

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calciumfolinat-Ebewe, 15 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 15 mg kwasu folinowego w postaci pięciowodnego folinianu wapnia (*Calcii folinas*).

15 mg kwasu folinowego odpowiada 19,06 mg pięciowodnego folinianu wapnia.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 kapsułka zawiera 23 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

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

Dawki większe niż 50 mg należy podawać parenteralnie, ponieważ ze względu na wysycenie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia, podawanie dużych dawek nie prowadzi do osiągnięcia wyższego stężenia leku we krwi.

Jako zasada, ochronne podanie folinianu wapnia u pacjentów z zespołami złego wchłaniania lub innymi schorzeniami przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka itp.), kiedy może być zaburzone wchłanianie jelitowe, należy przeprowadzić parenteralnie.

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 mg 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/m² pc. Leczenie takie należy również rozważyć w przypadku podawania dawek w zakresie od 100 mg do 500 mg/m² 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, wynoszącą 15 mg (6-12 mg/m² 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:

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

Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym

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

Dawki większe niż 50 mg należy podać parenteralnie, ponieważ ze względu na wysycenie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia podawanie dużych dawek nie prowadzi do osiągnięcia większego stężenia we krwi.

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/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i 600 mg/m² 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/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym albo od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnym wlewie + 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) 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 dwugodzinnym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² 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: trimetrexat, trimetoprym i pirymetamina:

Toksyczność trimetrexatu:

- Zapobieganie: Folinian wapnia należy podawać codziennie podczas stosowania trimetrexatu i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki leku. Folinian wapnia może być podawany zarówno dożylnie, w dawce 20 mg/m² pc. w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg/m² pc. lub doustnie w 4 dawkach po 20 mg/m² pc. podawanych w jednakowych odstępach czasu. Dbowe dawki folinianu wapnia należy dostosować w zależności od nasilenia zmian hematologicznych wywołanych przez trimetrexat.
- Przedawkowanie (występuje prawdopodobnie po dawkach trimetrexatu większych niż 90 mg/m² pc. bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trimetrexatu, folinian wapnia stosuje się w dawce 40 mg/m² pc. dożylnie co 6 godzin przez 3 dni.

Toksyczność trimetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trimetoprymem 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

- Nadwrażliwość na folinian wapnia lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedokrwistość złośliwa lub inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂. Wprawdzie możliwa jest remisja hematologiczna, ale nasilają się objawy neurologiczne.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Folinian wapnia należy podawać wyłącznie doustnie, domięśniowo lub dożylnie, ale nie wolno podawać go dokanałowo. Opisywane były przypadki zgonów w wyniku dokanałowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu podawanego dokanałowo metotrexatu.

Zalecenia ogólne

Folinian wapnia należy stosować jednocześnie z metotrexatem 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 B₁₂.

Kwasem folinowym nie należy leczyć makrocytemii spowodowanej przez leki cytotoksyczne, będące bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA, takimi jak: hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina.

U pacjentów z padaczką leczonych fenobarbitalem, fenytoiną, prymidonem i sukcyinamidem 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).

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia folinianem wapnia. Pacjentom należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji. W razie zajścia pacjentki w ciążę konieczne jest dokonanie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

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 ograniczać dawkę, 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 stan pacjentów z biegunką trzeba ściśle monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ze względu na możliwość gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu. Jeśli wystąpi biegunka i (lub) zapalenie 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.

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

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 działania toksyczne 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 prawdopodobieństwo rozwoju odwracalnej niewydolności nerek i innych działań toksycznych metotreksatu (należy zapoznać się z ChPL metotreksatu). Występująca wcześniej lub wywołana działaniem metotreksatu niewydolność nerek może być 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 zaburzać 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).

Produkt Calciumfolinat-Ebewe zawiera laktozę jednowodną, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania folinianu wapnia z antagonistami kwasu foliowego, gdyż skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być albo zmniejszona, albo całkowicie zniesiona.

Po podaniu metotreksatu przedawkowanie folinianu wapnia może spowodować utratę skuteczności leczenia metotreksatem (nadmierne działanie ochronne, „over-rescue”).

Należy unikać stosowania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, gdyż mogą one wpływać na aktywność przeciwnowotworową metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów ośrodkowego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po zastosowaniu kolejnych cykli leczenia. Skuteczność działania folinianu wapnia neutralizującego toksyczność zmniejsza się wraz z wydłużeniem czasu między podaniem metotreksatu i podjęciem leczenia ochronnego folinianem wapnia.

Leki przeciwpadaczkowe

Folinian wapnia może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, prymidonu i fenytoiny.

5-fluorouracyl

Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem może spowodować nasilenie działania 5-fluorouracylu w wyniku zwiększonego hamowania aktywności syntetazy tymidynowej (TS).

Folinian wapnia stosowany z 5-fluorouracylem zwiększa toksyczność 5-fluorouracylu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub złym stanie ogólnym. Najczęściej występującymi objawami toksycznego działania, które mogą wymagać zmniejszenia dawki są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i (lub) biegunka. Podczas stosowania folinianu wapnia z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszać częściej niż 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 stopnia ich nasilenia, aż do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia

piersią. Nie zostały także przeprowadzone odpowiednie badania na zwierzętach dotyczące toksycznego oddziaływania na reprodukcję. Nie ma danych wskazujących na to, że kwas foliowy podawany podczas ciąży działa niekorzystnie.

Stosowanie metotreksatu w czasie ciąży jest możliwe jedynie w przypadku wyraźnych wskazań oraz gdy korzyści dla matki przewyższają potencjalne niebezpieczeństwo dla płodu. Jeśli stosowanie metotreksatu lub innych antagonistów folinianu w czasie ciąży lub karmienia piersią jest konieczne, nie ma ograniczeń dla stosowania folinianu wapnia w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działań toksycznych.

Stosowanie 5-fluorouracylu jest przeciwwskazane w okresie 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, 5-fluorouracyl i innych produktów leczniczych zawierających antagonistę kwasu foliowego.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania folinianu wapnia do mleka kobiecego. Folinian wapnia może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów terapeutycznych.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu folinianu wapnia na płodność.

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

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

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

Wszystkie wskazania terapeutyczne

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne obejmujące reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne (w tym wstrząs) i pokrzywkę.

Zaburzenia psychiczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę (patrz też punkt 4.5), drgawki i (lub) omdlenie.

Istnieją również doniesienia o występowaniu napadów drgawkowych na skutek stosowania dużych dawek folinianu wapnia u pacjentów bez padaczki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka (zgłaszana po podaniu folinianu wapnia w roztworze do wstrzykiwań)
Zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (TEN) u pacjentów otrzymujących folinian wapnia w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o znanym związku z tymi zaburzeniami. Nie można wykluczyć, że do ich wystąpienia przyczynił się również folinian wapnia.

Ponadto mogą wystąpić hematologiczne działania niepożądane, takie jak leukopenia i małopłytkowość. Są one zależne od dawki, a ich wystąpienie można zazwyczaj ograniczyć przez zmniejszenie dawki substancji czynnych o działaniu cytotoksycznym. Należy ściśle kontrolować parametry hematologiczne, np. liczbę leukocytów i płytek krwi, a także stężenie elektrolitów (tj. sód, potas, wapń) i kreatyniny w surowicy.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem (5-FU)

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

U pacjentów otrzymujących jednocześnie folinian wapnia i 5-fluorouracyl najczęstszymi działaniami ograniczającymi dawkę są zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i biegunka.

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: ciężka biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet 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 zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie błony śluzowej gardła, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej odbytu. 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/ strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień o następstwach przyjęcia znacznie większych dawek folinianu wapnia niż zalecane. Jednakże zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą znosić działanie chemioterapeutyczne antagonistów

kwasu foliowego.

W razie przedawkowania 5-fluorouracylu stosowanego jednocześnie z folinianem wapnia, 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.

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4 hydroksyfoliowego. Jest aktywnym 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 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-FU) 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 w sytuacji, kiedy 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 osiągane są niższe wartości C_{max} w surowicy.

Metabolizm

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

Głównym metabolitem kwasu folinowego jest kwas 5-metyloczteryhydrofoliowy (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-czterohydrofoliowego, 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 ± 11 mg x min/l po podaniu dawki 25 mg. Nieaktywny D-izomer występuje w większych stężeniach niż L-5-formyloczteryhydrofolian.

Eliminacja

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

Całkowity okres półtrwania aktywnych metabolitów wynosi ok. 6 godzin (po podaniu dożylnym i domięśniowym).

Wydalenie

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poza informacjami podanymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Kapsułka twarda:

Żelatyna
Woda oczyszczona
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik plastikowy w tekturowym pudełku.
20 kapsułek twardych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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/3567

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: 25.08.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO