

# **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Calciumfolinat Sandoz 10 mg/ml - Injektions-/Infusionslösung

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

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Folsäure als Calciumfolinat-Hydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,3 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektions-/Infusionslösung

Klare, gelbliche Lösung, praktisch frei von Trübung und Fremdkörpern mit einem pH 7,0 – 8,6 und einer Osmolarität von 275 mOsmol

## **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**

#### **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 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 Hochdosis-Methotrexat-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 Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt ist. Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Calciumfolinat dürfen 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 muss bei Dosen von 100 mg/m<sup>2</sup> 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 ist die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) 12-24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der Methotrexat-Gabe zu geben. 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 muss durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion muss der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel >0,5 µmol/l ist, ist die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle anzupassen:

| Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung: | Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewandt werden soll 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 Beispiel genannt. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Calciumfolinat in Kombination mit 5-Fluorouracil bei Kindern vor:

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

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> als 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 aufeinanderfolgenden 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 ist während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich zu geben. 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 müssen 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 muss zeitgleich Calciumfolinat mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

## **Art der 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.

Im Falle der intravenösen Anwendung darf 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. Für Anweisungen zur Verdünnung des Produktes vor Anwendung siehe auch Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (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 werden und darf nicht intrathekal angewandt werden.**

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

## ***Allgemein***

Calciumfolinat darf 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 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 darf 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).

### ***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 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 darf 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-Fluorouracil 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 vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

Calciumfolinat darf nicht mit Fluorouracil in der gleichen i.v. Injektion oder Infusion gemischt werden. Siehe auch Abschnitt 6.2.

Bei Patienten, die eine kombinierte 5-Fluorouracil/Calciumfolinat-Behandlung erhalten, muss 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 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 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 soll 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 Arzneimittel einnimmt, die mit Methotrexat interagieren (z.B. Arzneimittel, die mit der Methotrexat-Elimination oder der Bindung an Serumalbumin interagieren), muss immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

#### **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung**

Dieses Arzneimittel enthält 3,3 mg (0,14 mmol) Natrium pro ml.

#### Dosierung unter 7ml (70mg):

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

#### Für maximale Einzeldosierungen von 500 mg/m<sup>2</sup>, z.B. 850 mg (bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,7m<sup>2</sup>):

Dieses Arzneimittel enthält 280,5 mg Natrium pro 85 ml, entsprechend 14% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **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 wie 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 Abschnitt 4.4, 4.5 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 darf Methotrexat nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen die möglichen Gefahren 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 für Methotrexat-, andere Folsäure-Antagonisten und 5-Fluorouracil-hältige 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Calciumfolinat Sandoz 10 mg/ml - Injektions-/Infusionslösung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

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 anaphylaktoide/anaphylaktische 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: Fieber wurde nach der Anwendung von Calciumfolinat als Injektionslösung 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: Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich tödlicher Fälle

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Mukositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Aufgrund von Mukositis sind Todesfälle aufgetreten.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Palmar-Plantare Erythrodysästhesie

### **Monatliches Therapieprotokoll:**

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

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

### **Wöchentliches Therapieprotokoll:**

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö mit einem schwereren Toxizitätsgrad und Dehydration, die zu einer stationären Behandlung im Krankenhaus bis hin zum Tod führen

### **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 Folgeerkrankungen 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 müssen die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von 5-Fluorouracil 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-Fluorouracil) genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-Fluorouracil 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 systematische Verfügbarkeit mit der der intravenösen Anwendung vergleichbar. Jedoch werden niedrigere Spitzen-Serumwerte ( $C_{max}$ ) erreicht.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folsäure ist nicht bekannt.

Die Spitzen-Serumspiegel der Muttersubstanz (D/L-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  $129 \pm 11$  mg.min/l. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Konzentrationen vor als L-5-Formyl-tetrahydrofolat.

### 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.

### 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).

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 (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Verdünnte Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)  
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 ein Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

#### **Fluorouracil**

Calciumfolinat darf generell 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 Behältnissen aus Polyvinylchlorid bei 4 °C, 23 °C oder 32 °C gelagert wurde.

Eine 1:1 Mischung von Calciumfolinat Lösung (10 mg/ml) und Fluorouracil Lösung (50 mg/ml) erwies sich als kompatibel und stabil über 48 Stunden bei max 32°C und vor Licht geschützt.

#### **Foscarnet**

Über die Bildung einer trüben gelben Lösung wurde berichtet, wenn man Foscarnet 24 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml mischt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet:  
2 Jahre

Infusionslösung nach der Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde nachgewiesen für 28 Tage bei 2°C bis 8°C nach Verdünnung mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung auf 0,2 mg/ml und 4,0 mg/ml.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde nachgewiesen für 4 Tage bei 2°C bis 8°C nach Verdünnung mit 5 % Glucose-Lösung auf 0,2 mg/ml und 28 Tage bei 2°C bis 8°C nach der Verdünnung auf 4,0 mg/ml.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Zubereitung sofort angewendet werden. Sofern nicht sofort angewendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Injektions-/Infusionslösung ist verpackt in Durchstechflaschen aus Braunglas (Glasart I) mit grauem Stopfen aus Brombutylkautschuk und Aluminium „flipp-off“ Versiegelung.

Packungsgrößen:

- 1, 5, 10 Durchstechflaschen zu 3ml
- 1, 5, 10 Durchstechflaschen zu 5ml
- 1 Durchstechflasche zu 10ml
- 1 Durchstechflasche zu 20ml
- 1 Durchstechflasche zu 35ml
- 1 Durchstechflasche zu 50ml
- 1 Durchstechflasche zu 100ml

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 muss Calciumfolinat visuell geprüft werden. Die Lösung zur Injektion oder Infusion muss eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, muss die Lösung verworfen werden.

Verdünnung:

Abhängig von der erforderlichen Dosis für den Patienten in mg, wird die entsprechende Menge der Injektions-/Infusionslösung, die 10mg/ml Calciumfolinat enthält, unter aseptischen Bedingungen von der Durchstechflasche/den Durchstechflaschen aufgezogen und dann mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt.

Das Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist nach der ersten Anwendung zu verwerfen.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 137307

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.02.2017

Datum der Zulassungserneuerung: 02.11.2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig