

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zur Injektion/ Infusion enthält 12,7 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 10 mg Folsäure.

1 Ampulle mit 1 ml enthält 12,7 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 10 mg Folsäure.

1 Ampulle mit 2 ml enthält 25,4 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 20 mg Folsäure.

1 Ampulle mit 3 ml enthält 38,1 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 30 mg Folsäure.

1 Ampulle mit 5 ml enthält 63,5 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 50 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 10 ml enthält 127 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 100 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 254 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 200 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 317,5 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 250 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 30 ml enthält 381 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 300 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 635 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 500 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 90 ml enthält 1.143 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 900 mg Folsäure.

1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 1.270 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 1.000 mg Folsäure.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 3,03 mg Natrium (Natriumchlorid und Natriumhydroxid)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/ Infusionslösung

Klare, hellgelbe bis gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Calciumfolinat ist indiziert:

- um die Toxizität und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie oder Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken. In der zytotoxischen Therapie ist dieses Vorgehen allgemein bekannt als „Calciumfolinat-Rescue“;
- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Calciumfolinat darf nur intravenös (i.v.) oder intramuskulär angewendet werden. Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehalts der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

Zur intravenösen Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden. Siehe auch Abschnitte 6.3 und 6.6.

#### Calciumfolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie:

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Calciumfolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosis-Methotrexat-Protokoll zu beziehen.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewendet werden, dienen:

**Die parenterale Anwendung der Calciumfolinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt ist. Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Calciumfolinat sollten Dosierungen von über 25 bis 50 mg parenteral verabreicht werden.**

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer der Calciumfolinat-Rescue hängen in erster Linie von der Art und Dosierung der Methotrexat-Therapie, dem Auftreten von Symptomen der Toxizität und der individuellen Exkretionskapazität für Methotrexat ab. Als eine Regel sollte die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg (6 bis 12 mg/m<sup>2</sup>) 12 bis 24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der Methotrexat-

Infusion gegeben werden. Die gleiche Dosis wird während der folgenden 72 Stunden alle 6 Stunden verabreicht. Nach mehreren parenteralen Dosen kann auf die orale Form übergegangen werden.

Zusätzlich zur Anwendung von Calciumfolinat sind Maßnahmen, die eine prompte Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen (Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses und Alkalisierung des Urins), integrale Bestandteile der Calciumfolinat-Rescue. Die Nierenfunktion sollte durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion sollte der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$  ist, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewendet werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als $0,05 \mu\text{mol/l}$
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m <sup>2</sup>
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m <sup>2</sup>
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m <sup>2</sup>

#### **In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie:**

Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Die folgenden Schemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiele genannt. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor:

Zweimonatiges Therapieprotokoll: Calciumfolinat mit 200 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil (5-FU) als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> und 22 Stunden Infusion von 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) an 2 aufeinander folgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Calciumfolinat-Infusion.

Monatliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Bolusinjektion während 5 aufeinander folgenden Tagen.

Unter der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil kann eine Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität, wie in der Produktinformation zu 5-Fluorouracil angegeben, notwendig werden. Eine Reduzierung der Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

#### **Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin:**

Trimetrexat-Toxizität:

- Prävention: Calciumfolinat sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Calciumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m<sup>2</sup> gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m<sup>2</sup> in gleichen Zeitabständen. Die täglichen Calciumfolinat-Dosen sollten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.
- Überdosierung (möglicherweise auftretend bei Trimetrexat-Dosen von über 90 mg/m<sup>2</sup> ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Calciumfolinat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

- nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Calciumfolinat 3 bis 10 mg/Tag bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

Pyrimethamin-Toxizität:

- Im Falle einer Hochdosistherapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Calciumfolinat mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Perniziöse Anämie oder andere megaloblastische Anämien durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Calciumfolinat darf nur als intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben und darf nicht intrathekal angewendet werden.**

Nach der intrathekalen Gabe von Folsäure nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.

##### Allgemein

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil 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 oder andere Anämien, die durch Vitamin-B<sub>12</sub>-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/ 5-Fluorouracil

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil, besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/ oder Diarrhö. Wenn Calciumfolinat und 5-Fluorouracil in Kombination angewendet werden, muss die 5-Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden als bei alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil und Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö und/ oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von 5-FU zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

Calciumfolinat darf nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v.-Injektion oder Infusion gemischt werden.

Bei Patienten, die eine kombinierte 5-Fluorouracil/ Calciumfolinat-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

##### Calciumfolinat/ Methotrexat

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

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.

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.

Die Möglichkeit, dass der Patient andere Medikamente einnimmt, die mit Methotrexat interagieren, (z. B. Medikamente, die mit der Methotrexat-Elimination oder der Bindung an Serumalbumin interagieren), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 3,03 mg (0,13 mmol) Natrium pro ml Lösung, entsprechend 1,5 % (für eine 10 ml Durchstechflasche) oder 15 % (für eine 100 ml Durchstechflasche) der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Calciumfolinat in Verbindung mit einem Folsäure-Antagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten reduziert oder vollständig aufgehoben sein.

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 Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil hat gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Toxizität von 5-Fluorouracil verstärkt wird (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 5-Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Fachinformation für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und 5-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)

##### Leucovorin

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	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 (siehe auch Abschnitt 4.5)		



Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen		
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes				Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber wurde nach der Anwendung von Leucovorin als Injektionslösung beobachtet			

\* 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.

Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten. Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kombination mit 5-Fluorouracil:

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich Todesfälle		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperammonämie
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes		Palmar-Plantar-Erythrodysästhesie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Mukositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Aufgrund der Mukositis sind Todesfälle aufgetreten.		

Aufgrund der gastrointestinalen Toxizität (hauptsächlich Mukositis und Diarrhö) und Myelosuppression sind Todesfälle aufgetreten. Bei Patienten mit Diarrhö kann eine rasche, zum Tod führende klinische Verschlechterung auftreten.

*Monatliches Therapieprotokoll:*

Systemorganklassen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö

Keine Verstärkung der anderen durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität).

*Wöchentliches Therapieprotokoll:*

Systemorganklassen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

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.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Calciumfolinat sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von 5-FU befolgt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Calciumfolinat ist das Calciumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es ist ein aktiver Metabolit der Folsäure und ein essenzielles Coenzym der Nukleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Schließlich kann intravenöses Calciumfolinat zur Prävention und Behandlung des Folat-Mangels angewendet werden, wenn diesem nicht durch die orale Anwendung von Folsäure vorgebeugt bzw. dieser nicht korrigiert werden kann. Dies kann bei vollständiger parenteraler Ernährung und schweren Malabsorptionsstörungen der Fall sein. Es ist auch angezeigt zur Behandlung der Megaloblastenanämie durch Folsäuremangel, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit der intravenösen Anwendung vergleichbar. Jedoch werden niedrigere Spitzen-Serumwerte ( $C_{max}$ ) erreicht.

#### 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.

Die Spitzen-Serumspiegel der Muttersubstanz (D/ L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, Folsäure) werden 10 Minuten nach i.v.-Anwendung erreicht.

Die AUC für L-5-Formyl-THF und 5-Methyl-THF betragen nach einer Dosis von 25 mg  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l und  $129 \pm 112$  mg.min/l. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Konzentrationen vor als L-5-Formyl-tetrahydrofolat.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist 32 bis 35 Minuten für die aktive L-Form und 352 bis 485 Minuten für die inaktive D-Form.

Die gesamte terminale Eliminationshalbwertszeit für den aktiven Metaboliten beträgt etwa 6 Stunden (nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung).

#### Ausscheidung

Zu 80 bis 90 % mit dem Urin (5- und 10-Formyl-tetrahydrofolat, inaktive Metaboliten), 5 bis 8 % mit den Fäces.

### 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/m<sup>2</sup> verabreicht, was dem 9-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht, und Kaninchen wurde eine Dosis von bis zu  $3.600$  mg/m<sup>2</sup> 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

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, Fluorouracil, Foscarnet und Methotrexat wurde berichtet.

#### Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml mit Calciumfolinat 5 mg/0,5 ml: sofortige Ausfällung bei Mischung in einer Spritze über 5 Minuten bei 25 °C, gefolgt von 8 Minuten Zentrifugation
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml mit Calciumfolinat 10 mg/0,5 ml: sofortige Ausfällung, wenn die Arzneimittel unmittelbar nacheinander in einen Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

#### Fluorouracil

Calciumfolinat darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5 % in Wasser inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4 °C, 23 °C oder 32 °C gelagert wurde.

#### Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml: Es wurde über die Bildung einer trüben gelben Lösung berichtet.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Braunglas, Glasart I, und  
Durchstechflaschen aus Braunglas, Glasart I, mit Stopfen aus Chlorbutylkautschuk und einer Bördelkappe aus Aluminium mit einer „Flip-off“-Kappe aus Kunststoff

#### Ampullen zu 1, 2, 3 bzw. 5 ml

Packungen mit 1 Ampulle, 5 Ampullen und 10 Ampullen für alle Füllvolumen

#### Durchstechflaschen zu 10, 20, 25, 30, 50, 90 bzw. 100 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche, mit 5 Durchstechflaschen und mit 10 Durchstechflaschen für alle Füllvolumen  
Musterpackung: Packung mit 1 Ampulle zu 1 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte Calciumfolinat visuell geprüft werden. Die Lösung zur Injektion oder Infusion sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, sollte die Lösung verworfen werden. Calciumfolinat-Lösung zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial sollten gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH  
Friedrichstr. 110  
10117 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

15034.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.08.2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.10.2011



## 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

## 11. VERKAUFSABRENZUNG

Verschreibungspflichtig

spcde-3v11lv-ilf-10