

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Calciumfolinat-Ebewe 15 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 15 mg kwasu folinowego w postaci folinianu wapnia – *Calcii folinas* (15 mg kwasu folinowego jest równoważne 19,06 mg folinianu wapnia x 5 H₂O).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

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 wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia duże dawki nie prowadzą do osiągnięcia wyższego stężenia 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 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 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 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 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 duże dawki nie prowadzą 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. 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-godzinny wlew + 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 doustnie, 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.

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

Folinian wapnia/5-fluorouracyl

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 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 wapnia uzupełnić niedobory.

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 - patrz punkt 4.5, 4.4 i 4.8.

4.6 Cięża 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 działań 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

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych:

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 ($< 1/10\ 000$, włącznie z pojedynczymi przypadkami)

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): reakcje alergiczne obejmujące reakcje anafilaktyczne i pokrzywkę.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zwiększenie częstości napadów u chorych na padaczkę - patrz punkt 4.5.

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 ($\geq 1/10$): wymioty i nudności.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często ($\geq 1/10$): stany zapalne śluzówek (ciężkie)

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

Schemat tygodniowy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często ($\geq 1/10$): 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 działanie chemioterapeutyczne 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

Laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, kroscarmeloza sodowa.

Skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, woda oczyszczona, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132), żółty tlenek żelaza (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

6.3 Okres trwałości

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik plastikowy w tekturowym pudełku.

20 sztuk

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

R/3567

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

27.03.1995 r.

16.05.2000 r.

14.06.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-03-31

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mińska 15