

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calcium folinate Kalceks, 10 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 10 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 5 mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 50 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 10 mL zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 100 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 20 mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 200 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 30 mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 300 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 50 mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 500 mg kwasu folinowego.

Każda fiolka z 100 mL roztworu zawiera wapnia folinian uwodniony w ilości odpowiadającej 1000 mg kwasu folinowego.

Każdy 1 mg kwasu folinowego odpowiada 1,08 mg wapnia folinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL roztworu zawiera 3,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji (płyn do wstrzykiwań / do infuzji).

Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, wolny od widocznych cząstek.

pH pomiędzy 6,5 a 8,5.

Osmolalność 260-310 mOsmol/kg.

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

Leczenie ochronne folinianem wapnia w terapii metotreksatem

Ponieważ schemat dawkowania folinianu wapnia w terapii ochronnej ściśle zależy od dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, określany jest on na podstawie protokołu dawkowania metotreksatu. Dlatego w celu określenia dawkowania i sposobu podawania folinianu wapnia najlepiej jest odnieść się do stosowanego protokołu średnich lub 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, 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/m^2 powierzchni ciała. Leczenie takie należy również rozważyć w przypadku podawania dawek w zakresie $100\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała (dalej: „pc.”).

Dawkowanie i czas stosowania folinianu wapnia zależą 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 ($6\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ pc.) należy podać w ciągu 12-24 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 (48) godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu należy wykonać pomiar resztkowego stężenia metotreksatu we krwi. 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 podawania metotreksatu:	Dodatkowe dawki folinianu wapnia podawane co 6 godzin w ciągu 48 godzin lub aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu mniejszych niż $0,05 \text{ }\mu\text{mol/L}$:
$\geq 0,5 \text{ }\mu\text{mol/L}$	15 mg/m^2 pc.
$\geq 1,0 \text{ }\mu\text{mol/L}$	100 mg/m^2 pc.
$\geq 2,0 \text{ }\mu\text{mol/L}$	200 mg/m^2 pc.

W połączeniu z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej

Stosowane są różne schematy dawkowania i różne dawki, przy czym żadnej z dawek nie uznano za optymalną.

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

Schemat dwutygodniowy: Folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m^2 pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m^2 pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m^2 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/m^2 pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), lub 200 mg/m^2 pc. do 500 mg/m^2 pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej, oraz

5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (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 2-godzinnej infuzji dożylniej i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), przez pięć kolejnych dni.

Podczas leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem konieczne mogą być modyfikacje dawek 5-fluorouracylu i przerw w terapii wynikające ze stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i toksyczności ograniczającej dawkę, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla 5-fluorouracylu. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki folinianu wapnia.

Liczba cykli leczenia zależy od decyzji lekarza.

Odtrutka na antagonistów kwasu foliowego: trimetrexat, trimetoprym i pirymetamina

Toksyczność trimetrexatu:

- Zapobieganie: folinian wapnia należy podawać codziennie podczas stosowania trimetrexatu i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki trimetrexatu. 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 hematologicznej toksyczności trimetrexatu.
- Przedawkowanie (występuje prawdopodobnie po dawkach trimetrexatu większych niż 90 mg/m² pc. bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trimetrexatu, folinian wapnia stosuje się w dawce 40 mg/m² pc. dożylnie co 6 godzin przez 3 dni.

Toksyczność trimetoprymu:

- Po zakończeniu leczenia trimetoprymem stosuje się od 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 od 5 mg do 50 mg na dobę, w oparciu o wyniki morfologii krwi obwodowej.

Sposób podawania

Do podania dożylnego lub domięśniowego.

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

W przypadku infuzji dożylniej, produkt leczniczy Calcium folinate Kalceks może być rozcieńczony przed użyciem. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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 metotreksatem lub z 5-fluorouracylem w czasie ciąży i karmienia piersią, patrz punkt 4.6 oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Folinian wapnia należy podawać tylko we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym i nie wolno podawać go dooponowo. Opisywane były przypadki zgonów w wyniku dooponowego podania folinianu wapnia po przedawkowaniu metotreksatu podawanego dooponowo.

Zalecenia ogólne

Folinian wapnia należy stosować jednocześnie z metotreksatem 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.

Folinianem wapnia nie należy leczyć makrocytozy powodowanej przez cytotoksyczne produkty lecznicze, które są bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA (np. hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina).

U pacjentów z padaczką leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem i sukcynoimidami istnieje ryzyko zwiększenia częstotliwości 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 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 ze względu na ich choroby. 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 mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji.

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 powtarzających się cyklach leczenia.

Oporność na leczenie metotreksatem wynikająca ze zmniejszonego transportu błonowego sugeruje również oporność na leczenie ochronne folinianem wapnia, 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

Produkt leczniczy zawiera 3,15 mg sodu na mL roztworu, co odpowiada 0,16% 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, inne antybiotyki o właściwościach przeciwfolianowych, metotreksat) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być albo zmniejszona, albo całkowicie zniesiona.

Folinian wapnia może osłabiać działanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu i sukcy노imidów oraz zwiększać w ten sposób częstość napadów padaczkowych (można zaobserwować zmniejszenie stężenia w osoczu induktora enzymatycznego leków przeciwdrgawkowych, ponieważ metabolizm wątrobowy jest zwiększony z uwagi na fakt, iż foliany są jednym z kofaktorów) (patrz punkt 4.4).

Wykazano, że jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa zarówno skuteczność jak i toksyczność 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.2, 4.4 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. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na

reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie dowiedziono, aby folinian wapnia 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, 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 charakterystykami produktów leczniczych zawierających metotreksat, innych antagonistów kwasu foliowego i produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl.

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.

Płodność

Folinian wapnia jest produktem pośrednim w metabolizmie kwasu foliowego i występuje naturalnie w organizmie. Nie przeprowadzono badań sprawdzających wpływ folinianu wapnia na płodność u zwierząt.

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wszystkie wskazania terapeutyczne

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, w tym anafilaktoidalne/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 skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, od ang. *Stevens-Johnson syndrome*) i toksyczna nekroliza naskórka (toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, TEN, od ang. *toxic epidermal necrolysis*).

U pacjentów otrzymujących kwas folinowy w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że są związane z tymi chorobami; niektóre przypadki mogą być śmiertelne. Nie można wykluczyć, że kwas folinowy przyczynił się do wystąpienia SJS/TEN.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: gorączka.

Terapia skojarzona wyłącznie z 5-fluorouracylem

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki zakończone zgonem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperamonemia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Schemat miesięczny

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka.

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

Schemat tygodniowy

Zaburzenia żołądka i jelit

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

PL-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: Odrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF03.

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 działania 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 kwasu foliowego.

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

Ponadto, dożylnie podanie folinianu wapnia może być stosowane w celu zapobiegania i leczenia niedoboru folianu, gdy nie można temu zapobiec lub skorygować 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-5-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 ± 112 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 32-35 minut, a nieaktywnej formy D 352-485 minut. Całkowity okres półtrwania czynnych metabolitów wynosi około 6 godzin (po

podaniu dożylnym i domięśniowym). 80-90% produktu leczniczego wydalone jest w moczu (jako nieaktywne metabolity 5- i 10-formylotetrahydrofoliany), a 5-8% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania genotoksyczności, rakotwórczości, płodności i rozwoju przed/pourodzeniowego nie zostały przeprowadzone z użyciem folinianu wapnia.

Badania toksyczności reprodukcyjnej zarodkowo-płodowej przeprowadzono na szczurach i królikach. Szczurom podawano dawki do 1 800 mg/m², co stanowi 9-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, a królikom podawano dawki do 3 600 mg/m², co stanowi 18-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi. U szczurów nie odnotowano toksyczności embrionalno-płodowej. Przy maksymalnej dawce u królików zaobserwowano wzrost liczby resorpcji zarodków i brak innych działań niepożądanych na rozwój zarodka i płodu. Nie odnotowano resorpcji w grupach dawek 6-krotnie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zgłaszano występowanie niezgodności między folinianem wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań i droperydolem, 5-fluorouracylem, foskarnetem i metotreksatem do wstrzykiwań.

Droperydol

- 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.
- 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

Folinianu wapnia nie wolno mieszać z 5-fluorouracylem w tej samej infuzji, ze względu na możliwość powstania osadu. Wykazano niezgodność roztworów 5-fluorouracylu 50 mg/mL z folinianem wapnia 20 mg/mL z roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/mL (5%) lub bez niej, zmieszanych w różnych ilościach i przechowywanych w pojemnikach z polichlorku winylu w temperaturze 4°C, 23°C lub 32°C.

Foskarnet

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

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu fiolki: produkt należy zużyć natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 4 dni w temperaturze 25°C (z ochroną przed światłem) oraz w temperaturze od 2 do 8°C po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/mL (0,9%).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba, że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C po rozcieńczeniu roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/mL (5%).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwierania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mL, 10 mL, 20 mL, 30 mL, 50 mL lub 100 mL roztworu w fiołkach z bezbarwnego szkła, zamkniętych korkami z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Fiołki pakowane są w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań:

- 1, 5 lub 10 fiołek po 5 mL
- 1 lub 10 fiołek po 10 mL
- 1 lub 10 fiołek po 20 mL
- 1 lub 10 fiołek po 30 mL
- 1 lub 10 fiołek po 50 mL
- 1 lub 10 fiołek 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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy obejrzeć roztwór przed użyciem. Nie należy używać w razie występowania jakichkolwiek widocznych oznak pogorszenia jakości (np. stałych cząstek). Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory wolne od cząstek stałych.

Rozcieńczenie w celu podania infuzji dożyłnej

W celu podania dawki odpowiedniej dla danego pacjenta należy pobrać z fiołki, z zachowaniem aseptyki, odpowiednią ilość produktu leczniczego Calcium folinate Kalceks, 10 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, a następnie rozcieńczyć go dowolnym ze zgodnych roztworów wymienionych poniżej.

Warunki przechowywania i okres ważności po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

W celu podania infuzji dożyłnej produkt leczniczy może być rozcieńczony:

- roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/mL (0,9%);

- roztworem glukozy do wstrzykiwań 50 mg/mL (5%).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO