

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calciumfolinat-Ebewe, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg kwasu folinowego w postaci pięciowodnego folinianu wapnia (*Calcii folinas*).

10 mg kwasu folinowego odpowiada 12,71 mg pięciowodnego folinianu wapnia.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Folinian wapnia wskazany jest:

- w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „Leczenie ochronne folinianem wapnia”;
- jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony jedynie do podawania dożylnego i domięśniowego.

Podanie dożylne: folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg na minutę ze względu na zawartość wapnia w roztworze.

Infuzja dożylna: przed użyciem roztwór folinianu wapnia może być rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Patrz także punkty 6.3 i 6.6.

#### Ochronne działanie folinianu wapnia podczas stosowania metotreksatu

Ponieważ schemat dawkowania folinianu wapnia w terapii ochronnej ściśle zależy od sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, określany jest na podstawie protokołu dawkowania metotreksatu. Z tego względu dawkowanie i sposób podawania produktu Calciumfolinat-Ebewe należy odnieść do dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu.

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

U pacjentów z zespołami złego wchłaniania lub innymi schorzeniami przewodu pokarmowego, kiedy zaburzone jest wchłanianie jelitowe, ochronne podanie folinianu wapnia należy przeprowadzić parenteralnie. Dawki powyżej 25 do 50 mg należy podawać parenteralnie ze względu na wysycenie

jelitowego wchłaniania folinianu wapnia.

Ochronne podanie folinianu wapnia jest konieczne w przypadku dawek metotreksatu przekraczających 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Leczenie takie należy również rozważyć w przypadku podawania dawek w zakresie od 100 mg do 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

Dawkowanie i czas stosowania folinianu wapnia zależy przede wszystkim od rodzaju terapii i dawkowania metotreksatu, wystąpienia objawów działania toksycznego oraz indywidualnej zdolności wydalania metotreksatu. Zazwyczaj pierwszą dawkę folinianu wapnia, wynosząca 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup> pc.) należy podać w ciągu 12 do 24 godzin (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Dawkę powtarza się co 6 godzin w ciągu 72 godzin. Po parenteralnym podaniu kilku dawek 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 tworzenia moczu i alkalizacja moczu). Należy monitorować czynność nerek poprzez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

W ciągu czterdziestu ośmiu godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu należy dokonać pomiaru resztkowego stężenia metotreksatu. Jeśli resztkowe stężenie metotreksatu jest większe niż 0,5 µmol/l, dawkowanie folinianu wapnia należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą:

<b>Resztkowe stężenie metotreksatu we krwi po 48 godzinach od rozpoczęcia wlewu metotreksatu</b>	<b>Dodatkowe dawki folinianu wapnia podawane co 6 godzin w ciągu 48 godzin lub aż do osiągnięcia stężeń metotreksatu mniejszych niż 0,05 µmol/l</b>
≥0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup> pc.
≥1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup> pc.
≥2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup> pc.

#### Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym

Stosowane są różne dawki i schematy dawkowania; nie ustalono dawki optymalnej. Następujące schematy postępowania, stosowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych i osób w podeszłym wieku, są podane jako przykłady. Nie ma danych dotyczących stosowania takiego skojarzenia u dzieci:

Schemat dwutygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 400 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w 22-godzinnym wlewie przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie.

W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami.

Lekarz z doświadczeniem w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej podejmuje decyzję o liczbie zastosowanych cykli leczenia.

Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym albo od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinnym wlewie oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w dwugodzinnym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.

W czasie leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem konieczne mogą być modyfikacje dawek 5-fluorouracylu i przerw w dawkowaniu wynikające ze stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczającej dawkę toksyczności, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla 5-fluorouracylu. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki folinianu.

Liczba cykli leczenia uzależniona jest od decyzji lekarza.

## Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego: trymetreksat, trymetoprym i pirymetamina:

### Toksyczność trymetreksatu:

- Zapobieganie: Folinian wapnia należy podawać codziennie podczas stosowania trymetreksatu i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki leku. Folinian wapnia może być podawany zarówno dożylnie, w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg/m<sup>2</sup> pc. lub doustnie w 4 dawkach po 20 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych w jednakowych odstępach czasu. Dobowe dawki folinianu wapnia należy dostosować w zależności od nasilenia zmian hematologicznych wywołanych przez trymetreksat.
- Przedawkowanie (występuje prawdopodobnie po dawkach trymetreksatu większych niż 90 mg/m<sup>2</sup> pc. bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trymetreksatu, folinian wapnia stosuje się w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie co 6 godzin przez 3 dni.

### Toksyczność trymetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trymetoprymem stosuje się 3 mg do 10 mg folinianu wapnia na dobę do powrotu liczby elementów morfotycznych krwi do wartości prawidłowych.

### Toksyczność pirymetaminy

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Znana nadwrażliwość na folinian wapnia lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedokrwistość złośliwa lub inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B<sub>12</sub>.

Informacje dotyczące stosowania folinianu wapnia z metotreksatem lub z 5-fluorouracylem w czasie ciąży i karmienia piersią - patrz punkt 4.6 oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

**Folinian wapnia należy podawać wyłącznie domięśniowo lub dożylnie. Nie wolno podawać go dokanałowo.**

Opisywane były przypadki zgonów w wyniku dokanałowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu podawanego dokanałowo metotreksatu.

### Zalecenia ogólne

Folinian wapnia należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.

Stosowanie folinianu wapnia może maskować objawy niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości, wynikających z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>.

Kwasem folinowym nie należy leczyć makrocytemii powodowanej przez leki cytotoksyczne, które są bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA (np. hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina).

U pacjentów z padaczką leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem i sukcyinoimidem istnieje ryzyko częstszych napadów drgawkowych na skutek zmniejszenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w osoczu. Dlatego podczas stosowania folinianu wapnia oraz po zakończeniu terapii zaleca się kontrolę kliniczną i jeśli to możliwe, kontrolę stężenia leku przeciwpadaczkowego w osoczu i w razie konieczności dostosowanie jego dawkowania (patrz także punkt 4.5).

### Folinian wapnia/5-fluorouracyl

Folinian wapnia może zwiększyć toksyczność 5-fluorouracylu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym. 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 z 5-fluorouracylem wystąpią u pacjenta objawy toksyczności, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszyć bardziej niż w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii.

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

Biegunka może być objawem toksycznego działania na przewód pokarmowy, dlatego pacjenci z biegunką muszą być ściśle monitorować 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 tego typu działania toksyczne narażone są zwłaszcza osoby w podeszłym wieku oraz w złym stanie ogólnym. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz poddanych wstępnej radioterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.

Folinianu wapnia nie wolno mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu lub infuzji.

U pacjentów leczonych 5-fluorouracylem jednocześnie z folinianem wapnia należy kontrolować stężenie wapnia, a w razie zbyt małego stężenia - 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 stosowania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, gdyż mogą one wpływać na aktywność przeciwnowotworową metotreksatu. Dotyczy to zwłaszcza guzów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po zastosowaniu kolejnych kursów leczenia.

Oporność na leczenie metotreksatem wynikająca ze zmniejszonego transportu błonowego dotyczy również oporności na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ mechanizm transportu obu leków jest taki sam.

W razie przypadkowego przedawkowania antagonisty kwasu foliowego, takiego jak metotreksat, należy wdrożyć postępowanie jak w stanie wymagającym pilnej pomocy lekarskiej. Skuteczność działania folinianu wapnia neutralizującego toksyczność zmniejsza się wraz z wydłużeniem odstępu czasu 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 przyjmuje inne leki oddziałujące z metotreksatem (np. wpływające na eliminację metotreksatu lub jego wiązanie z albuminami

surowicy).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podczas stosowania folinianu wapnia z antagonistą kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być albo zmniejszona, albo całkowicie zniesiona.

Folinian wapnia może osłabiać działanie leków przeciwpadaczkowych (fenobarbitalu, prymidonu, fenytoiny i sukcyinoimidu) oraz zwiększać w ten sposób częstość napadów padaczkowych (możliwe jest zmniejszenie stężeń enzymatycznych induktorów leków przeciwdrgawkowych w osoczu, gdyż nasila się metabolizm wątrobowy, którego jednym z kofaktorów są foliniany)) - patrz także punkty 4.4 i 4.8.

Wykazano, że jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa zarówno skuteczność, jak i toksyczność 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt. Nie dowiedziono, aby kwas foliowy podawany podczas ciąży działał niekorzystnie. Metotreksat można stosować w czasie 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 czasie ciąży lub karmienia piersią, nie ma ograniczeń dotyczących stosowania folinianu wapnia w celu zmniejszenia toksyczności lub jej przeciwdziałaniu.

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

Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego metotreksat, innego antagonistę kwasu foliowego i 5-fluorouracylu.

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy folinian wapnia przenika do mleka kobiecego. 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 dowiedziono, by folinian wapnia wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość 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  $< 1/1\ 000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

*Bardzo rzadko:* reakcje alergiczne, w tym rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne, pokrzywka.

Zaburzenia psychiczne

*Rzadko:* bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia żołądka i jelit

*Rzadko:* zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego

*Rzadko:* zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Niezbyt często:* gorączka (po podaniu folinianu wapnia w roztworze do wstrzykiwań).

*Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem*

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

Dodatkowe działania niepożądane związane z leczeniem skojarzonym z 5-fluorouracylem:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Bardzo często:* niewydolność szpiku kostnego (również przypadki zakończone zgonem)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Częstość nieznana:* hiperamonemia

Zaburzenia żołądka i jelit

Schemat miesięczny

*Bardzo często:* wymioty i nudności.

Nie występuje nasilenie innych działań toksycznych spowodowanych 5-fluorouracylem (np. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy

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

U pacjentów z biegunką możliwe jest szybkie pogorszenie stanu klinicznego, prowadzące do zgonu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Bardzo często:* zapalenie błon śluzowych, w tym jamy ustnej i zapalenie czerwieni wargowej.

Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku zapalenia błon śluzowych.

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.

Jednakże zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą znosić działanie chemioterapeutyczne antagonistów kwasu foliowego.

W razie przedawkowania folinianu wapnia stosowanego jednocześnie 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: V03A F03

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-tetrahydrofoliowego. Jest czynnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem syntezy kwasów nukleinowych podczas terapii cytotoksycznej.

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 dostarcza źródło 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 jej aktywności.

Ponadto dożylnie podanie folinianu wapnia może być stosowane w celu zapobiegania i leczenia niedoboru folinianu, gdy nie można tego dokonać stosując kwas foliowy drogą doustną. Może to mieć miejsce podczas żywienia parenteralnego lub ciężkich zaburzeń wchłaniania. Jest on również wskazany w przypadkach leczenia niedokrwistości megaloblastycznej, wynikającej z niedoboru kwasu foliowego, gdy podanie doustne nie jest możliwe.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym roztworu wodnego dostępność układowa jest porównywalna z podaniem dożylnym. Jednakże osiągnięte są niższe wartości  $C_{max}$  w surowicy.

#### Metabolizm

Folinian wapnia jest racematem, w którym forma L (L-5-formylotetrahydrofolian, L-5-formylo-THF) jest aktywnym enancjomerem.

Głównym metabolitem kwasu folinowego jest kwas 5-metylotetrahydrofoliowy (5-metyloTHF), który powstaje głównie w wątrobie i śluzówce jelita.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji kwasu folinowego nie jest znana.

Maksymalne stężenie w surowicy związku macierzystego (kwasu D/L-formylo-tetrahydrofoliowego, kwasu folinowego) występuje w ciągu 10 minut po podaniu dożylnym.

Wartość AUC dla L-5-formylo-THF i 5-metylo-THF wynosiła, odpowiednio,  $28,4 \pm 3,5$  mg x min/l i  $129 \pm 11$  mg x min/l po podaniu dawki 25 mg. Nieaktywny D-izomer występuje w większych

stężeniach niż L-5-formylotetrahydrofolian.

#### Eliminacja

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

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

#### Wydalenie

80-90% leku wydalone jest w moczu (jako nieaktywne metabolity 5- i 10-formylotetrahydrofoliany), a 5-8% z kałem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Poza informacjami podanymi w innych punktach ChPL brak danych nieklinicznych o znaczeniu klinicznym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań  
Azot

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Istnieją dane o występowaniu niezgodności między folinianem wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań i droperydolem, foskarnetem i metotreksatem do wstrzykiwań.

#### *Droperydol*

1. Droperydol 1,25 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 5 mg/0,5 ml: wytrąca się natychmiast po bezpośrednim zmieszaniu w strzykawce przez 5 minut, a następnie wirowaniu przez 8 minut.
2. Droperydol 2,5 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 10 mg/5 ml: wytrąca się natychmiast, jeśli leki są wstrzykiwane kolejno po sobie do linii infuzyjnej bez przepłukania układu pomiędzy iniekcjami.

#### *5-Fluorouracyl*

Folinianu wapnia nie wolno mieszać z 5-fluorouracylem w tej samej infuzji ze względu na możliwość powstania osadu.

Wykazano niezgodność roztworów 5-fluorouracylu 50 mg/ml i folinianu wapnia 20 mg/ml z wodnym roztworem 5% glukozy lub bez niej, zmieszanych w różnych ilościach i przechowywanych w pojemnikach z polichlorku winylu w temperaturze 4°C, 23°C i 32°C.

Brak danych dotyczących innych mieszanin. Dlatego roztworu do wstrzykiwań Calciumfolinat-Ebewe nie należy mieszać z innymi lekami, w tym z oksaliplatyną lub irynotekaniem.

#### *Foskarnet*

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

### **6.3 Okres ważności**

- Nieotwarta fiolka/ampułka:  
2 lata



- Otwarta fiolka/ampułka:

Roztwór pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Wykazano fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni pozostałego w fiolce roztworu folinianu wapnia, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła.

- Rozcieńczony roztwór do wstrzykiwań:

Chemiczna i fizyczna trwałość roztworu gotowego do stosowania w stężeniu od 0,2 mg/ml do 4,0 mg/ml, rozcieńczonego 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej, z dostępem i bez dostępu światła, została potwierdzona w ciągu 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym przypadku, za dłuższe przechowywanie gotowego do użycia roztworu i jego warunki, odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeśli rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki i fiolki z oranżowego szkła typu I, pakowane wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

Fiolki zamknięte są gumowym korkiem z aluminiowym kapslem.

5 ampulek po 3 ml (30 mg/3 ml)

5 ampulek po 10 ml (100 mg/10 ml)

1 fiolka po 10 ml (100 mg/10 ml)

5 fiolek po 10 ml (100 mg/10 ml)

1 fiolka po 20 ml (200 mg/20 ml)

1 fiolka po 35 ml (350 mg/35 ml)

1 fiolka po 60 ml (600 mg/60 ml)

1 fiolka po 100 ml (1000 mg/100 ml)

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

Przed podaniem roztwór folinianu wapnia należy obejrzeć. Roztwór powinien być przezroczysty, o żółtawym zabarwieniu. W razie zmętnienia lub występowania cząstek, roztwór należy wyrzucić.

Roztwór folinianu wapnia do wstrzykiwań przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach, Austria

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3565

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.03.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.03.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**