

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ^{D.}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 10 mg kwasu folinowego w postaci folinianu wapnia – *Calcii folinas* (10 mg kwasu folinowego jest równoważne 12,71 mg folinianu wapnia x 5 H₂O).

Substancje pomocnicze, 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 podania dożylnego i domięśniowego. Ze względu na zawartość wapnia w roztworze, w przypadku podania dożylnego folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg na minutę.

W przypadku wlewu dożylnego, 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 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 preparatu 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 $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Leczenie takie należy również rozważyć w przypadku podawania dawek w zakresie od 100 mg do $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

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 ($6\text{--}12 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) 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 podaniu kilku dawek parenteralnie 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 $0,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$, 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 $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$
$\geq 0,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$	$15 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$
$\geq 1,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$
$\geq 2,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$	$200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

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 $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie $400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 22-godzinny wlew 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.

Liczba zastosowanych kursów leczenia zależy od decyzji lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w szybkim wstrzyknięciu dożylnym albo od $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 2-godzinym wlewie oraz 5-fluorouracyl w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w dwugodzinnym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce $425 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub $370 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (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 $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub doustnie w 4 dawkach po $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $90 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trymetreksatu, folinian wapnia stosuje się w dawce $40 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ dożylnie co 6 godzin przez 3 dni.

Toksyczność trymetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trymetoprymem stosuje się 3 mg do 10 mg na dobę folinianu wapnia 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 którykolwiek składnik preparatu.
- Niedokrwistość złośliwa lub inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂.

Oдноśnie 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 i nie należy podawać dokanałowo.

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

Zalecenia ogólne:

Folinian wapnia należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie 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, będące bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA, takimi jak: hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina.

U pacjentów leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem i bursztynianem istnieje ryzyko nasilenia częstości napadów drgawkowych w związku ze zmniejszeniem stężeń leków przeciwpadaczkowych w osoczu. W związku z tym podczas stosowania folinianu wapnia oraz po zakończeniu terapii zaleca się kontrolę kliniczną i jeśli to możliwe, kontrolę stężeń w osoczu i w razie konieczności dostosowanie dawkowania leku przeciwpadaczkowego. (patrz punkt 4.5).

Folinian wapnia/5-fluorouracyl

Folinian wapnia stosowany z 5-fluorouracylem zwiększa toksyczność, 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 należało częściej zmniejszać 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.

Ze względu na możliwość gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do śmierci, pacjenci z biegunką muszą być ściśle monitorowani do czasu całkowitego ustąpienia objawów, gdyż biegunka może być objawem toksyczności ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia biegunki i (lub) zapalenia jamy ustnej zalecane jest 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. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w czasie leczenia tych pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz poddanych wstępnej radioterapii zalecane jest rozpoczęcie leczenia zmniejszonymi dawkami 5-fluorouracylu.

U pacjentów leczonych 5-fluorouracylem jednocześnie z folinianem wapnia należy monitorować stężenie wapnia, a w przypadku 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 ma wpływu na inne niż hematologiczne toksyczne oddziaływanie metotreksatu, takie jak nefrotoksyczność wynikająca z wytrącania metotreksatu i (lub) jego metabolitu w nerkach. U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie wczesnej fazy eliminacji metotreksatu, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia odwracalnej niewydolności nerek oraz innych działań toksycznych metotreksatu (należy zapoznać się z ChPL metotreksatu). Niewydolność nerek, występująca wcześniej lub wywołana działaniem metotreksatu, jest prawdopodobnie związana ze spowolnieniem wydalania metotreksatu i może wymagać podania większych dawek lub dłuższego stosowania folinianu wapnia.

Należy unikać stosowania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, gdyż mogą one wpływać na aktywność przeciwnowotworową metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów OUN, 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.

Przypadkowe przedawkowanie związku będącego antagonistą folinianu, takiego jak metotreksat, należy traktować jako stan wymagający pilnej pomocy lekarskiej. Skuteczność działania folinianu wapnia neutralizującego toksyczność zmniejsza się wraz ze zwiększaniem się czasu między podaniem metotreksatu i podjęciem leczenia ochronnego folinianem wapnia.

W przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub klinicznych objawów toksyczności, zawsze należy brać pod uwagę możliwość, że pacjent przyjmuje inne leki (np. leki wpływające na eliminację metotreksatu lub na wiązanie z albuminami surowicy).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania folinianu wapnia z antagonistami kwasu foliowego (np. kotrymoksazolem, pirymetaminą) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być albo zmniejszona, albo całkowicie zniesiona.

Folinian wapnia może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, prymidonu, fenytoiny, bursztynianu oraz zwiększać częstość napadów padaczkowych (ze względu na stymulację metabolizmu wątrobowego, którego jednym z kofaktorów są foliniany, możliwe jest zmniejszenie stężeń enzymatycznych induktorów leków przeciwdrgawkowych w osoczu) - patrz punkt 4.4 i 4.8.

Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa zarówno skuteczność jak i toksyczność 5-fluorouracylu.

4.6 Ciąża i laktacja

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 folinowy 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. W przypadku konieczności stosowania metotreksatu lub innych antagonistów folinianu w czasie ciąży lub laktacji, nie ma ograniczeń odnośnie stosowania folinianu wapnia w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania efektów toksycznych.

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

Należy również zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego metotreksatu, 5-fluorouracylu i innych produktów leczniczych zawierających antagonistów kwasu foliowego.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dowiedziono, by folinian wapnia wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko (<0,1%): reakcje alergiczne obejmujące reakcje anafilaktyczne i pokrzywkę.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko (0,01-0,1%): bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Rzadko (0,01-0,1%): zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko (0,01-0,1%): zwiększenie częstości napadów u chorych na padaczkę (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często (0,1-1%): po podaniu folinianu wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań obserwowano wystąpienie gorączki.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem

Działania niepożądane zależą od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylu i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Schemat miesięczny:

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często (>10%): wymioty i nudności.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często (>10%): stany zapalne śluzówek (ciężkie)

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

Schemat tygodniowy:

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często (>10%): biegunka o dużym nasileniu, odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zagrożenia życia.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest doniesień o następstwach przyjęcia znacznie większych dawek folinianu wapnia niż zalecane. Jednakże zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą znosić efekt chemioterapeutyczny antagonistów kwasu foliowego.

W przypadku 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: V03A F03.

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 wypływ 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 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-formyloczteryhydrofoliowego, 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 wydalone 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 ChPL brak jest danych przedklinicznych mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, azot.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Istnieją dane o występowaniu niezgodności między folinianu wapnia do iniekcji i droperidolem, foskarnetem i metotreksatem do iniekcji.

Droperidol

1. 1,25 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 5 mg/0,5 ml ulega natychmiastowemu wytrąceniu po bezpośrednim zmieszaniu w strzykawce przez 5 minut, a następnie wirowaniu przez 8 minut.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml z folinianem wapnia 10 mg/5 ml ulega natychmiastowemu wytrąceniu, kiedy leki są wstrzykiwane kolejno po sobie w iniekcji bez przepłukania układu pomiędzy iniekcjami.

Fluorouracyl

Trwałość mieszaniny 1000 mg preparatu Calciumfolinat-Ebewe (100 ml folinianu wapnia 10 mg/ml) z 5000 mg preparatu 5-Fluorouracil-Ebewe (100 mg, 50 mg/ml) i 40 ml roztworu soli fizjologicznej w pompie infuzyjnej (np. typ „Easy pump”) w temperaturze pokojowej wyniosła 48 godzin. Brak jest danych dotyczących innych mieszanin. Z tego powodu preparatu Calciumfolinat-Ebewe roztwór do wstrzykiwań nie należy mieszać z innymi lekami, w tym oksaliplatyną lub irinotekaniem.

Foskarnet

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

6.3 Okres trwałości

- Nieotwarta fiolka/ampułka:
24 miesiące.
- 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 przy przechowywaniu

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki i fiolki z oranżowego szkła typu I, pakowane wraz z ulotką w kartonowe 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)

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 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed podaniem roztwór folinianu wapnia należy obejrzeć. Roztwór do wstrzykiwania powinien być przezroczysty, o żółtawym zabarwieniu. W przypadku zmętnienia lub występowania cząstek roztwór należy wyrzucić. Roztwór folinianu wapnia do wstrzykiwań przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6226 i 6227

R/3565

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

27.03.1995 r.

16.05.2000 r.

14.06.2005 r.

29.06.2006 r.

27.07.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO