

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALCINAT 30 mg / 10 ml IM/IV Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti, 3 mg folinik aside eşdeğer 3,241 mg kalsiyum folinat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 86 mg

Sodyum hidroksit 0,1 mol/L (uygun pH'ı ayarlamak için)

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Berrak, açık sarı renkli çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Megaloblastik iyatrojenik anemi veya folik asit eksikliğine bağlı anemide (spru, beslenme yetersizliği ve çocuklarda oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda),
- Osteosarkom hastalarında yüksek dozlu metotreksat tedavisinin veya lösemi veya habis tümörlerin tedavisi için kullanılan diğer antifolinik ilaçların toksik etkilerinin profilaksisinde,
- 5-flourasil ile birlikte ilerlemiş kolorektal kanserlerin palyatif tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Megaloblastik iyatrojenik anemi için günde 1 mg folinik asit verilir. 1 mg/gün üzerindeki dozların daha etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca doz 1mg/gün üzerine çıktığında, idrardan folat kaybı logaritmik olarak artmaktadır. Malabsorpsiyon sendromu veya sindirim bozuklukları (kusma, diyare) olan hastalarda, oral yol yerine parenteral yol tercih edilir.
- Yüksek doz metotreksat tedavisi ( $12-15 \text{ mg/m}^2$ ) sırasında koruyucu tedavi olarak, metotreksat perfüzyonuna başladıktan 24 saat sonra, 6 saatte bir 15 mg (yaklaşık  $10 \text{ mg/m}^2$ ) folinik asit verilir (aşağıdaki tabloya bakınız). Tedavi sırasında her gün kreatinin düzeyi ve plazma metotreksat konsantrasyonu ölçülür. Plazma metotreksat konsantrasyonu  $0.05 \text{ mikromol/L}$  düzeyine düşene kadar,  $10 \text{ mg/m}^2$  dozlarda folinik asit uygulanmasına devam edilir. Erken metotreksat eliminasyonunda gecikme olan hastalarda geriye dönüşebilir böbrek yetmezliği gelişimi daha sıktır. Uygun folinik asit tedavisinin yanı sıra bu hastalarda

hidrasyona devam edilmeli ve idrar alkalinizasyonu sürdürülmelidir. Serum metotreksat düzeyleri 0.05 mikromol altına inene ve böbrek yetmezliği çözülene dek sıvı elektrolit dengesi yakından izlenmelidir.

Metotreksata bağlı anlamlı klinik toksisite belirtileri varsa, 6 saatte bir 10 mg/m<sup>2</sup> folinik asit ile tedavi 24 saat daha uzatılmalıdır. (84 saat üzerindeki süre içinde toplam 14 doz).

Yüksek doz metotreksat ile ilişkili koruyucu tedavi olarak folinik asit uygulaması önerileri:

Klinik durum	Plazma metotreksat ve kreatinin düzeylerinin izlemi	Folinik asit dozu ve tedavi süresi
Normal metotreksat eliminasyonu	Plazma metotreksat konsantrasyonları, uygulamadan 24 saat sonra 10 µM, 48 saat sonra 1 µM ve 72 saat sonra 0,2 µM	60 saat boyunca 6 saatte bir 10 mg/m <sup>2</sup> i.m. veya i.v. (metotreksat perfüzyonuna başladıktan 24 saat sonra 10 doz verilir)
Bozulmuş metotreksat eliminasyonu	Plazma metotreksat konsantrasyonu, uygulamadan 72 saat sonra 2 µM ve 96 saat sonra 0.05 µM üstünde kalır.	Plazma metotreksat konsantrasyonu 0.05 µM altına düşene kadar, 6 saatte bir 10 mg/m <sup>2</sup> i.m. / i.v. uygulamaya devam edilir.
Metotreksat eliminasyonunda ciddi derecede bozulma ve/veya akut böbrek bozukluğu	Uygulamadan 24 saat sonra plazma metotreksat konsantrasyonu 50 µM veya üstü iken 48 saat sonra 5 µM veya üstüdür	Plazma metotreksat 1 µM altına düşene kadar 3 saatte bir 100 mg/m <sup>2</sup> ; daha sonra plazma metotreksat konsantrasyonu 0.05 µM altına düşene kadar 3 saatte bir 10 mg/m <sup>2</sup>

- Metotreksat dozaşımı vakalarında folinik asit ile koruyucu tedaviye mümkün olduğu kadar kısa zamanda başlanmalı ve metotreksat eliminasyonu bozulmuşsa, uygulamadan sonraki 24 saat içinde folinik asit verilmelidir. Serum metotreksat düzeyleri 10<sup>-8</sup> M altına inene dek her 6 saatte bir 10 mg/m<sup>2</sup> folinik asit uygulanmalıdır.

Serum kreatinin ve metotreksat düzeylerine 24 saatlik aralar ile bakılmalıdır. Metotreksat uygulamasından 24 saat sonra, plazma kreatinin düzeyleri bazale göre % 50-%100 veya daha fazla artarsa (örn: 1 mg/dL veya daha yüksek düzeylerde 0,5 mg/dL oranında artış), 24 saatlik metotreksat düzeyi > 5x10<sup>-6</sup> M veya 48 saatlik düzeyi >9x10<sup>-7</sup> M ise, folinik asit dozu 100 mg/m<sup>2</sup>'ye yükseltip plazma metotreksat konsantrasyonu 1 mikromol/L'ye düşene kadar 3 saatte bir verilecektir.

Bundan sonra 10 mg/ m<sup>2</sup> folinik asit verilip hasta hidrate (3 L/gün) edilecek ve plazma metotreksat konsantrasyonu 0,05 mikromol/L'ye düşene kadar idrar sodyum bikarbonat çözeltisiyle alkalize (pH > 7,0) edilmeye devam edilecektir.

- Dihidrofolat redüktaz için metotreksata göre daha düşük afinite gösteren folik asit antagonistlerinin (trimetoprim, pirimetamin gibi) hematolojik toksisitesini karşılamak için gerekli folinik asit dozu, çok daha düşüktür (bazı uzmanlar günde 5-15 mg folinik asit önerirler).
- Metotreksat tedavisiyle ilişkili oral ülserasyonlar, lokal olarak folinik asit çözeltisi ile tedavi edilebilirler (çözeltinin yutulmaması için dikkatli verilmelidir).
- İlerlemiş kolorektal kanser tedavisi için 5-flourasil ile ilişkili aşağıdaki tedavi programları kullanılır:
  - En az üç dakikada yavaş intravenöz infüzyonla günde 200 mg/m<sup>2</sup> folinik asit ve ardından 5 gün boyunca intravenöz yolla 370 mg/m<sup>2</sup> 5-flourasil enjekte edilir.
  - En az üç dakikada yavaş intravenöz infüzyonla günde 20 mg/m<sup>2</sup> folinik asit ve ardından 5 gün boyunca intravenöz yolla 425 mg/m<sup>2</sup> 5-flourasil enjekte edilir.

Presipitat gelişimini önlemek için folinik asit ve 5-flourasil ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Önceki kürlerde kullanılan 5-flourasilin toksik etkileri kaybolmuşsa, dört hafta ara ile iki kez ve daha sonra 4-5 haftada bir kez olmak üzere 5 günlük tedavi kürleri uygulanır. Takip eden tedavi küründeki 5-flourasil dozu, hastanın bir önceki tedavi kürüne gösterdiği toleransa göre ayarlanır. Önceki folinik asit/5-flourasil tedavisi sırasında gastrointestinal veya hematolojik bozukluklar oluşmuşsa 5-flourasil dozu %20 oranında azaltılır, şiddetli toksisite gelişmişse %30 oranında azaltılır. Önceki tedavi sırasında gastrointestinal veya hematolojik toksisite gelişmeyen hastalara, %10 oranında artırılmış 5-flourasil dozu verilebilir. Folinik asit dozlarında ise toksisiteye göre ayarlama yapılmaz. (Bkz, Bölüm 4.4)

### **Uygulama şekli:**

CALCINAT, intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanır (bolus veya perfüzyon).

İntravenöz uygularken kalsiyum içeriğinden ötürü bir dakikada 160 mg'dan fazla verilmemesi gerekir.

İntravenöz perfüzyon çözeltisi, sitotoksik ve antitoksik ilaçların uygulanmasında deneyimi olan eğitimli bir personel tarafından hazırlanmalıdır. Sulandırma işlemi, bu iş için ayrılmış bir bölgede, yeterli koruyucu giysilerle donatılmış (eldiven, önlük, maske, gözlük vb) personel tarafından gerçekleştirilmelidir. Çözelti, kaza ile deri ya da müköz zarlar ile temas ederse, etkilenen alan bol su ile yıkanmalıdır.

İntravenöz perfüzyon olarak uygulanabilmesi için CALCINAT, %5 glikoz veya %0,9 sodyum klorür ile sulandırılabilir. Sulandırılmış çözelti, 15-25 °C ısıda maksimum 24 saat bekletilebilir. Çözelti sadece bir kez kullanılır. Çözelti berrak olmalı ve içinde çökelti bulunmamalıdır. Kullanılmayan ve arta kalan çözeltiler atılmalıdır.

İNTRATEKAL OLARAK UYGULANMAMALIDIR.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği, geciken metotreksat ekskresyonuna neden olabilir. Bu durumda folinik asitin daha yüksek dozlarda kullanılması veya uygulamanın uzatılması gerekebilir. Bu ilacın böbrekler yoluyla atılması nedeniyle böbrek bozukluğu olan hastalarda toksik reaksiyon riski daha yüksektir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Ek bilgi verilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yüksek miktarlarda folinik asit, bazı antiepileptik ilaçların etkinliğine müdahale edebilir ve yatkinlığı olan pediyatrik hastalarda nöbet sıklığında artış meydana getirebilir. (Bkz: Bölüm 4.5)

#### **Geriatrik popülasyon:**

Klinik veriler genç ve yaşlı hastalar arasında folinik asit tedavisine yanıt açısından anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir. Şiddetli gastrointestinal toksisite riski, yaşlı ve debilizan hastalığa sahip kişilerde daha büyük risk oluşturur. Yaşlı hastalarda böbrek bozukluğu olasılığının da daha yüksek olduğu göz önüne alınırsa, dozajın daha dikkatli ayarlanması ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

Folinik asit, aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Folinik asite veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Pernisiyöz anemide (Biermer anemisi) veya B12 Vitamin eksikliğinin neden olduğu diğer megaloblastik anemilerde, hematolojik remisyona sağlanabilse bile nörolojik belirtiler ağırlaşabildiğinden kullanılmamalıdır.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Malabsorpsiyon sendromu veya folik asit antagonistleri ile kemoterapinin neden olduğu gastrointestinal bozuklukları olan hastalara folinik asit parenteral yolla verilmelidir.

Folinik asitin, metotreksatın hematolojik olmayan toksik etkileri (örn: metotreksatın çökmesi ile oluşan nefrotoksisite) üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Serum metotreksat konsantrasyonlarının ölçülmesi, folinik asit tedavisinin optimal dozuna ve süresine karar verebilmek açısından büyük önem taşır.

Folinik asitin 5-flourasil toksisitesini artırdığı göz önüne alındığında, kolorektal kanser tedavisinde kullanılan folinik asit + 5-flourasil kombinasyonu, antimetabolit kemoterapisinde deneyimli bir uzmanın gözetimi altında uygulanmalıdır. Bu ilaçlar, ileri kolorektal kanserin palyatif tedavisi için birlikte uygulandıklarında, 5-flourasil dozu, her zamankinden düşük tutulmalıdır. Şiddetli toksisite riski daha yüksek olan yaşlılar veya düşkün kişilerde özel önlemler alınmalıdır. İlk iki tedavi kürü sırasında haftada bir defa veya her bir kürden önce lökosit ve trombosit sayısı ölçülmelidir. İlk iki tedavi kürü sırasında, her bir uygulamadan önce ve sonra elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Aşağıda gösterildiği gibi en ağır toksisite derecesine göre 5-flourasil dozajı ayarlanmalıdır:

Diyare ve/veya Stomatit	Lökosit /mm <sup>3</sup>	Trombosit/mm <sup>3</sup>	5-flourasil dozu
Orta derecede Şiddetli	1.000 – 1.900 <1000	25.000 – 75.000 < 25.000	%20 azaltılır %30 azaltılır.

Bir önceki tedavi sırasında gastrointestinal veya hematolojik toksisite gelişmemiş hastalar için 5-flourasil dozu %10 artırılabilir. Tedavinin ilk 2 haftası içinde lökosit ve trombosit sayısı normale dönmemişse (lökosit sayısı: >4000/mm<sup>3</sup>; trombosit sayısı: >130.000/mm<sup>3</sup>) tedaviye ara verilmelidir. Her kürden önce fizik muayene (gerekirse radyolojik tetkik) yapılmalı ve tümör ilerliyorsa tedavi kesilmelidir.

Folinik asit ve 5-flourasil kombinasyonunun kullanıldığı hastalar kalitatif olarak tek başına 5-flourasil kullanan hastalara benzemekle birlikte, gastrointestinal toksisite (özellikle stomatit ve diyare) daha sık görülür ve kombine tedavi gören hastalarda daha şiddetli ve uzun süreli olabilir. Gastrointestinal toksisiteye sahip hastalarda, bu semptomlar ortadan kalkana kadar folinik asit ve 5-flourasil başlanmamalı veya devam edilmemelidir. Diyaresi olan hastalarda, ölüme kadar varan hızlı bozulmalar gözlenebildiği için bu hastalar diyare geçene kadar özel dikkatle izlenmelidir.

CALCINAT, her dozunda 86 mg sodyum klorür ve uygun PH'ı ayarlamak için sodyum hidroksit ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde tutulmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

5-flourasille birlikte verilen folinik asit, farmakokinetik özellikleri değiştirmeksizin 5-flourasilin aktivitesini ve aynı zamanda gastrointestinal toksisitesini (stomatit, diyare, kusma) artırır. Böyle bir durumda 5-flourasil dozu azaltılmalıdır (Bkz, Bölüm 4.4).

Folinik asitle birlikte folik asit antagonistleri (örn: kotrimoksazol, primetamin) eş zamanlı veriliyorsa etkinlikleri azalabilir veya tamamen nötralize edilebilir.

Folinik asit yüksek dozlarda verilirse, fenobarbital ve fenitoinin plazma konsantrasyonlarını ve antiepileptik etkilerini azaltarak duyarlı çocuklarda konvülsif krizlerin sıklığını artırır.

Folinik asit, sistemik uygulanmasından sonra küçük miktarlarda beyin omurilik sıvısının içine geçer ve intratekal uygulanan metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

Floroprimidin ile birlikte uygulandığı kanser hastalarında, özellikle de santral sinir sistemi metastazı olanlarda nadiren nöbetler ve senkop bildirilmişse de tam bir nedensellik ilişkisi kurulmamıştır.

Plasebo kontrollü bir çalışmada, HIV enfeksiyonuna sahip hastalardaki pnömosistis karinii pnömonisinin akut tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol ile birlikte kullanımının, tedavi başarısızlığı ve morbidite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlarla ilgili etkileşim çalışmaları bildirilmemiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Fenobarbital, fenitoin, primidon gibi ilaçların antiepileptik etkilerini azaltarak, duyarlı çocuklarda nöbet sıklığının artmasına neden olabilir (Bkz: Bölüm 4.2 ve 4.5).

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal /fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CALCINAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Folinik asitin teratojenik etkilerini belirlemek için hayvanlarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Gebelik sırasında verildiğinde folinik asitin fetüsü etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

## **Laktasyon dönemi**

Folinik asitin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. CALCINAT'ın süt ile atımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CALCINAT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CALCINAT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Folinik asitin üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Folinik asit, araç veya makine kullanımını hiçbir şekilde etkilememektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

**Gerek oral, gerekse parenteral uygulanan folinik asit ile anafilaksi ve alerjik reaksiyonlar da dahil olmak üzere alerjik duyarlılıklar bildirilmiştir. Diğer advers reaksiyonların hiçbiri, tek başına folinik asit kullanımına bağlanmamıştır.**

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); Yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); Seyrek ( $\geq 10,000$  ila  $< 1/1000$ ); Çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Kan ve Lenfatik Sistem Bozuklukları**

Bilinmiyor: Trombositoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, ürtiker

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Yüksek dozlarda uykusuzluk, ajitasyon, depresyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Wheezing

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Diyare, stomatit, bulantı, kusma

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Epilepsi ataklarında artma (Bkz, Bölüm 4.5)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Bilinmiyor: Kızarıklık, kaşıntı, eritem

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ateş

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Folinik asit toksik değildir. Vücut verilen dozun sadece gereken miktarını kullanır. Yüksek doz folinik asit verilmesi, yalnızca olası alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak, folik asit antagonistlerinin veya fenobarbital, pirimidon ve fenitoin gibi antiepileptik ilaçların etkisini ortadan kaldıracak şekilde akılda tutulmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifikanlar  
ATC Kodu: :V03A F03

Folinik asit, antifolinik ilaçların (örn: metotreksat, trimetoprim ve primetamin) biyokimyasal etkilerini antagonize eden, antianemik faktör olarak etki eden folik asitin aktif metabolitidir. Hücre içinde metil grup vericileri olarak işlev gören (poliglutamata formu dahil) indirgenmiş folat formlarına dönüştürülür. Folik asit, antifolik asidin dihidrofolat redüktazı bloke etmesini engelleyerek tetrahidrofolat ve ardışık timidin ve pürin nükleotidleri sentezinin sürdürülmesine izin verir.

Folinik asit, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek etki gösteren folik asit antagonistlerinin (örneğin metotrexat) terapötik ve toksik etkilerini antagonize eder. Folinik asit ilerlemiş kolorektal kanser tedavisi için kullanılan floropirimidinlerin (örn: 5-flourasil) terapötik ve toksik etkilerini artırır.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### Genel Özellikler

##### Emilim:

İntramüsküler uygulamayı takip eden sistemik yararlanım, intravenöz uygulama ile kıyaslanabilir olmakla birlikte, daha düşük doruk plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bir doz intravenöz 25 mg folinik asit uygulamasından sonra indirgenmiş folatların ortalama maksimum konsantrasyonu 1259 ng/ml (897-1625 ng/ml)'dir. İndirgenmiş folatların maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama 10 dakikadır. İndirgenmiş folatların bu başlangıçtaki artışı, 10 dakika sonra 1206 ng/ml'lik plazma konsantrasyonuna ulaşan 5-CHO-THF metabolitine (*S. faecalis* dozajıyla değerlendirilmiştir) bağlıdır. Daha sonra bu maddelerde belirgin azalmayla birlikte ilacın baskın formu olan aktif 5-CH<sub>3</sub>-THF metaboliti oluşur. 5-CH<sub>3</sub>-THF'nin maksimum plazma konsantrasyonu 1,3 saat sonra 258 ng/ml olur. Plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi altındaki alan L-folinik asit, D-folinik asit ve 5-CH<sub>3</sub>-THF için sırasıyla 28.4 ± 3.5; 956 ± 97 ve 129±12 ng/dakikadır. Yüksek doz (200 mg/m<sup>2</sup>) L-folinik asit ve D-folinik asit için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. 25 mg folinik asitin i.m enjeksiyonundan 52 dakika sonra tetrahidrofolatların maksimum plazma konsantrasyonu 436 ng/ml'dir. İntramüsküler uygulamadan 28 dakika sonra 5-CHO-THF'nin maksimum plazma konsantrasyonu 360 ng/ml ve 1,5 saat sonra 5-CH<sub>3</sub>-THF'nin seviyesi indirgenmiş folat değerlerinin %50'sine çıkar. 5-CH<sub>3</sub>-THF'nin 2,8 saat sonraki maksimum plazma konsantrasyonu 226 ng/ml'dir. ASC ve indirgenmiş folatların (5-CH<sub>3</sub>-THF ve 5-CHO-THF) i.m. ve i.v. uygulamaları arasında, plazma konsantrasyonu–zaman eğrisi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

##### Dağılım:

Folinik asitin dağılım hacmi bilinmemektedir.

##### Biyotransformasyon:

Folinik asitin L-formu (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktif enantiomerdir. Parenteral uygulamadan sonra folinik asit, ana metabolik ürünü olan 5-metiltetrahidrofolik asite (5-CH<sub>3</sub>-THF) dönüşür.

### Eliminasyon:

Aktif L-formunun eliminasyon yarı ömrü 32 – 35 dakika ve D-formunun 352-485 dakikadır.

Aktif metabolitlerin toplam terminal yarı ömrü yaklaşık 6 saat kadardır (intramüsküler ve intravenöz uygulamada).

Böbreklerden 5 ve 10-formiltetrahidrofolat (CHO-THF) olarak atılır. IV dozun %83'ü 24 saatlik idrarda saptanabilir. IV dozun % 31'i 5-metiltetrahidrofolat olarak atılır. %5-8'i dışkı ile atılır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Mevcut değil.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

Azot

### **6.2 Geçimsizlikler**

Kalsiyum folinat ile , droperidol, flourasil, foskarnet ve methotreksatin enjeksiyonluk formları arasında geçimsizlikler bildirilmiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

Flakonu 2-8°C arasında, orijinal ambalajında saklayınız.

Ürünü sulandırdıktan sonra 15-25°C arasında, 24 saat içinde kullanınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Hidrolitik tip I kahverengi borosilikat cam flakon, ayaksız Tip I lastik tıpa, propilen diskli beyaz metalik kapak

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ACTAVIS İSTANBUL İLAÇ SAN. ve TİC. LTD ŞTİ.

Talatpaşa Cad. Atasoy İşhanı No:144 Kat 3

Gültepe / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

128/11

## **9. İLK RUHSAT/RUHSATIN YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**