispozitiv în Y, fără spălarea prealabilă a acestuia între administrări, s-a obținut precipitare imediată.



### **Fluorouracil**

Folinatul de calciu nu trebuie amestecat în aceeași perfuzie cu 5-fluorouracil, deoarece se poate forma precipitat. A fost demonstrat că soluțiile rezultate din amestecarea fluorouracil 50 mg/ml cu folinat de calciu 20 mg/ml, în cantități diferite, cu sau fără soluție de glucoză 5% și păstrate la 4°C, 23°C sau 32°C în flacoane din PVC, sunt incompatibile.

### **Foscarnet**

După amestecarea foscarnet 24 mg/ml cu folinat de calciu 20 mg/ml s-a raportat formarea unei soluții turburi, de culoare galbenă.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni

*După prima deschidere:* Numai pentru o singură administrare. A se elimina orice cantitate de soluție neutilizată, imediat după deschidere.

*După diluare:* Atunci când este diluat conform recomandărilor cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată, atunci când este protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, după diluare până la 1,5 mg/ml, fie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, fie cu soluție de glucoză 5%, a fost demonstrată până la 24 de ore, atât la temperatura camerei (25°C), cât și la 2°C-8°C, atunci când este protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, după diluare până la 0,2 mg/ml cu soluție de clorură de sodiu 0,9% a fost demonstrată până la 24 de ore la 2°C-8°C, atunci când este protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 de ore la 2°C-8°C, exceptând situațiile în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din sticlă brună tip I care conțin 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml sau 100 ml soluție injectabilă/perfuzabilă, cu dop din cauciuc clorobutitic, închise cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare roșie, galbenă, violet, albă, brună și, respectiv, portocalie.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 10 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 20 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 35 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 50 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane a câte 100 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de administrare, soluția de folinat de calciu trebuie inspectată vizual. Soluția injectabilă sau perfuzabilă trebuie să se prezinte ca o soluție limpede și gălbuie. Dacă soluția este opalescentă sau se observă particule, aceasta trebuie eliminată.

Soluția injectabilă sau perfuzabilă de folinat de calciu este destinată unei singure administrări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1,  
Bad Homburg v.d.H. 61352,  
Germania

## **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8548/2016/01-18

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: ianuarie 2016

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2016