

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calciumfolinat Kabi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 10 mg Folsäure als Calciumfolinat x H₂O.

Jede Durchstechflasche mit 5, 10, 20, 35, 50, 100 ml enthält jeweils 50, 100, 200, 350, 500 und 1000 mg Folsäure als Calciumfolinat x H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, 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 zu verringern und der Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie oder Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern 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 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 verdünnt werden. Siehe auch Abschnitte 6.3 und 6.6.

Dosierung

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 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/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 - 500 mg/m² 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/m²) 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 ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

In Kombination mit 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/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 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat 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: Calciumfolinat 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 aufeinanderfolgenden Tagen.

Unter der Kombinationstherapie mit Fluorouracil kann eine Modifizierung der Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsfreien Intervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität, wie in der Produktinformation zu Fluorouracil angegeben, notwendig sein. 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 täglich während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis gegeben werden. Calciumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m² über 5 - 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m² gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m² 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/m² ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung) Nach dem Absetzen von Trimetrexat: 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 normalen Blutbildes.

Pyrimethamin-Toxizität:

- Im Falle einer Hochdosis-Therapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Calciumfolinat mit 5 - 50 mg/Tag, basierend 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 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 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 Antiepilektikums 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 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.

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 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.

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.

Natrium

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

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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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 Erkrankungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

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.

Monatliches Therapieprotokoll:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: (schwere) muköse Toxizität.

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 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

Resorption

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 ein 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: 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% Natriumchlorid-Lösung oder 5% 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% Natriumchlorid-Lösung oder 5% 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 nach Anbruch und Verdünnung auf 0,2 mg/ml in 0,9% 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 sollte, 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 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
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

REZEPTPFLICHT/APORTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.