

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calcium Folate Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 mg kwasu folinowego w postaci wapnia folinianu (*Calcii folinas*). Każda fiolka 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml lub 100 ml zawiera odpowiednio 50 mg, 100 mg, 200 mg, 350 mg, 500 mg lub 1000 mg kwasu folinowego w postaci wapnia folinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

3,14 mg/ml do 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przezroczysty, żółtawy roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych

pH: 6,5-8,5

Osmolalność: 225-325 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Calcium Folate Kabi jest wskazany do stosowania:

- w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u pacjentów dorosłych i dzieci; w przypadku leczenia cytotoksycznego procedura ta jest zwykle określana jako „leczenie ochronne folinianem wapnia”;
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie wyłącznie dożylnie lub domięśniowe. W infuzji dożylnej folinianu wapnia nie należy podawać z szybkością większą niż 160 mg na minutę, ze względu na zawartość jonów wapniowych.

Przed podaniem w infuzji dożylnej, folinian wapnia należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Patrz także punkty 6.3 i 6.6.

Dawkowanie

Ochronne działanie folinianu wapnia podczas stosowania metotreksatu

Ze względu na to, że schemat dawkowania folinianu wapnia w leczeniu ochronnym ściśle zależy od sposobu i metody podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, schemat dawkowania ochronnego folinianu wapnia jest określany na podstawie protokołu dawkowania metotreksatu.

Z tego względu dawkowanie i sposób podawania folinianu wapnia należy odnieść do dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu.

Poniższe wytyczne mogą służyć jako przykład schematów dawkowania stosowanych u dorosłych pacjentów, pacjentów w podeszłym wieku i dzieci.

U pacjentów z zespołami złego wchłaniania lub innymi chorobami przewodu pokarmowego, kiedy zaburzone jest wchłanianie jelitowe, folinian wapnia w leczeniu ochronnym należy podawać pozajelitowo. Dawki powyżej 25 do 50 mg należy podawać pozajelitowo, ze względu na wysycenie jelitowego wchłaniania folinianu wapnia.

Podawanie folinianu wapnia w leczeniu ochronnym jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych, niż $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. Należy rozważyć podawanie folinianu wapnia, gdy metotreksat podaje się w dawkach od $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ do $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.

Dawkowanie i czas stosowania folinianu wapnia w leczeniu ochronnym zależy przede wszystkim od rodzaju leczenia i dawkowania metotreksatu, wystąpienia objawów działania toksycznego oraz indywidualnej zdolności wydalania metotreksatu. Zazwyczaj pierwszą dawkę folinianu wapnia, wynoszącą 15 mg ($6\text{-}12 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.) należy podać w ciągu 12 do 24 godzin (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu infuzji metotreksatu. Dawkę powtarza się co 6 godzin w ciągu 72 godzin. Po podaniu kilku dawek pozajelitowo leczenie może być zmienione na podanie doustne.

Jako uzupełnienie podawania folinianu wapnia, integralną część ochronnej terapii folinianem wapnia stanowi podjęcie środków zapewniających szybkie wydalanie metotreksatu (utrzymywanie wysokiego poziomu wytwarzania moczu i alkalizacja moczu).

Należy monitorować czynność nerek poprzez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Stężenie reszkowe metotreksatu w surowicy krwi należy określić po 48 godzinach od rozpoczęcia infuzji. Jeżeli stężenie reszkowe metotreksatu jest większe niż $0,5 \text{ }\mu\text{mol/l}$, należy dostosować dawkowanie folinianu wapnia zgodnie z danymi w poniższej tabeli:

Reszkowe stężenie metotreksatu we krwi po 48 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu:	Dodatkowa ilość folinianu wapnia podawana co 6 godzin w ciągu 48 godzin lub dopóki stężenie metotreksatu nie będzie mniejsze niż $0,05 \text{ }\mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \text{ }\mu\text{mol/l}$	$15 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.
$\geq 1,0 \text{ }\mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.
$\geq 2,0 \text{ }\mu\text{mol/l}$	$200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracyłem w leczeniu cytotoksycznym

Stosowane są różne dawki i schematy dawkowania; nie ustalono dawki optymalnej.

Następujące schematy postępowania, stosowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego lub z przerzutami u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, podano jako przykłady. Nie ma danych dotyczących stosowania takiego leczenia skojarzonego u dzieci.

Schemat dwutygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. w 2-godzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce $400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i 5-fluorouracyl w dawce $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. w 22-godzinnej infuzji dożylniej przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie w dniu 1. i 2.

Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej i 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) podczas (w połowie podawania) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej i następnie natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), przez 5 kolejnych dni.

W czasie leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i przerw pomiędzy dawkami w zależności od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej na leczenie i ograniczającej dawkę toksyczności zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki folinianu wapnia.

O liczbie cykli leczenia decyduje lekarz.

Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego: trymetreksat, trymetoprym i pirymetamina:

Toksyczność trymetreksatu:

- Zapobieganie: folinian wapnia należy podawać codziennie podczas leczenia trymetreksatem i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki trymetreksatu. Folinian wapnia podaje się dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do uzyskania całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg/m² pc., albo doustnie w czterech dawkach po 20 mg/m² pc., w równych odstępach czasu. Dawkę dobową folinianu wapnia należy dostosować w zależności od nasilenia zmian hematologicznych wywołanych przez trymetreksat.
- Przedawkowanie (może wystąpić po dawkach trymetreksatu większych niż 90 mg/m² pc. bez jednoczesnego stosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trymetreksatu, należy podawać folinian wapnia w dawce 40 mg/m² pc. dożylnie, co 6 godzin przez 3 dni.

Toksyczność trymetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trymetoprymem należy podawać folinian wapnia w dawce 3 mg do 10 mg na dobę, aż do uzyskania prawidłowego obrazu krwi.

Toksyczność pirymetaminy:

- W przypadku stosowania dużych dawek albo długotrwałego leczenia małymi dawkami pirymetaminy, należy jednocześnie stosować folinian wapnia w dawce od 5 mg do 50 mg na dobę, w zależności od obrazu krwi obwodowej.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Przed podaniem w infuzji dożylniej, folinian wapnia należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Patrz także punkty 6.3 i 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂.

Stosowanie folinianu wapnia z metotreksatem lub 5-fluorouracylem w okresie ciąży i podczas karmienia piersią, patrz punkt 4.6 i Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających te substancje czynne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Folinian wapnia należy podawać wyłącznie domięśniowo i dożylnie. Folinianu wapnia nie wolno podawać dokanałowo.

Zgłaszano przypadki zgonów, gdy kwas folinowy był podawany dokanałowo po dokanałowym przedawkowaniu metotreksatu.

Zalecenia ogólne

Folinian wapnia należy stosować tylko w skojarzeniu z metotreksatem lub 5-fluorouracylem i podawać wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Stosowanie folinianu wapnia może maskować objawy niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości wywołanych niedoborem witaminy B₁₂.

Wiele leków cytotoksycznych, będących bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA, powoduje makrocytemię (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna i tioguanina). Kwasem folinowym nie należy leczyć makrocytemii.

U pacjentów z padaczką, u których stosuje się fenobarbital, fenytoinę, prymidon i pochodne kwasu bursztynowego istnieje ryzyko zwiększenia częstości napadów padaczkowych, na skutek zmniejszenia stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi. Podczas leczenia folinianem wapnia i po jego zakończeniu należy prowadzić kontrolę kliniczną, oznaczać stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu i jeżeli konieczne, zaleca się odpowiednio dostosować ich dawkę (patrz punkt 4.5).

Folinian wapnia/5-fluorouracyl

Folinian wapnia może nasilać toksyczność 5-fluorouracylu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Najczęściej występującymi objawami toksycznego działania, które mogą wymagać zmniejszenia dawki są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych, w tym jamy ustnej i (lub) biegunka. Jeśli podczas stosowania folinianu wapnia w skojarzeniu z 5-fluorouracylem wystąpią u pacjenta objawy toksyczności, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszyć bardziej, niż w przypadku jeśli 5-fluorouracyl jest stosowany w monoterapii.

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować jednoczesnego stosowania 5-fluorouracylu z folinianem wapnia u pacjentów z objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy (niezależnie od ich nasilenia), aż do czasu całkowitego ustąpienia tych objawów.

Ponieważ biegunka może być objawem toksycznego działania na przewód pokarmowy, należy ściśle kontrolować stan pacjentów z biegunką do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ze względu na możliwość gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu. W razie wystąpienia biegunki i(lub) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaleca się zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Na wystąpienie tego typu działań toksycznych szczególnie narażeni są pacjenci w podeszłym wieku oraz w złym stanie ogólnym. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów poddawanych wstępnej radioterapii, zaleca się rozpoczynanie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.

Nie wolno mieszać folinianu wapnia z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji.

U pacjentów leczonych 5-fluorouracylem jednocześnie z folinianem wapnia należy kontrolować stężenie wapnia, a w razie zbyt małego stężenia wapnia uzupełnić niedobory wapnia.

Folinian wapnia/metotreksat

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zmniejszenia toksyczności metotreksatu należy zapoznać się z ChPL metotreksatu.

Folinian wapnia nie wpływa na inne, niż hematologiczne toksyczne działanie metotreksatu, takie jak nefrotoksyczność na skutek wytrącania się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w nerkach. U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie wczesnej fazy eliminacji metotreksatu, istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia odwracalnej niewydolności nerek oraz innych działań toksycznych metotreksatu (należy zapoznać się z ChPL metotreksatu). Występująca wcześniej lub wywołana działaniem metotreksatu niewydolność nerek jest prawdopodobnie związana ze spowolnieniem wydalania metotreksatu i może wymagać podawania folinianu wapnia w większych dawkach lub przez dłuższy czas.

Należy unikać podawania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, ponieważ może to zaburzać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, zwłaszcza w przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po kolejnych cyklach leczenia.

Oporność na leczenie metotreksatem w rezultacie zmniejszonego transportu przez błony komórkowe dotyczy również kwasu folinowego, ponieważ mechanizm transportu obu tych substancji jest taki sam.

W razie przypadkowego przedawkowania antagonisty kwasu foliowego, takiego jak metotreksat, należy postępować jak w stanie wymagającym nagłej pomocy lekarskiej. Skuteczność działania folinianu wapnia neutralizującego toksyczność zmniejsza się wraz z wydłużeniem przerw między podaniem metotreksatu i podjęciem leczenia ochronnego folinianem wapnia.

W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub klinicznych objawów toksyczności, należy zawsze brać pod uwagę możliwość, że pacjent stosuje inne leki oddziałujące z metotreksatem (np. wpływające na eliminację metotreksatu lub jego wiązanie z albuminami surowicy).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 3,14 mg/ml do 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania folinianu wapnia z antagonistami kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność ich działania może ulec zmniejszeniu albo nawet zniesieniu.

Folinian wapnia może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, prymidonu, fenytoiny i pochodnych kwasu bursztynowego oraz zwiększać częstość występowania napadów padaczkowych (dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymu indukującego leki przeciwdrgawkowe, gdyż zwiększa się metabolizm wątrobowy, którego jednym z kofaktorów są foliniany) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa jego skuteczność i działania toksyczne (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt. Nie udowodniono, że kwas foliowy podawany w okresie ciąży działa niekorzystnie. Metotreksat można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku wyraźnych wskazań oraz gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. W razie konieczności stosowania metotreksatu lub innych antagonistów kwasu foliowego w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią, nie ma ograniczeń dotyczących stosowania folinianu wapnia w celu zmniejszenia toksyczności lub jej przeciwdziałaniu.

Stosowanie 5-fluorouracylu jest zasadniczo przeciwwskazane w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią. Odnosi się to również do jednoczesnego stosowania folinianu wapnia i 5-fluorouracylu.

Należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierającymi metotreksat, innego antagonistę kwasu foliowego czy 5-fluorouracyl.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy folinian wapnia przenika do mleka ludzkiego. Folinian wapnia można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów terapeutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie udowodniono wpływu folinianu wapnia na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Oba wskazania do stosowania:

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktoidalne i pokrzywka.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: bezsenność, pobudzenie i depresja po zastosowaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką (patrz także punkt 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po stosowaniu dużych dawek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka po podaniu folinianu wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem:

Zasadniczo profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylu i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Schemat miesięczny:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: wymioty i nudności.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmiany na błonach śluzowych (ciężkie).

Nie obserwowano nasilenia objawów toksycznych 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień o następstwach podania znacznie większych dawek folinianu wapnia niż zalecane. Jednak zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą znosić działanie chemioterapeutyczne antagonistów kwasu foliowego.

W razie przedawkowania folinianu wapnia stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przedawkowania 5-fluorouracylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym;
kod ATC: V03AF03

Mechanizm działania

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4-hydroksyfoliowego. Jest on czynnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytotoksycznego.

Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat. Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego wykorzystują ten sam przenośnik błonowy i współzawodniczą w transporcie do komórki, stymulując wpływ antagonistów kwasu foliowego. Zabezpiecza to także komórki przed działaniem antagonistów kwasu foliowego przez wysycenie puli zredukowanego folinianu. Folinian wapnia jest źródłem wcześniej zredukowanego H-4 folinianu. W ten sposób przełamuje on blokadę antagonistów folinianu i jest źródłem innej formy koenzymu kwasu foliowego.

Folinian wapnia jest również często stosowany w celu biochemicznego modulowania działania fluoropirymidyny (5-fluorouracyl) i zwiększenia jej działania cytotoksycznego. 5-FU hamuje aktywność syntetazy tymidynowej (TS), enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny. Folinian wapnia nasila hamowanie aktywności TS poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli folinianu, a tym samym stabilizację kompleksu 5-FU-TS i zwiększenie aktywności.

Folinian wapnia można stosować dożylnie w celu zapobiegania i leczenia niedoborów kwasu foliowego w przypadkach, gdy doustne podanie kwasu foliowego jest niemożliwe, np. w całkowitym żywieniu pozajelitowym lub ciężkich zespołach złego wchłaniania. Folinian wapnia jest wskazany również do stosowania w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej związanej z niedoborem kwasu foliowego, gdy podanie doustne nie jest możliwe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym wodnego roztworu folinianu wapnia, biodostępność układowa jest porównywalna do biodostępności po podaniu dożylnym, jednak osiągnięte stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest mniejsze.

Metabolizm

Folinian wapnia jest racematem, którego forma L (L-5-formylo-tetrahydrofolian, L-5-formylo-THF) jest aktywnym enancjomerem.

Najważniejszym metabolitem kwasu folinowego jest kwas 5-metylotetrahydrofoliowy (5-metylo-THF), który wytwarzany jest głównie w wątrobie i błonie śluzowej jelita.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kwasu folinowego nie jest znana.

Maksymalne stężenie substancji macierzystej (kwas D/L-5-formylo-tetrahydrofoliowy, kwas folinowy) osiągnięte jest po 10 minutach po podaniu dożylnym.

Wartość AUC po podaniu dawki 25 mg dla L-5-formylo-THF i 5-metylo-THF wynosiła odpowiednio $28,4 \pm 3,5$ mg/min/l i 129 ± 112 mg/min/l. Stężenie nieaktywnego izomeru D było większe niż stężenie L-5-formylo-tetrahydrofolianu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi odpowiednio 32 do 35 minut dla aktywnej formy L i 352 do 485 minut dla nieaktywnej formy D.

Całkowity końcowy okres półtrwania czynnych metabolitów wynosi około 6 godzin (po podaniu dożylnym i domięśniowym).

Wydalenie

W 80-90% lek jest wydalany z moczem (nieczynne metabolity 5- i 10- formylo-tetrahydrofoliany), a w 5-8% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych o znaczeniu klinicznym, poza informacjami podanymi w innych punktach tej ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Kwas solny stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Obserwowano wystąpienie niezgodności farmaceutycznych pomiędzy folinianem wapnia w postaci do wstrzykiwań a droperydolem, 5-fluorouracylem, foskarnetem i metotreksatem w postaciach do wstrzykiwań.

Droperydol

1. Droperydol 1,25 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 5 mg/0,5 ml; występuje natychmiastowe wytrącanie się osadu po bezpośrednim zmieszaniu w strzykawce w temperaturze 25°C przez 5 minut, a następnie wirowaniu przez 8 minut.
2. Droperydol 2,5 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 10 mg/0,5 ml; występuje natychmiastowe wytrącanie się osadu, jeśli substancje wstrzykiwane są kolejno po sobie do linii infuzyjnej przez port Y bez przepłukania go pomiędzy wstrzyknięciami.

5-fluorouracyl

Folinianu wapnia nie wolno mieszać z 5-fluorouracylem w tej samej infuzji ze względu na możliwość wytrącenia się osadu. Wykazano niezgodność roztworów 5-fluorouracylu 50 mg/ml i folinianu wapnia 20 mg/ml z wodnym roztworem 5% glukozy lub bez niego, zmieszanych w różnych ilościach i przechowywanych w pojemnikach z polichloru winylu w temperaturze 4°C, 23°C i 32°C.

Foskarnet

Foskarnet 24 mg/ml zmieszany z folinianem wapnia 20 mg/ml tworzy mętny żółty roztwór.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy natychmiast usunąć.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy, roztwór folinianu wapnia wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użycia, w warunkach ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do uzyskania stężenia 1,5 mg/ml, roztwór folinianu wapnia wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użycia przez 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C jak i 2°C-8°C, w warunkach ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu do uzyskania stężenia 0,2 mg/ml, roztwór folinianu wapnia wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użycia przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, w warunkach ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła typu I zawierająca 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip - off” .

Wielkości opakowań:

1, 5 lub 10 fiolek zawierających 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór folinianu wapnia należy obejrzeć. Roztwór do wstrzykiwania lub infuzji powinien być przezroczysty, o żółtawym zabarwieniu. W przypadku zmętnienia lub obecności cząstek stałych, roztwór należy wyrzucić. Roztwór folinianu wapnia do wstrzykiwań lub infuzji przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO