

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calciumfolinat Kabi 10 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml enthält 10 mg Folsäure als Cal-
ciumfolinat \times H₂O.

Jede Durchstechflasche mit 5, 10, 20, 35,
50, 100 ml enthält jeweils 50, 100, 200, 350,
500 und 1000 mg Folsäure als Calcium-
folinat \times H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wir-
kung:

3,14 mg/ml bis 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml)
Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, gelbliche Lösung, frei von sichtbaren
Partikeln.

pH: 6,5–8,5

Osmolalität: 225–325 mosm/kg

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 Über-
dosierung bei Erwachsenen und Kindern
zu verringern oder ihnen entgegenzuwir-
ken. 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 oder in-
tramuskulär angewendet werden. Im Falle
der intravenösen Anwendung sollten wegen
des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr
als 160 mg pro Minute injiziert werden.

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

DosierungCalciumfolinat-Rescue in der Metho-
trexat-Therapie

Da das Dosierungsschema der Calciumfoli-
nat-Rescue stark von der Anwendungsart
und -methode der mittel- oder hochdosier-
ten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt
das Methotrexat-Protokoll das Dosierungs-
schema der Calciumfolinat-Rescue vor.
Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der
Anwendungsart und -methode von Calcium-
folinat auf das angewandte Mittel- oder
Hochdosismethotrexat-Protokoll zu bezie-
hen.

Die folgenden Richtlinien können zur Illus-
tration der Protokolle, die bei Erwachsenen,
Älteren und Kindern angewandt werden,
dienen:

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

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig,
wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m²
Körperoberfläche gegeben wird, und sollte
bei Dosen von 100–500 mg/m² Körper-
oberfläche 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 Toxi-
zität und der individuellen Exkretionskapa-
zität für Methotrexat ab. Als eine Regel soll-
te die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg
(6–12 mg/m²) 12–24 Stunden (spätestens
24 Stunden) nach dem Beginn der Metho-
trexat-Infusion gegeben werden. Die gleiche
Dosis wird während der folgenden 72 Stun-
den alle 6 Stunden verabreicht. Nach meh-
reren parenteralen Dosen kann auf die orale
Form übergegangen werden.

Zusätzlich zur Anwendung von Calciumfoli-
nat sind Maßnahmen, die eine prompte Aus-
scheidung von Methotrexat sicherstellen
(Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses
und Alkalisierung des Urins), integrale Be-
standteile der Calciumfolinat-Rescue.

Die Nierenfunktion sollte durch tägliche
Messungen des Serumkreatinins überwacht
werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotre-
xat-Infusion sollte der verbliebene Metho-
trexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der
verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l
ist, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen
nach der folgenden Tabelle angepasst wer-
den:

Verbliebener Methotrexat-Blut- spiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat- Anwendung:	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden ange- wandt werden sollte oder bis der Metho- trexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

In Kombination mit 5-Fluorouracil in der
zytotoxischen Therapie

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

Die folgenden Schemata wurden bei Er-
wachsenen und Älteren zur Therapie des
fortgeschrittenen oder metastasierten kolo-
rektalen Karzinoms angewendet und wer-
den als Beispiele genannt. Es liegen keine
Daten über die Anwendung dieser Kombi-
nationen bei Kindern vor.

Zweimonatiges Therapieprotokoll: Cal-
ciumfolinat mit 200 mg/m² als intravenöse

Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-FU
als Bolus mit 400 mg/m² und 22 Stunden
Infusion von 5-FU (600 mg/m²) an 2 aufei-
nanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an
den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Cal-
ciumfolinat 20 mg/m² als i. v. Bolusinjektion
oder 200–500 mg/m² als i. v. Infusion über
2 Stunden mit 500 mg/m² Fluorouracil als
i. v. Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende
der Calciumfolinat-Infusion.

Monatliches Therapieprotokoll: Calcium-
folinat in einer Dosierung von 20 mg/m² als
i. v. Bolusinjektion oder 200–500 mg/m² i. v.
Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden,
unmittelbar gefolgt von Fluorouracil in einer
Dosierung von 425 oder 370 mg/m² als i. v.
Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgen-
den Tagen.

Unter der Kombinationstherapie mit Fluor-
ouracil kann eine Modifizierung der Fluor-
ouracil-Dosen und der Behandlungsinter-
valle in Abhängigkeit vom Zustand des Pa-
tienten, des klinischen Ansprechens und der
dosislimitierenden Toxizität, wie in der Pro-
duktinformation zu Fluorouracil angegeben,
notwendig werden. Eine Reduzierung der
Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwen-
dig.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im
Ermessen des Arztes.

Antidot gegen die Folsäure-Antagonis-
ten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyri-
methaminTrimetrexat-Toxizität:

- Prävention: Calciumfolinat sollte während
einer Behandlung mit Trimetrexat und
während der 72 Stunden nach der letzten
Trimetrexat-Dosis täglich gegeben wer-
den. Calciumfolinat kann entweder intra-
venös in einer Dosierung von 20 mg/m²
über 5–10 Minuten alle 6 Stunden bis
zum Erreichen einer täglichen Gesamt-
dosis von 80 mg/m² gegeben werden
oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen
von je 20 mg/m² in gleichen Zeitabstän-
den. Die täglichen Calciumfolinat-Dosen
sollten in Abhängigkeit von der hämato-
logischen Toxizität von Trimetrexat ange-
passt werden.
- Überdosierung (möglicherweise auftretend
bei Trimetrexat-Dosen von über 90 mg/m²
ohne begleitende Calciumfolinat-Anwen-
dung): Nach dem Absetzen von Trime-
trexat: Gabe von Calciumfolinat 40 mg/
m² i. v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

- Nach dem Absetzen von Trimethoprim:
Gabe von Calciumfolinat 3–10 mg/Tag
bis zur Wiederherstellung eines norma-
len Blutbildes.

Pyrimethamin-Toxizität:

- Im Falle einer Hochdosis-Therapie mit
Pyrimethamin oder bei längerer Behand-
lung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich
Calciumfolinat mit 5–50 mg/Tag, basie-
rend auf den Ergebnissen des peripheren
Blutbildes, angewandt werden.

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels
vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Calciumfolinat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Perniziöse Anämie oder andere Anämien durch Vitamin B₁₂-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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 werden und darf nicht intrathekal angewandt 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, angewandt werden.

Eine Behandlung mit Calciumfolinat kann eine perniziöse Anämie oder andere 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/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 Diarrhoe. Wenn Calciumfolinat und 5-Fluorouracil in Kombination angewandt 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 Pa-

tienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhoe ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhoe vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhoe 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 den Nieren. 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 gemieden 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 Cal-

ciumfolinat-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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mmol/ml (3,14 mg/ml bis zu 3,20 mg/ml) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

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 auch die 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 die 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. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Calciumfolinat durchgeführt. Es gibt 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, angewandt 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.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) 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.

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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Calciumfolinat die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 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).

Beide therapeutischen Indikationen:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Urtikaria.

Psychiatrische Störungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

Neurologische Störungen

Selten: Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt 4.5).

Gastrointestinale Störungen

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

Gelegentlich: Nach der Anwendung von Calciumfolinat als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

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.

Monatliches Therapieprotokoll:

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit.

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

Sehr häufig: (schwere) muköse Toxizität.

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Diarrhoe 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: <http://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: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika, ATC-Code: V03AF03

Wirkmechanismus

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

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 Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

Schließlich kann intravenöses Calciumfolinat zur Prävention und Behandlung des Folatmangels angewandt werden, wenn diesem nicht durch die orale Anwendung von Folsäure vorgebeugt bzw. dieser nicht korri-

giert werden kann. Dies kann bei vollständiger parenteraler Ernährung und schweren Malabsorptionsstörungen der Fall sein. Es ist auch angezeigt zur Behandlung der Megaloblasten-Anämie durch Folsäuremangel, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

Metabolismus

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.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folsäure ist nicht bekannt.

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 ± 112 mg·min/l. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Konzentrationen vor als L-5-Formyl-tetrahydrofolat.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist 32–35 Minuten für die aktive L-Form und 352–485 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 80–90 % mit dem Urin (5- und 10-Formyl-tetrahydrofolat, inaktive Metaboliten), 5–8 % mit den Fäces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine präklinischen Daten, die über die Daten, die in anderen Abschnitten der Fachinformation genannt sind, hinausgehen und als relevant für die klinische Sicherheit angesehen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid-Lösung (3,8 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (36 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, 5-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 5-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

18 Monate.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendete Reste sind sofort nach erstmaligem Gebrauch zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei vorschriftsgemäßer Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt ist.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach Verdünnung auf 1,5 mg/ml in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung wurde für bis zu 24 Stunden sowohl bei Raumtemperatur (25 °C), als auch bei 2 °C–8 °C nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt ist.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach Verdünnung auf 0,2 mg/ml in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen, sofern die Lösung vor Licht geschützt ist.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C erfolgen sollten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen enthalten 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml oder 100 ml Injektions-/Infusionslösung in bernsteinfarbigen Glasdurchstechflaschen (Ph. Eur. Typ I) mit einem Chlorobutyl-Kautschukstopfen und sind versiegelt mit jeweils einem roten, gelben, violetten, weißen, braunen oder orangefarbenen flip-off Aluminiumsiegel.

Packungsgröße:

Packungen mit 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen.

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 Injektions-/Infusionslösung sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, sollte die Lösung verworfen werden. Calciumfolinat Injektions-/Infusionslösung ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Jeder nicht verwendete Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg
Tel.: +49 6172 686 8200
Fax: +49 6172 686 8239
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93327.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt