

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STRÄRKE
DER ARZNEIMITTEL, DERART DER ANWENDUNG, DER INHALER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Behältnis</u>	<u>Inhalt/Konzentration</u>	<u>Packungsgröße</u>
Österreich	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	3 mg/ml	10
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 25
Belgien	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin Calcium	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	3 mg/ml	6
		Ledervorin Calcium	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 10

	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1
Deutschland	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	30 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf 30 mg lasche	1, 5, 10
	Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
	Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 3, 5, 10
Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	500 mg/50 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Leucovorin	900 mg/90 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10

	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1, 5, 10
Griechenland	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou 1 25th Martiou Str. 164 52 Athens Greece	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1
	Leucovorin/Led erle	200 mg/20 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1
	Leucovorin/Led erle	30 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 30 mg lasche	1
Irland	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS United Kingdom	350 mg/35 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 10 mg/ml lasche	1
	Lederfolin	350 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 350 mg lasche	1
	Lederfolin	15 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 15 mg lasche	1
	Lederfolin	30 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Durchstechf 30 mg lasche	1
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m.</i>	Ampulle 3 mg/ml	10
Luxemburg	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, Calcium	3 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v. oder i.m.</i>	Ampulle 3 mg/ml	6

1348 Louvain la
Neuve
Belgium

Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	10 mg/ml	1, 10
Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1, 10
Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1

Portugal

Teofarma s.r.l.
Head Office : via
F.lli Cervi 8
I-27010 Valle
Salimbene (PV)
Italy

Lederfoline	5 mg/2 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Ampulle	2.5 mg/ml	1
Lederfoline	50 mg/5 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Lederfoline	100 mg/10 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Lederfoline	200 mg/20 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Lederfoline	300 mg/30 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Lederfoline	350 mg/35 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1
Lederfoline	500 mg/50 ml	Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Durchstechf lasche	10 mg/ml	1

Spanien	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spain	Lederfolin	50 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v.</i> oder <i>i.m.</i>	Pulver: Durchstechf lasche Wasser für Injektionsz wecke: Ampulle	1
		Lederfolin	350 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v.</i>	Durchstechf lasche	1
		Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Injektionslösung	<i>i.m.</i>	Ampulle	3 mg/1 ml
Vereinigtes Königreich	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom	Lederfolin	350 mg/35 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m</i>	Durchstechf lasche	1
		Lederfolin	350 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m</i>	Durchstechf lasche	1
		Calcium Leucovorin	15 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m</i>	Durchstechf lasche	1
		Calcium Leucovorin	30 mg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	<i>i.v., i.m</i>	Durchstechf lasche	1
		Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektionslösung	<i>i.v., i.m</i>	Ampulle	3 mg/ml

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR LEDERFOLAT (und damit verbundene Bezeichnungen - siehe Anhang I)

Calciumfolinat ist das Kalziumsalz von 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es handelt sich um einen aktiven Metaboliten von Folsäure und ein essentielles Coenzym für die Nukleinsäuresynthese bei einigen zytotoxischen Therapien. Das Produkt ist 50 Jahre alt und wird hauptsächlich unter Überwachung durch onkologische Ärzte verwendet.

Frankreich beantragte bei der EMEA ein Verfahren für Lederfolat und damit verbundene Bezeichnungen aufgrund von Abweichungen bei den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die Abschnitte „Anwendungsgebiete“, „Dosierung“ und „Gegenanzeigen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Ausgehend von der Begründung für dieses Verfahren hat der CPMP die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels geprüft, insbesondere im Hinblick auf die Anwendungsgebiete, die Dosierung und die Gegenanzeigen.

Es wurden folgende Qualitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte untersucht:

- Qualitätsaspekte

Es wurden keine nennenswerten Qualitätsaspekte gefunden und die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden harmonisiert, mit Ausnahme der Abschnitte, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf nationaler Ebene eingefügt werden müssen.

- Wirksamkeitsaspekte

Die Verwendung von Calciumfolinat zusammen mit einer Methotrexattherapie und in Kombination mit 5-FU (insbesondere bei kolorektalem Karzinom) hat sich bewährt, auch wenn verschiedene Dosierungen bestehen, insbesondere für letztere Kombination. Calciumfolinat ist außerdem als Antidot bei der Behandlung mit den Folsäureantagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin anerkannt. Schließlich kann Calciumfolinat intravenös zur Prophylaxe und Behandlung von Folatmangel verabreicht werden, wenn dieser durch orale Verabreichung von Folsäure nicht verhindert bzw. behoben werden kann.

- Sicherheitsaspekte

Die Gegenanzeigen bei perniziöser Anämie oder sonstigen, durch Vitamin-B12-Mangel bedingten Anämien wurden anerkannt. Der Abschnitt zu Schwangerschaft und Stillzeit wurde überarbeitet, da die Empfehlung hauptsächlich von der gleichzeitigen Verwendung mit der zytotoxischen Therapie abhängt. Es fanden sich keine weiteren speziellen diskussionswürdigen Sicherheitsaspekte, jedoch wurde der Wortlaut der Abschnitte zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen geklärt und mit den SPC-Leitlinien in Einklang gebracht.

Überlegungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Mit der klinischen Anwendung und Sicherheit von Calciumfolinat liegt eine 50-jährige Erfahrung vor. Auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss gelangte der CPMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Calciumfolinat (Injektionslösung und Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) für die anerkannten und harmonisierten Anwendungsgebiete positiv ist.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet,

empfahl der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III für Lederfolat und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten ist.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**ANMERKUNG: DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE
ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES
WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER
AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN.**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{(Handels)Name des Arzneimittels <Stärke> <Darreichungsform>}

(Siehe Anlage 1 – national zu implementieren)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Jede Durchstechflasche mit <X ml> Lösung enthält <Y mg/ml> Folsäure, als Calciumfolinat>
<Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält <X mg> Folsäure, als Calciumfolinat. Nach Rekonstitution beträgt die Konzentration <Y mg/ml>

(Siehe Anlage 1 – national zu implementieren)

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

<Lösung zur Injektion>

<Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Injektion>

(Siehe Anlage 1 – national zu implementieren)

4. KLINISCHE ANGABEN

(Die Abschnitte, die mit [...] gekennzeichnet sind, sind für die Stärken 3 mg/1 ml und 5 mg/2 ml nicht anwendbar)

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, 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 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/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 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 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie:

Verschiedene Therapieprotokoll 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 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 von 425 oder 370 mg/m² 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 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 über 5 bis 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 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- *Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Calciumfolinat oder einem der anderen der 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 der 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.

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 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.

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 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

[Beide therapeutische Indikationen:]

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten (< 0,01 %): allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria

Psychiatrische Störungen:

Selten (0,01 – 0,1 %): Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen

Gastrointestinale Störungen:

Selten (0,01 – 0,1 %): gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen

Neurologische Störungen:

Selten (0,01 – 0,1 %): Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen ...)

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle:

Gelegentlich (0,1 – 1 %): Nach der Anwendung von Calciumfolinat als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

[Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil]

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten

Monatliches Therapieprotokoll:

Gastrointestinale Störungen:

Sehr häufig (> 10 %): Erbrechen und Übelkeit

Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle:

Sehr häufig (> 10 %): (schwere) muköse Toxizität

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Gastrointestinale Störungen:

Sehr häufig (> 10 %): Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.]

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 den selben 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 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 25mg $28,4 \pm 3,5$ 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 SPC/Fachinformation genannt sind, hinausgehen und als relevant für die klinische Sicherheit angesehen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

(National einzusetzen)

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 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 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

(National einzusetzen)

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei 2°C – 8°C lagern (im Kühlschrank).

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

(National einzusetzen)

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

(Siehe Anlage 1 – national zu implementieren)

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

(Siehe Anlage 1 – national zu implementieren)

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION