

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leucovorin® 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Calciumfolinat 5 H₂O.

1 Tablette enthält 19,06 mg Calciumfolinat 5 H₂O entsprechend 15 mg Folsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Prävention von Intoxikationserscheinungen (mittel-) hoch dosierter Methotrexat-Therapie oder bei anhaltend hohen Methotrexat-Serumspiegeln (auch bei niedrig dosierten Methotrexat-Therapien)

Hinweis:

Mit anhaltend hohen Methotrexat-Serumspiegeln ist insbesondere bei Pleuraergüssen, Aszites, Niereninsuffizienz sowie bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr während einer Methotrexat-Therapie zu rechnen.

2. Behandlung von Intoxikationserscheinungen einer Methotrexat-Therapie, die auf Tetrahydrofolsäure-Mangel zurückgeführt werden können

3. Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind

Hinweise:

1. Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin-B₁₂-Mangel differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
2. Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Anwendungsgebieten ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die prophylaktische Anwendung bei vorheriger Methotrexat-Applikation in der Onkologie ist Ärzten vorbehalten, die über ausreichende Erfahrungen in der hoch dosierten Methotrexat-Therapie verfügen.

1. Prävention von Intoxikationserscheinungen einer Methotrexat-Therapie (Calciumfolinat-Rescue):

Ab einer Methotrexat-Dosis von etwa 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsart von Calciumfolinat als Antidot in der hoch dosierten Methotrexat-Stoßtherapie gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, sodass folgende Dosierungsempfehlung exemplarisch gegeben wird:

Calciumfolinat-Rescue nach Methotrexat(MTX)-Therapie:

MTX-Serumspiegel 24 bis 30 h	Calciumfolinat-Dosis	Dauer
< 1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l bis 1 x 10 ⁻⁸ mol/l	10 bis 15 mg/m ² KOF alle 6 h	48 h
1,5 x 10 ⁻⁶ mol/l bis 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	30 mg/m ² KOF alle 6 h	bis Plasmaspiegel < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l
> 5 x 10 ⁻⁶ mol/l	60 bis 100 mg/m ² KOF alle 6 h	bis Plasmaspiegel < 5 x 10 ⁻⁸ mol/l

Die Applikation von Calciumfolinat kann i.m., p.o. oder i.v. erfolgen. Patienten mit Resorptionsstörungen (z. B. bei Erbrechen) müssen jedoch von einem oralen Calciumfolinat-Rescue ausgeschlossen werden. Die Absorption von oral appliziertem Calciumfolinat unterliegt einem Sättigungsmechanismus. Bei oraler Applikation von Calciumfolinat-Dosen über 40 mg ist die Bioverfügbarkeit vermindert.

Beginn des Rescues:

Spätestens 18 bis 30 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion

Ende des Rescues:

Frühestens 72 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion. Bei Beendigung des Rescues sollte der Methotrexat-Serumspiegel unter 10⁻⁷ mol/l, besser unter 10⁻⁸ mol/l liegen.

Ein Over-Rescue kann zur Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Methotrexat führen, bei unzureichendem Rescue ist bei der hoch dosierten Methotrexat-Stoßtherapie mit erheblichen toxischen Nebenwirkungen zu rechnen (siehe Fachinformation Methotrexat-haltiger Arzneimittel).

2. Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m² KOF), die auf Tetrahydrofolsäure-Mangel zurückgeführt werden können:

Sofort eine 6 bis 12 mg Folsäure entsprechende Menge Calciumfolinat i.v. oder i.m. geben. Danach mehrfach (mindestens viermal) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen applizieren.

Zum intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter mittelhoch- oder hochdosierter Methotrexat-Therapie wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Hinweis:

Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination verursacht sein (z. B. [akute] Niereninsuffizienz), kann eine Hämodialyse/ Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden.

3. Behandlung von Folsäuremangelzuständen:

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich

Art der Anwendung

Zur peroralen Anwendung.

Angaben zur Dauer der Anwendung sind unter Abschnitt 4.2 beschrieben.

Zu beachten:

Die prophylaktische Gabe von Calciumfolinat in der Methotrexat-Therapie setzt die Möglichkeit einer Bestimmung des Methotrexat-Serumspiegels voraus.

4.3 Gegenanzeigen

Calciumfolinat-Therapie ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Perniziöser Anämie oder anderen megaloblastischen Anämien durch Vitamin-B₁₂-Mangel. Hämatologische Remissionen können zwar eintreten, die neurologischen Manifestationen bleiben jedoch progredient.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Methotrexat- und Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewendet werden.

Eine Behandlung mit Calciumfolinat kann eine perniziöse Anämie und andere megaloblastische Anämien, die durch Vitamin-B₁₂-Mangel verursacht sind, maskieren.

Viele zytotoxische Arzneimittel – direkte oder indirekte Hemmer der DNS-Synthese – führen zu einer Makrozytose (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Folsäure behandelt werden.

Bei Epileptikern, die mit Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Succinimiden behandelt werden, besteht das Risiko, dass die Frequenz der Anfälle, bedingt durch eine Abnahme der Plasmakonzentrationen der antiepileptischen Arzneimittel, zunimmt. Während der Anwendung von Calciumfolinat und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Calciumfolinat/ Methotrexat

Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität beachten Sie bitte die Fachinformation von Methotrexat.

Eine versehentliche Überdosierung eines Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Anwendung und der Calciumfolinat-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Calciumfolinat als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat, wie die Nephrotoxizität als Folge von Methotrexat und/ oder der Ausfällung von Metaboliten in der Niere. Bei Patienten mit einer verzögerten frühen Methotrexat-Elimination besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die Fachinformation für Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder Methotrexat-induzierten Niereninsuffizienz ist möglicherweise mit einer verzögerten Exkretion von Methotrexat verbunden und kann die Notwendigkeit höherer Dosen oder einer länger dauernden Anwendung von Calciumfolinat notwendig machen.

Zu hohe Calciumfolinat-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumoraktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei ZNS-Tumoren, in denen sich Calciumfolinat nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransports legt auch eine Resistenz gegen die Folsäure-Rescue nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Labortests

Im Folgenden finden Sie allgemeine Hinweise zur Kontrolle der Patienten. Die spezifischen Kontrollempfehlungen können jedoch je nach medizinischer Praxis lokal variieren.

Überwachung der Methotrexat/ Calciumfolinat-Therapie

Serumkreatininkonzentration und Serummethotrexatkonzentration: mindestens einmal täglich.

Urin-pH-Wert: Bei Überdosierung von Methotrexat oder verzögerter Ausscheidung sollte gegebenenfalls der Patient überwacht werden, um einen pH-Wert von größer gleich 7,0 zu gewährleisten.

Leucovorin enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Leucovorin 15 mg Tabletten nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Therapie mit einem Folsäureantagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) und Calciumfolinat ist nicht zu empfehlen, da die Wirksamkeit des Folsäureantagonisten entweder herabgesetzt oder vollständig aufgehoben werden kann.

Calciumfolinat kann die Effekte der antiepileptischen Arzneimittel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimid vermindern und so zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit führen (eine Abnahme der Plasmaspiegel der enzymatischen Induktoren antikonvulsiver Arzneimittel kann beobachtet werden, da der Lebermetabolismus erhöht ist, weil Folate einer der Co-Faktoren sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die gleichzeitige Verabreichung von Chloramphenicol und Folsäure bei Patienten mit Folatmangel kann zu einem Antagonismus der hämatopoetischen Reaktion auf Folsäure führen. Calciumfolinat kann die Toxizität von Fluorouracil erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt jedoch keine Hinweise, dass Folsäure schädliche Wirkungen verursacht, wenn sie während der Schwangerschaft gegeben wird.

Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen wird, angewendet werden. Sollte trotz Schwangerschaft oder Stillzeit eine Behandlung mit Methotrexat oder anderen Folsäure-Antagonisten erfolgen, gibt es hinsichtlich der Anwendung von Calciumfolinat zur Verringerung der Toxizität oder um den Effekten entgegenzuwirken, keine Beschränkungen.

Die Anwendung von Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Fachinformation für Methotrexat und andere Folsäure-Antagonisten- und Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Calciumfolinat in die menschliche Muttermilch übergeht. Calciumfolinat kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

Fertilität

Leucovorin (Folsäure) ist ein Zwischenprodukt im Folsäure-Metabolismus und kommt natürlich im Körper vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Calciumfolinat an Tieren durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Calciumfolinat die Fähigkeit, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktionen) und Urtikaria	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen		
Erkrankungen des Nervensystems		Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern		Anfälle wurden auch bei Patienten, die kein Epileptiker sind, berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen		
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes				Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)* in Kombination mit anderen Wirkstoffen

* Bei Patienten, die Leucovorin in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhielten, die bekanntermaßen mit diesen Erkrankungen verbunden sind; einige Fälle davon tödlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Leucovorin zum Auftreten von SJS/ TEN beigetragen hat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Calciumfolinat erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Calciumfolinat den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanz, die der Toxizität einer antineoplastischen Behandlung entgegenwirkt, ATC-Code: V03AF03

Calciumfolinat ist das Calciumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es ist ein aktiver Metabolit der Folsäure und ein essenzielles Coenzym der Nukleinsäuresynthese in der zytotoxischen Chemotherapie. Calciumfolinat wird häufig angewendet, um die Toxizität von Folat-Antagonisten wie Methotrexat herabzusetzen und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Calciumfolinat und Folat-Antagonisten teilen sich denselben Membrantransport-Carrier und konkurrieren um den Transport in die Zellen, was den Efflux des Folat-Antagonisten stimuliert. Es schützt die Zellen vor den Effekten der Folat-Antagonisten auch durch die Füllung des Pools reduzierter Folate. Calciumfolinat dient als vorreduzierte Quelle von H4-Folat; es kann daher die Blockade durch den Folat-Antagonisten umgehen und eine Quelle für die verschiedenen Coenzym-Formen der Folsäure darstellen. Calciumfolinat wird auch häufig zur biochemischen Modulation von Fluoropyridin (5-FU) genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilat-Synthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Calciumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folat-Pools, was den 5-FU/ TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Calciumfolinat wird nach oraler Verabreichung schnell im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die orale Aufnahme von Calciumfolinat ist bei Dosen über 25 mg gesättigt. Die Bioverfügbarkeit von Calciumfolinat beträgt 97 % bei 25 mg, 75 % bei 50 mg und 37 % bei 100 mg.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folsäure ist nicht bekannt.

Biotransformation

Calciumfolinat ist ein Racemat, in dem die L-Form (L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, L-5-formyl-THF) das aktive Enantiomer ist. Das metabolische Hauptprodukt der Folsäure ist 5-Methyl-tetrahydrofolsäure (5-Methyl-THF), die vorwiegend in der Leber und der intestinalen Mukosa produziert wird. Diese Umwandlung ist vermutlich nicht an die Anwesenheit der Dihydrofolatreduktase gebunden und erfolgt nach oraler Applikation rascher und vollständiger als nach parenteraler.

Elimination

Die inaktive isomere Form D-5-Formyltetrahydrofolsäure wird nahezu vollständig unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird z. T. unverändert über die Nieren ausgeschieden, jedoch überwiegend zu Folsäure metabolisiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für die aktive L-Form 32 - 35 Minuten, für die inaktive D-Form 352 - 485 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zu Genotoxizität, Karzinogenität, Fertilität und prä-/ postnataler Entwicklung wurden mit Calciumfolinat nicht durchgeführt.

Studien zur embryo-fetalen Reproduktionstoxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Ratten wurde eine Dosis von bis zu 1.800 mg/m² verabreicht, was dem 9-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht, und Kaninchen wurde eine Dosis von bis zu 3.600 mg/m² verabreicht, was dem 18-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht. Bei Ratten wurde keine embryo-fetale Toxizität festgestellt. Bei der maximalen Dosis bei Kaninchen gab es eine Erhöhung der embryonalen Resorptionsrate, und es gab keine anderen nachteiligen Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung. In Dosisgruppen mit dem 6-fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis wurden keine Resorptionen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Maisquellstärke teilverzuckert, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Leucovorin 15 mg Tabletten sind verpackt in PVC/ Aluminium-Blister.

Packung mit 10 Tabletten (N1)

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 30 Tabletten (N2)

Packung mit 84 Tabletten

Packung mit 2 x 84 Tabletten

Packung mit 5 x 10 Tabletten

Packung mit 10 x 10 Tabletten

Packung mit 10 x 20 Tabletten

Packung mit 10 x 30 Tabletten

Packung mit 10 x 50 Tabletten

Packung mit 100 x 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH

Friedrichstr. 110

10117 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

5690.01.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.03.1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

spcde-3v9lv-t-15