

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calcium folinate ESP Pharma, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 10,8 mg wapnia folinianu (*Calcii folinas*), co odpowiada 10 mg kwasu folinowego.

Jedna fiolka 3 ml zawiera 32,4 mg wapnia folinianu, co odpowiada 30 mg kwasu folinowego.
Jedna fiolka 10 ml zawiera 108 mg wapnia folinianu, co odpowiada 100 mg kwasu folinowego.
Zawiera 3,05 mg/ml sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji
Roztwór przezroczysty, w kolorze jasnożółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wapnia folinian jest stosowany w celu zmniejszenia toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w leczeniu lekami cytotoksycznymi oraz w przypadkach przedawkowania u pacjentów dorosłych i dzieci. W leczeniu cytotoksycznym, procedura ta zwykle znana jest jako leczenie ochronne wapnia folinianem (ang. Calcium Folate Rescue).

W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem (5-FU) w leczeniu cytotoksycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wapnia folinian podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym lub we wlewie dożylnym. Produktu leczniczego nie należy podawać dooponowo.

Po podaniu kwasu folinowego dooponowo po przedawkowaniu metotreksatu podanego dooponowo zgłoszono zgon pacjenta.

W przypadku podania dożylnego, ze względu na zawartość wapnia w roztworze, nie należy wstrzykiwać więcej niż 160 mg folinianu wapnia na minutę.

Rutynowo pozajelitowe podanie wapnia folinianu zaleca się u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka, niedrożność jelit itp.), kiedy nie ma gwarancji właściwego wchłaniania jelitowego leku. Dawki powyżej 25 - 50 mg należy podawać pozajelitowo w związku z nasyceniem wchłaniania jelitowego wapnia folinianem.

W celu podania we wlewie dożylnym wapnia folinian przed użyciem może być rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy. Patrz także punkt 6.3 i 6.6.

Leczenie ochronne wapnia folinianem podczas stosowania metotreksatu

Ponieważ schemat dawkowania w leczeniu ochronnym wapnia folinianem zależy głównie od dawkowania i sposobu podawania średnich lub dużych dawek metotreksatu, schemat dawkowania metotreksatu narzuca schemat dawkowania w leczeniu ochronnym wapnia folinianem. Dlatego też, najlepiej odnieść się do zastosowanego schematu dawkowania średnich lub dużych dawek metotreksatu w celu ustalenia dawkowania i sposobu podawania wapnia folinianu.

Poniższe wytyczne mogą stanowić ilustrację schematu dawkowania leczenia ochronnego wapnia folinianem, stosowanego u pacjentów dorosłych, pacjentów w podeszłym wieku i dzieci.

Leczenie ochronne wapnia folinianem podczas stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu

Leczenie ochronne wapnia folinianem jest konieczne, jeśli podawana dawka metotreksatu przekracza 500 mg/m^2 na powierzchnię ciała (pc.) i musi być rozważane przy dawkach $100 - 500 \text{ mg/m}^2$ pc.

Dawkowanie i długość leczenia ochronnego wapnia folinianem zależy głównie od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem i (lub) od występowania objawów toksycznych oraz indywidualnej zdolności do wydalania metotreksatu.

Z reguły, pierwsza dawka wapnia folinianu wynosi 15 mg ($6-12 \text{ mg/m}^2$ pc.) i podawana jest od 12 do 24 godzin (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu z metotreksatem. Taką samą dawkę podaje się co 6 godzin, przez okres 72 godzin. Po podaniu kilku dawek parenteralnie, leczenie może być zmienione na podawanie doustne. Oprócz podania wapnia folinianu, podjęcie działania w celu szybkiego wydalania metotreksatu (utrzymanie wysokiego wydalania moczu oraz alkalizacja moczu) stanowi integralną część leczenia ochronnego wapnia folinianem.

Czynność nerek powinna być monitorowana poprzez codzienny pomiar stężenia kreatyniny w surowicy.

Stężenie reszkowe metotreksatu w surowicy krwi należy określić po 48 godzinach od rozpoczęcia wlewu z metotreksatem. Jeżeli stężenie reszkowe metotreksatu jest większe niż $0,5$ mikromola/l, należy dostosować dawkowanie wapnia folinianu zgodnie z danymi w poniższej tabeli:

Reszkowe stężenie metotreksatu we krwi po 48 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu:	Dodatkowa dawka wapnia folinianu, podawana co 6 godzin w ciągu 48 godzin, aż do uzyskania stężenia metotreksatu mniejszego niż $0,05$ mikromola/l:
$\geq 0,5$ mikromola/l	15 mg/m^2 pc.
$> 1,0$ mikromola/l	100 mg/m^2 pc.
$> 2,0$ mikromole/l	200 mg/m^2 pc.

Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym

Stosowane są różne schematy i różne dawkowanie, gdyż nie ma dawkowania, które okazałoby się optymalne. Poniżej przedstawiono przykłady schematów stosowania u pacjentów dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego lub raka jelita grubego z przerzutami. Brak danych dotyczących stosowania wapnia folinianu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem u dzieci.

Schemat dwutygodniowy:

Wapnia folinian podaje się w dawce 200 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, następnie podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 400 mg/m^2 pc. 5-fluorouracylu i w trwającym 22 godziny wlewie dożylnym 5-fluorouracylu (600 mg/m^2 pc.) przez 2 kolejne dni, co dwa tygodnie w dniu 1. i 2.

Schemat tygodniowy:

Wapnia folinian podaje się w dawce 20 mg/m^2 pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo w

dawce od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w trwającym 2 godziny wlewie dożylnym oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) podanym w środku lub pod koniec wlewu z wapnia folinianu.

Schemat miesięczny:

Raz w miesiącu przez 5 kolejnych dni:

Wapnia folinian podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub w trwającym 2 godziny wlewie dożylnym w dawce od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc., po czym natychmiast podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc.

W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami w zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i zależnej od dawki toksyczności jak zostało to umieszczone w informacji o 5-fluorouracylu. Zmniejszenie dawki wapnia folinianu nie jest wymagane.

O liczbie zastosowanych cykli leczenia decyduje lekarz.

Przeciwdziałanie toksyczności antagonistów kwasu foliowego - trymetreksatu, trymetoprymu, pirymetaminy

Toksyczność trymetreksatu:

- Zapobieganie: wapnia folinian należy podawać codziennie podczas leczenia trymetreksatem i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki trymetreksatu. Wapnia folinian może być podawany albo dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez 5 do 10 minut, co 6 godzin (całkowita dawka dobową wynosi 80 mg/m² pc.), albo doustnie jako cztery dawki po 20 mg/m² pc. podawane w równych odstępach czasu. Dawkę dobową wapnia lub wapnia folinianu należy dostosować w zależności od nasilenia toksyczności hematologicznej wywołanej przez trymetreksat.
- Przedawkowanie (może wystąpić po dawkach trymetreksatu większych niż 90 mg/m² pc., bez jednocześnie podawanego wapnia folinianu): po zakończeniu podawania trymetreksatu należy podać wapnia folinian dożylnie w dawce 40 mg/m² pc., co 6 godzin przez 3 dni.

Toksyczność trymetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trymetoprymem należy podawać wapnia folinian dożylnie w dawce 3 mg do 10 mg na dobę, aż do przywrócenia prawidłowego obrazu krwi obwodowej.

Toksyczność pirymetaminy:

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na wapnia folinian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wapnia folinian nie powinien być stosowany w leczeniu niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości megaloblastycznych wywołanych niedoborem witaminy B₁₂.

Stosowanie wapnia folinianu z metotreksatem lub 5-fluorouracylem podczas ciąży i karmienia piersią, patrz punkt 4.6, „Wpływ na płodność, ciążę i laktację” oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych dla produktów leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wapnia folinian należy podawać pozajelitowo we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym, lub we wlewie dożylnym. Wapnia folinianu nie należy podawać dooponowo.

Po podaniu kwasu folinowego dooponowo po przedawkowaniu metotreksatu podanego dooponowo zgłoszono zgon pacjenta.

Wapnia folinian powinien być stosowany z metotreksatem lub 5-fluorouracylem tylko pod bezpośrednim nadzorem lekarza z doświadczeniem klinicznym w stosowaniu chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.

Leczenie kwasem folinowym może maskować objawy niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości wynikających z niedoboru witaminy B₁₂.

Wiele cytotoksycznych produktów leczniczych - pośrednich lub bezpośrednich inhibitorów syntezy DNA (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina) - prowadzi do makrocytemii. Takiej makrocytemii nie należy leczyć kwasem folinowym.

U pacjentów z padaczką leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem i bursztynianami istnieje ryzyko zwiększonej częstości napadów, spowodowane zmniejszeniem stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi. Zaleca się monitorowanie, jeżeli to możliwe, oznaczanie stężenia leków przeciwpadaczkowych w osoczu, a w razie konieczności dostosowanie ich dawki podczas leczenia wapnia folinianem i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Wapnia folinian/metotreksat

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zmniejszenia toksyczności metotreksatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla metotreksatu.

Wapnia folinian nie wpływa na toksyczność metotreksatu niezwiązaną z układem krwiotwórczym, taką jak nefrotoksyczność, spowodowaną wytrącaniem się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w nerkach. U pacjentów, u których występuje opóźnienie rozpoczęcia eliminacji metotreksatu, może rozwinąć się odwracalna niewydolność nerek i inne objawy toksyczności metotreksatu (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla metotreksatu). Obecność uprzednio istniejącej lub indukowanej przez metotreksat niewydolności nerek jest potencjalnie związana z opóźnionym wydalaniem metotreksatu i może spowodować konieczność zastosowania większych dawek lub przedłużonego stosowania wapnia folinianu.

Należy unikać podawania zbyt dużych dawek wapnia folinianu, ponieważ mogą one zaburzać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, zwłaszcza w przypadku guzów ośrodkowego układu nerwowego, w którym wapnia folinian kumuluje się po zastosowaniu kolejnych kursów leczenia.

Oporność na leczenie metotreksatem w rezultacie zmniejszonego transportu przez błony komórkowe dotyczy również oporności na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ mechanizm transportu obu leków jest taki sam.

Przypadkowe przedawkowanie antagonisty folinianu, takiego jak metotreksat, należy traktować jako sytuację zagrożenia życia. Wraz z wydłużeniem odstępu czasu pomiędzy podaniem metotreksatu i wapnia folinianu podawanego wspomagająco, maleje skuteczność wapnia folinianu w przeciwdziałaniu objawom toksyczności.

Kiedy badania laboratoryjne wykazują nieprawidłowości lub obserwuje się toksyczności kliniczne, zawsze należy brać pod uwagę możliwość, że pacjent przyjmuje inne leki, które wchodzi w interakcje z metotreksatem (np. leki, które mogą zakłócać eliminację metotreksatu lub wiązanie z albuminami surowicy).

Wapnia folinian/5-fluorouracyl

W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, ryzyko toksyczności 5-fluorouracylu jest zwiększone przez wapnia folinian, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Najczęstszymi

objawami są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, która może ograniczać dawkę.

W przypadku toksyczności, kiedy wapnia folinian i 5-fluorouracyl są stosowane w skojarzeniu, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszać częściej niż w przypadku toksyczności, kiedy 5-fluorouracyl jest stosowany w monoterapii.

Leczenia skojarzonego 5-fluorouracylu z wapnia folinianem nie należy rozpoczynać ani podtrzymywać u pacjentów z objawami toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, niezależnie od ich nasilenia, aż do czasu całkowitego ustąpienia wszystkich takich objawów.

Ze względu na to, że biegunka może być objawem toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, pacjentów z biegunką należy dokładnie monitorować aż do całkowitego ustąpienia objawów, ponieważ gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego może doprowadzić do śmierci. Jeśli wystąpi biegunka i (lub) zapalenie jamy ustnej, należy zmniejszyć dawkę 5-FU aż do całkowitego ustąpienia objawów. Pacjenci w podeszłym wieku i z małą sprawnością fizyczną z powodu ich choroby są szczególnie podatni na te toksyczności. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia takich pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów, którzy poddani zostali wstępnej radioterapii, zaleca się rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 5-fluorouracylu.

Wapnia folinianu nie wolno mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu lub wlewie dożylnym.

Należy monitorować stężenia wapnia u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w skojarzeniu z wapnia folinianem i w przypadku małego stężenia wapnia należy rozpocząć suplementację wapnia.

Ten produkt leczniczy zawiera 3,05 mg sodu w 1 ml, to jest 9,15 mg w fiolce 3 ml i 30,5 mg w fiolce 10 ml. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania wapnia folinianu w skojarzeniu z antagonistami kwasu foliowego (tj. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może ulec zmniejszeniu albo nawet całkowitemu zniesieniu.

Wapnia folinian może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych, takich jak: fenobarbital, prymidon, fenytoina i bursztyniany oraz może zwiększać częstość napadów padaczkowych (można zaobserwować zmniejszenie stężenia enzymu indukującego leki przeciwdrgawkowe, gdyż zwiększa się metabolizm wątrobowy, którego jednym z kofaktorów są foliany) (patrz także punkt 4.4 i 4.8).

Jednoczesne podawanie wapnia folinianu z 5-fluorouracylem zwiększa jego skuteczność, jak również działanie toksyczne 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią. Nie przeprowadzono oficjalnych badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu wapnia folinianu na reprodukcję. Nie ma danych wskazujących, że kwas folinowy podawany podczas ciąży, indukuje szkodliwe działanie. Podczas ciąży, metotreksat może być podawany jedynie w przypadku ścisłych wskazań, kiedy korzyści ze stosowania leku u matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu. W przypadku konieczności zastosowania metotreksatu lub innych antagonistów kwasu foliowego pomimo ciąży lub karmienia piersią, nie ma żadnych ograniczeń odnośnie jednoczesnego stosowania wapnia folinianu w celu zmniejszenia toksyczności lub przeciwdziałania skutkom.

Stosowanie 5-fluorouracylu jest ogólnie przeciwwskazane w okresie ciąży i przeciwwskazane w

okresie karmienia piersią, dotyczy to również jednoczesnego stosowania wapnia folinianu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla produktów leczniczych zawierających metotreksat, innych antagonistów folianu i 5-fluorouracylu.

Laktacja

Nie wiadomo, czy wapnia folinian przenika do mleka ludzkiego. Wapnia folinian może być stosowany podczas karmienia piersią, gdy jego zastosowanie jest konieczne zgodnie ze wskazaniami terapeutycznymi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak nie oczekuje się wpływu wapnia folinianu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Oba wskazania terapeutyczne:

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko ($<1/10000$): reakcje alergiczne, w tym reakcje rzekomoanafilaktyczne i pokrzywka.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$): bezsenność, pobudzenie i depresja po stosowaniu dużych dawek leku.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$): zwiększenie częstości napadów padaczkowych (patrz także punkt 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$): zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$): obserwowano gorączkę po podaniu wapnia folinianu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem:

Ogólnie, profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem z powodu nasilenia działania toksycznego 5-fluorouracylu.

Schemat miesięczny:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$): nudności i wymioty.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często ($\geq 1/10$): (ciężkie) stany zapalne błony śluzowej.

Nie obserwowano nasilenia innych objawów toksycznych spowodowanych podawaniem 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$): biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie, nawet z hospitalizacją w celu leczenia i zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano następstw u pacjentów, którzy otrzymywali znacznie większe niż zalecana dawki wapnia folinianu

Pomimo przedawkowania w leczeniu skojarzonym 5-fluorouracylu z wapnia folinianem, należy postępować zgodnie z instrukcją dla przedawkowania 5-fluorouracylu.

Nadmiernie duże dawki wapnia folinianu mogą znieść działanie chemioterapeutyczne antagonistów kwasu foliowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: V03AF03

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym.

Wapnia folinian jest solą wapniową kwasu 5-formylo-tetrahydrofoliowego. Jest on aktywnym metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia preparatami cytotoksycznymi.

Wapnia folinian jest często stosowany w celu zmniejszenia toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat. Wapnia folinian i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wypływ antagonisty. Wapnia folinian chroni komórkę przed toksycznym działaniem antagonistów kwasu foliowego poprzez uzupełnienie niedoboru folianów.

Wapnia folinian służy za źródło wcześniej zredukowanego H-4 folianu; dlatego może ominąć blokadę antagonistów kwasu foliowego i stanowić źródło różnych koenzymów kwasu foliowego.

Wapnia folinian uczestniczy także w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-Fluorouracyl hamuje syntetazę tymidylanową (TS), kluczowy enzym zaangażowany w biosyntezę pirymidyny, a wapnia folinian poprzez zwiększenie zawartości folianu wewnątrz komórki nasila zahamowanie aktywności TS, stabilizując kompleks 5FU-TS i zwiększając jego aktywność.

Ostatecznie wapnia folinian podany dożylnie może być stosowany w zapobieganiu i leczeniu niedoborów kwasu foliowego w przypadkach, gdy nie można im zapobiec podając doustnie kwas foliowy. Taki przypadek może wystąpić podczas całkowitego żywienia pozajelitowego i w przypadku zespołów złego wchłaniania. Wapnia folinian jest również wskazany w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej spowodowanej niedoborem kwasu foliowego, gdy podanie doustne nie jest możliwe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym wodnego roztworu wapnia folinianu, biodostępność układowa jest porównywalna do biodostępności po podaniu dożylnym. Jednak osiągnięte stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest mniejsze.

Metabolizm

Wapnia folinian jest racematem, którego aktywną postacią jest enancjomer L (L-5-formylo-tetrahydrofolian, L-5-formylo-THF).

Głównym metabolitem kwasu folinowego jest kwas 5-metylo-tetrahydrofoliowy (5-metylo-THF), który wytwarzany jest głównie w wątrobie i błonie śluzowej jelit.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kwasu folinowego nie jest znana.

Maksymalne stężenie substancji macierzystej (kwas D/L-5-formylo-tetrahydrofoliowy, kwas folinowy) występuje po 10 minutach po podaniu dożylnym.

Wartość AUC po podaniu dawki 25 mg dla L-5-formylo-THF i 5-metylo-THF wynosiła odpowiednio $28,4 \pm 3,5$ mg/min/l i 129 ± 112 mg/min/l. Stężenie nieaktywnego izomeru D było większe niż stężenie L-5-formylo-tetrahydrofolianu.

Eliminacja

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

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

Wydalanie

80-90% leku jest wydalone z moczem (nieaktywne metabolity 5- i 10- formylo-tetrahydrofoliany), a 5-8% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych nie wykazały żadnego ryzyka, które nie wynikałoby z przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych (patrz inne punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek,
sodu wodorotlenek,
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodność farmaceutyczną obserwowano pomiędzy postaciami do wstrzyknięć wapnia folinianu i postaciami do wstrzyknięć droperydolu, fluorouracylu, foskarnetu i metotreksatu.

Droperydol

1. Droperydol 1,25 mg/0,5 ml z wapnia folinianem 5 mg/0,5 ml: obserwowano natychmiastowe wytrącanie po bezpośrednim zmieszaniu w strzykawce przez 5 minut w temperaturze 25°C i następnie odwirowaniu przez 8 minut.
2. Droperydol 2,5 mg/0,5 ml z wapnia folinianem 10 mg/0,5 ml: obserwowano natychmiastowe wytrącanie, gdy leki były wstrzykiwane kolejno przez łącznik typu Y bez przepłukania ramienia łącznika typu Y pomiędzy iniekcjami.

Fluorouracyl

Wapnia folinianu nie wolno mieszać w jednym wlewie z 5-fluorouracylem, ponieważ może nastąpić wytrącanie. Fluorouracyl 50 mg/ml z wapnia folinianem 20 mg/ml, z lub bez 5% roztworem wodnym dekstrozy: wykazano niezgodność farmaceutyczną po zmieszaniu w innych ilościach i przy przechowywaniu w 4°C, 23°C lub 32°C w pojemnikach z chlorku poliwinylu.

Foskarnet

Obserwowano tworzenie się mętnego żółtego roztworu w przypadku, kiedy foskarnet 24 mg/ml zmieszano z wapnia folinianem 20 mg/ml.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C i w normalnych warunkach oświetlenia.

Ze względów mikrobiologicznych zaleca się użycie leku natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty od razu, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik - czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, jeżeli rozcieńczenia nie przeprowadzono w zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C, w lodówce.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła koloru brunatnego (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem z polipropylenowym dyskiem.

Wielkości opakowań:

- 1 fiolka z 3 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
- 5 fiolek z 3 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
- 1 fiolka z 10 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
- 5 fiolek z 10 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Jeżeli to konieczne produkt leczniczy Calcium folinate ESP Pharma może być rozcieńczony następującymi roztworami do infuzji: 5% roztwór glukozy lub 0,9% roztwór chlorku sodu.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ilość niezwytego roztworu należy zniszczyć. Przed użyciem roztwór do wstrzykiwań należy ocenić wizualnie. Tylko roztwory przezroczyste, bez widocznych cząstek stałych powinny być stosowane. Jeżeli w roztworze zaobserwuje się zmętnienie lub cząstki stałe, roztwór należy zniszczyć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ESP Pharma Limited
5 Bourlet Close

London W1W 7BL
Wielka Brytania

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

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

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