

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Folinsäure Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat entsprechend 10 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 50 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 100 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 200 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 30 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 300 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 500 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 100 ml Lösung enthält Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 1 000 mg Folinsäure.

Jeder 1 mg Folinsäure entspricht 1,08 mg Calciumfolinat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 3,15 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).

Klare, farblose oder gelbliche Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert liegt zwischen 6,5 und 8,5.

Die Osmolalität beträgt 260-310 mOsmol/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 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 Dosierung 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 für die Dosierung und Art der Anwendung von Calciumfolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosis-Methotrexat-Protokoll zu beziehen.

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

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

Achtundvierzig (48) Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion sollte der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 Mikromol/l ist, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewendet werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 Mikromol/l:
≥ 0,5 Mikromol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 Mikromol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 Mikromol/l	200 mg/m ²

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/m² als i.v. Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil (600 mg/m²) an 2 aufeinander folgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat 20 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m² als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m² 5-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 bis 500 mg/m² i.v.-Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion während 5 aufeinander folgenden Tagen.

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

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

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

Trimetrexat-Toxizität:

- Prävention: Calciumfolinat sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Calciumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m² für 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m² gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich vier 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 Hochdosistherapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Calciumfolinat mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbilds, angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Im Falle der intravenösen Anwendung darf wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

Zur intravenösen Infusion kann Folsäure Kalceks vor Gebrauch verdünnt werden. Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 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 durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformationen von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Calciumfolinat darf nur als intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben und darf nicht intrathekal angewendet werden. Nach der intrathekalen Gabe von Calciumfolinat nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.

Allgemein

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewendet werden.

Eine Behandlung mit Calciumfolinat kann eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin-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 Calciumfolinat 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 Abschnitt 4.5).

Calciumfolinat/5-Fluorouracil

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

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

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von 5-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 vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

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

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

Calciumfolinat/Methotrexat

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

Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat, wie die Nephrotoxizität als Folge von Methotrexat und/oder der Ausfällung von Metaboliten in der Niere. Bei Patienten mit einer verzögerten frühen Methotrexat-Elimination besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die Fachinformation für Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder Methotrexat-induzierten Niereninsuffizienz ist möglicherweise mit einer verzögerten Exkretion von Methotrexat verbunden und kann höhere Dosen oder eine länger dauernde Anwendung von Calciumfolinat notwendig machen.

Zu hohe Calciumfolinat-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumoraktivität von Methotrexat herabsetzen können, 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 Calciumfolinat-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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3,15 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,16 % 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, andere Antibiotika mit Antifolateffekt, Methotrexat) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten reduziert oder vollständig aufgehoben sein.

Calciumfolinat kann die Effekte antiepileptischer Arzneimittel: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimide 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 Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil hat gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Toxizität von 5-Fluorouracil verstärkt wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine Hinweise, dass Calciumfolinat schädliche Wirkungen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft gegeben wird. Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen wird, angewendet werden. Sollte trotz Schwangerschaft eine Behandlung mit Methotrexat oder anderen Folsäure-Antagonisten erfolgen, gibt es hinsichtlich der Anwendung von Calciumfolinat zur Verringerung der Toxizität oder um den Effekten entgegenzuwirken, keine Beschränkungen.

Die Anwendung von 5-Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Fachinformation für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Calciumfolinat in die menschliche Muttermilch übergeht. Calciumfolinat kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

Fertilität

Calciumfolinat ist ein Zwischenprodukt im Folsäure-Metabolismus und kommt natürlich im Körper vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Calciumfolinat an Tieren durchgeführt.

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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Calciumfolinat die Fähigkeit, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind gemäß MedDRA wie folgt definiert: 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 ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Alle 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 Abschnitt 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Bei Patienten, die Folsäure in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhielten, die bekanntermaßen mit diesen Erkrankungen verbunden sind; einige Fälle davon tödlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Folsäure zum Auftreten von SJS/TEN beigetragen hat.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber

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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich Todesfälle

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperammonämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Palmar-plantare Erythrodyssästhesie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Monatliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

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

Wöchentliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten, die deutlich mehr Calciumfolinat als die empfohlene Dosis erhalten haben, wurden keine Folgeerscheinungen gemeldet. 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-Fluorouracil befolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel zur antineoplastischen Behandlung
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-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 der Thymidilat-Synthase durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-Fluorouracil/Thymidilat-Synthase-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 Megaloblastenanämie durch Folsäuremangel, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit der oralen 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-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.

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). Die Ausscheidung erfolgt zu 80-90 % mit dem Urin (5- und 10-Formyl-tetrahydrofolat, inaktive Metaboliten) und zu 5-8 % mit den Fäces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zu Genotoxizität, Karzinogenität, Fertilität und prä-/postnataler Entwicklung wurden mit Calciumfolinat nicht durchgeführt.

Studien zur embryo-fetalen Reproduktionstoxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Ratten wurde eine Dosis von bis zu 1 800 mg/m² verabreicht, was dem 9-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht, und Kaninchen wurde eine Dosis von bis zu 3 600 mg/m² verabreicht, was dem 18-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht. Bei Ratten wurde keine embryo-fetale Toxizität festgestellt. Bei der maximalen Dosis bei Kaninchen gab es eine Erhöhung der embryonalen Resorptionsrate, und es gab keine anderen nachteiligen Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung. In Dosisgruppen mit dem 6-fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis wurden keine Resorptionen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-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

- 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.
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml mit Calciumfolinat 10 mg/0,5 ml, sofortige Ausfällung, wenn die Arzneimittel unmittelbar nacheinander in einen Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

Fluorouracil

Calciumfolinat darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung, 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.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche: sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 4 Tage bei 25 °C (vor Licht geschützt) und bei 2 bis 8 °C nachgewiesen bei Verdünnung mit Natriumchlorid 9 ml/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die verdünnte Lösung sofort anzuwenden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nach Verdünnung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml oder 100 ml Lösung, abgefüllt in Durchstechflaschen aus Klarglas, die mit Brombutylgummistopfen verschlossen und mit Flip-off-Verschlüssen aus Aluminium versiegelt sind. Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen:

- 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 5 ml
- 1 oder 10 Durchstechflaschen mit 10 ml
- 1 oder 10 Durchstechflaschen mit 20 ml
- 1 oder 10 Durchstechflaschen mit 30 ml
- 1 oder 10 Durchstechflaschen mit 50 ml
- 1 oder 10 Durchstechflaschen mit 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu überprüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn es sichtbare Anzeichen einer Qualitätsverschlechterung (z. B. Partikel) gibt. Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Verdünnung für intravenöse Infusion

Zur Verabreichung der Dosis für einen bestimmten Patienten wird die entsprechende Menge Folsäure Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen von der Durchstechflasche aufgezogen und dann mit einer der unten genannten kompatiblen Lösungen verdünnt.

Aufbewahrungsbedingungen und Haltbarkeitsdauer nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

Zur intravenösen Infusion, kann verdünnt werden mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung;
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertreiber:

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012357.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18 Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig