

## **Fachinformation**

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Ribofolin**<sup>®</sup> 10 mg/ml Injektionslösung

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche mit

5 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

10 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

15 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

20 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

40 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

50 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

80 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

90 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

100 ml Lösung enthält 10 mg / ml Folsäure als Calciumfolinat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Zur intramuskulären oder intravenösen Injektion.

### **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.
  - bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom,
  - als adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors.

Zusätzlich für Durchstechflasche mit 50 mg Folsäure

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

#### Hinweise

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

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Calciumfolinat darf nur intravenös oder intramuskulär 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 Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung auf eine Endkonzentration von 0,5 bis 4 mg Calciumfolinat/ml 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 Methotrexatprotokoll das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und –methode von Calciumfolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

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

Die parenterale Anwendung der Calciumfolinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionsyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt 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/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 – 12 mg/m<sup>2</sup>) 12 – 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 µmol/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 angewandt werden sollte oder bis der Methotrexat- Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/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-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 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat 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 eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung alle 4-5 Wochen.

Calciumfolinat in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung alle 4 Wochen.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie und/oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Beim wöchentlichen bzw. monatlichen Therapieprotokoll wird die Kombinationstherapie üblicherweise für 6 Zyklen angewendet.

Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen:

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.

Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors:

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Calciumfolinat 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion 1mal wöchentlich über 6 Wochen. Es werden 6 Zyklen mit 2 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen empfohlen. Unabhängig von Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen sollte die Therapie nicht länger als ein Jahr andauern.

Therapieprotokoll mit "low-dose"-Folinsäure

Calciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös als Bolus, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus für insgesamt 6 Therapiezyklen. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität:

Leukozyten <3.500 oder Thrombozyten <100.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥3.500) <u>und</u> Thrombozyten (≥100.000)
Leukozyten <2.500 oder Thrombozyten <75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥3.500) <u>und</u> Thrombozyten (≥100.000) jedoch für mindestens 3 Wochen

Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität:

Leichte bis mittelschwere Stomatitis u./o. leichte Diarrhoe (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhoe (3-6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen
Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhoe (≥7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

**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 – 10 mg/Tag bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

**Pyrimethamin-Toxizität:**

- Im Falle einer Hochdosis-Therapie 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, angewandt werden.

**Nur für Darreichungsformen mit maximal 50 mg Folsäure****Behandlung von Folsäuremangelzuständen**

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 durch Calciumfolinat und Methotrexat oder Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

**4.4 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 anti-epileptischen 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 Wechselwirkungen).

#### 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 Patienten 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.

Im Allgemeinen ist Calciumfolinat nicht mit 5-Fluorouracil kompatibel. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Mischung aus 100 ml *Ribofluor*<sup>®</sup> (50 mg/ml) und 100 ml *Ribofolin*<sup>®</sup> (10 mg/ml) mit 50 ml NaCl 0,9 % (entsprechend einer Mischung aus 5000 mg 5-Fluorouracil und 1000 mg Folsäure), unter realitätsnahen Bedingungen (Pumpe läuft kontinuierlich bei 32 °C) in einer elastomeren Pumpe über 25 Stunden physikalisch-chemisch stabil ist. Untersuchungen zu anderen Präparatekombinationen liegen nicht vor.

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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC/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 Methotrexatelimination, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die SPC/Fachinformation für Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder methotrexatinduzierten 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 Antitumor-Aktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei ZNS-Tumoren, in denen sich Calciumfolinat nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Methotrexatresistenz als Folge eines verminderten Membrantransportes 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 Methotrexatanwendung 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 Methotrexatelimination oder der Bindung an Serumalbumin interagieren), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

*Ribofolin*<sup>®</sup> enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

#### **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 antiepileptischer 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. Beachten Sie auch die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC/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 angewandt werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100, < 1/10
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)

##### Beide therapeutische Indikationen

##### Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider / anaphylaktischer Reaktionen und Urticaria.



Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Hyperammonämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Knochenmarkversagen, einschließlich tödlicher Fälle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Mucositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Todesfälle sind in Folge von Mucositis aufgetreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Monatliches Therapieprotokoll:

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr häufig: Durchfall 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, 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: Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt.,

ATC-Code: V03AF03

Calciumfolinat ist das Calciumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es ist ein aktiver Metabolit der Folsäure und ein essentielles Koenzym 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 Koenzym-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 korrigiert 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 Applikation der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit mit einer intravenösen Applikation vergleichbar. Es werden jedoch niedrigere Serumspitzenspiegel ( $C_{max}$ ) erzielt.

### 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 25mg 28,4±3,5mg\*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 SPC/Fachinformation genannt sind, hinausgehen und als relevant für die klinische Sicherheit angesehen werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Sonstige Bestandteile

Trometamol, Salzsäure, Natriumhydroxid, 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 ein Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

**5-Fluorouracil**

Im Allgemeinen ist Calciumfolinat nicht mit 5-Fluorouracil kompatibel, 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: Bildung einer trüben gelben Lösung berichtet.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach Anbruch Restmenge verwerfen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 1 bzw. 5 Durchstechflaschen zu 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 40 ml, 50 ml, 80 ml, 90 ml, 100 ml.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Volumen und die Wirkstoffmenge der sich auf dem Markt befindlichen Durchstechflaschen von *Ribofolin*<sup>®</sup> (10 mg/ml):

Durchstechflasche mit Injektionslösung	enthält Calciumfolinat	entsprechend Folinsäure
5 ml	54 mg	50 mg
10 ml	108 mg	100 mg
15 ml	162 mg	150 mg
20 ml	216 mg	200 mg
40 ml	432 mg	400 mg
50 ml	540 mg	500 mg
80 ml	864 mg	800 mg
90 ml	972 mg	900 mg
100 ml	1080 mg	1000 mg

Möglicherweise werden 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. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

Bei i.v. Anwendung sollte wegen des Calciumgehaltes eine Infusionsgeschwindigkeit von ca. 148 mg Folinsäure (160 mg Calciumfolinat)/min nicht überschritten werden.

Herstellerhinweis:

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Mischung aus 100 ml Ribofluor<sup>®</sup> (50 mg/ml) und 100 ml Ribofolin<sup>®</sup> (10 mg/ml) mit 50 ml Na Cl 0,9% (entsprechend einer Mischung aus 5000 mg Fluorouracil und 1000 mg Folinsäure), *in vitro* unter realitätsnahen Bedingungen (Pumpe läuft kontinuierlich bei 32°C) in ausgewählten Infusionspumpen, Portsystemen und unter definierten Infusionsbedingungen (Easypump<sup>®</sup> LT 270-24, Füllvolumen 250 ml, Flußgeschwindigkeit 10 ml/Stunde und Deltec Port, Baxter Infusor LV10 Füllvolumen 250 ml, Flußgeschwindigkeit 10 ml/Stunde und Baxter Theraport V Rhin 1806) über 25 Stunden physikalisch-chemisch stabil ist. Untersuchungen zu anderen Präparatekombinationen liegen nicht vor.

*Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels:*

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:

Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Str. 13  
82152 Martinsried

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7603.01.00

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

27. Oktober 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

05/2017

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig