

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calcium folinate Sandoz, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 10 mg kwasu folinowego (*Acidum folinicum*) w postaci wapnia folinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 3,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przezroczysty, żółtawy roztwór, praktycznie bez zmętnienia i nierozpuszczonych cząstek, o pH 7,0 - 8,6 i osmolarności 275 mOsm.

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) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania 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

Dawkowanie

Ochronne działanie folinianu wapnia podczas stosowania metotreksatu

Dawkowanie i sposób podawania folinianu wapnia należy odnieść do dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu. Ponieważ schemat dawkowania folinianu wapnia w terapii ochronnej ściśle zależy od dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, określany jest na podstawie protokołu dawkowania 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, folinian wapnia w terapii ochronnej należy podawać parenteralnie. Dawki powyżej 25 - 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 infuzji metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin w ciągu 72 godzin. Po parenteralnym podaniu kilku dawek leczenie można zmienić na doustne.

Jako uzupełnienie podawania folinianu wapnia, integralną część ochronnej terapii folinianem wapnia stanowi podjęcie środków zapewniających szybkie wydalanie metotreksatu (utrzymywanie obfitego tworzenia moczu i alkalizacja moczu). Należy kontrolować czynność nerek przez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy.

W ciągu czterdziestu ośmiu godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu należy wykonać pomiar resztkowego stężenia metotreksatu we krwi. 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 podawania 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, ale nie ustalono dawki optymalnej.

Jako przykłady podano następujące schematy postępowania stosowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych i osób w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania folinianu wapnia w połączeniu z 5-fluorouracylem u dzieci.

Schemat dwutygodniowy

Folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji przez dwa kolejne dni (w dniu 1. i 2.), co 2 tygodnie.

Schemat tygodniowy

Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, albo 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji, oraz 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 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.

Podczas 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 zależy od decyzji lekarza.

Odrutka na antagonistów kwasu foliowego: trimetrexat, trimetoprim i pirymetaminę:

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 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. Dobowe 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 trimetoprimu

- Po zakończeniu leczenia trimetoprimem 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.

Sposób podawania

Folinian wapnia należy podawać tylko we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym. Nie wolno go podawać dooponowo.

Opisywano przypadki zgonów w wyniku dooponowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu metotrexatu podawanego dooponowo.

Podanie dożylne: folinian 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. Instrukcja rozcieńczania przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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 B₁₂.

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 tylko we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym. Nie wolno go podawać dooponowo.

Opisywane były przypadki zgonów w wyniku dooponowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu metotrexatu podawanego dooponowo.

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 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 sukcynoimidem 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 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.

Folinianu wapnia nie wolno zasadniczo mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji. Dalsze informacje, patrz punkt 6.2.

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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,3 mg (0,14 mmol) sodu na ml.

Dawki mniejsze niż 7 ml (70 mg)

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

Dla maksymalnych dawek pojedynczych 500 mg/m² pc., tj. 850 mg (dla średniej powierzchni ciała 1,7 m²):

Ten produkt leczniczy zawiera 280,5 mg sodu na dawkę 85 ml, co odpowiada 14% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 sukcyinimidu) oraz zwiększać w ten sposób częstość napadów padaczkowych (możliwe jest zmniejszenie w osoczu stężeń leków przeciwdrgawkowych będących induktorami enzymatycznymi, gdyż nasila się metabolizm wątrobowy, którego jednym z kofaktorów jest folinian), 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 4.4, 4.5 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 formalnych 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 lub przeciwdziałania toksyczności.

Stosowanie 5-fluorouracylu jest zasadniczo przeciwwskazane w czasie ciąży i jest przeciwwskazane

w okresie 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

Brak dowodów, by folinian wapnia wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, terminologią wg MedDRA oraz częstością. Częstości działań niepożądanych 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 ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane odnotowane w obu wskazaniach terapeutycznych

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 układu nerwowego

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

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)

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperamonemia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie czerwieni wargowej. Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku zapalenia błon śluzowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

Zaburzenia żołądka i jelit

Schemat miesięczny

Bardzo często: wymioty i nudności

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

Schemat tygodniowy

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/ strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień o następstwach podania znacznie większych dawek folinianu wapnia niż zalecane. Zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą jednak 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: V03AF03

Mechanizm działania

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. Folinian wapnia chroni także komórki przed działaniem antagonistów kwasu foliowego przez wysycenie puli zredukowanego folianu. Folinian wapnia jest źródłem już zredukowanego H4 folianu. W ten sposób omija on blokadę wywołaną antagonistami kwasu foliowego i jest wykorzystywany do wytwarzania rozmaitych koenzymów, podobnie jak kwas foliowy.

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

Ponadto, dożylnie podanie folinianu wapnia może być stosowane w celu zapobiegania i leczenia niedoboru folianu, gdy nie można tego dokonać stosując kwas foliowy drogą doustną. Może to mieć miejsce podczas żywienia pozajelitowego i w ciężkich zaburzeniach wchłaniania. Jest on również wskazany w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej na skutek 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, jednak osiągnięte są niższe wartości C_{max} w surowicy.

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.

Po podaniu dawki 25 mg 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. Stężenie nieaktywnego izomeru D jest większe niż L-5-formylotetrahydrofolianu.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

80-90% leku wydalane 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

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgłaszano występowanie niezgodności między folinianem wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań i droperydolem, fluorouracylem, foskarnetem i metotreksatem do wstrzykiwań.

Droperydol

1. Droperydol 1,25 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 5 mg/0,5 ml: obserwowano wytrącenie się osadu natychmiast po bezpośrednim mieszaniu w strzykawce przez 5 minut w temperaturze 25°C, a następnie wirowaniu przez 8 minut.
2. Droperydol 2,5 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 10 mg/0,5 ml: obserwowano natychmiastowe wytrącenie osadu, gdy leki wstrzyknięto kolejno po sobie do linii infuzyjnej (łącznik Y) bez przepłukania układu pomiędzy wstrzyknięciami.

Fluorouracyl

Zasadniczo folinianu wapnia nie wolno mieszać z fluorouracylem w tej samej infuzji, ze względu na możliwość powstania osadu.

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

Jednak wykazano, że zmieszane w proporcji 1:1 roztwory folinianu wapnia (10 mg/ml) i fluorouracylu (50 mg/ml) zachowują zgodność i stabilność przez 48 godzin w temperaturze do 32°C przy ochronie przed światłem.

Foskarnet

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rozcieńczeniu w celu podania infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu do stężenia 0,2 mg/ml i 4,0 mg/ml.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 4 dni w temperaturze od 2°C do 8°C po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do stężenia 0,2 mg/ml i przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C po rozcieńczeniu do stężenia 4,0 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym przypadku odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania gotowego roztworu przed podaniem ponosi użytkownik. Zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji pakowany jest w fiolki z oranżowego szkła typu I zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutylovej z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dostępne opakowania

1, 5, 10 fiolek po 3 ml
1, 5, 10 fiolek po 5 ml
1 fiolka po 10 ml
1 fiolka po 20 ml
1 fiolka po 35 ml
1 fiolka po 50 ml
1 fiolka po 100 ml

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 wstrzykiwań/do infuzji powinien być przezroczysty, o żółtawym zabarwieniu. W razie zmętnienia lub występowania stałych cząstek, roztwór należy wyrzucić.

Rozcieńczenie w celu podania infuzji

W celu podania odpowiedniej dla danego pacjenta dawki wyrażonej w mg należy pobrać z fiolki, z zachowaniem aseptyki, odpowiednią ilość roztworu zawierającego 10 mg/ml folinianu wapnia, następnie rozcieńczyć go 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

Produkt leczniczy przeznaczony do jednorazowego użycia. Pozostałość roztworu należy usunąć niezwłocznie po podaniu produktu leczniczego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23648

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.12.2020 r.