

FACHINFORMATION / ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Folinsäure Vitane 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Folinsäure (entsprechend 10,8 mg Calciumfolinat).

Jede Durchstechflasche mit

5 ml Lösung enthält 50 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 54 mg Calciumfolinat)

10 ml Lösung enthält 100 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 108 mg Calciumfolinat)

20 ml Lösung enthält 200 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 216 mg Calciumfolinat)

35 ml Lösung enthält 350 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 378 mg Calciumfolinat)

50 ml Lösung enthält 500 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 540 mg Calciumfolinat)

100 ml Lösung enthält 1.000 mg Folinsäure als Calciumfolinat (entsprechend 1.080 mg Calciumfolinat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Folinsäure Vitane ist eine klare, gelbliche Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Folinsäure 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

Folinsäure darf nur intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet werden. Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehalts der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

Zur intravenösen Infusion kann Folinsäure vor Gebrauch mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung oder Glucose 50 mg/ml (5%) 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 Methotrexat-Protokoll das

Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Folinsäure 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 Folinsäure sollten Dosierungen von über 25 bis 50 mg parenteral verabreicht werden.

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m^2 Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m^2 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 Folinsäure 15 mg ($6 \text{ bis } 12 \text{ mg/m}^2$) $12 \text{ bis } 24 \text{ Stunden}$ (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 Folinsäure 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 $> 0,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ist, sollten die Folinsäure-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Folinsäure, die zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewendet werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als $0,05 \text{ } \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$	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: Folinsäure mit 200 mg/m^2 als intravenöse Infusion über 2 Stunden , gefolgt von 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m^2 und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil (600 mg/m^2) an 2 aufeinander folgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2 .

Wöchentliches Therapieprotokoll: Folinsäure 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 Folinsäure-Infusion .

Monatliche Therapieprotokolle: Folinsäure 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 mg/m² 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 Folinsäure-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: Folinsäure sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Folinsäure 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 Folinsäure-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 Folinsäure-Anwendung): Nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Folinsäure 40 mg/m² i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

- Nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Folinsäure 3 bis 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 Folinsäure mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Perniziöse Anämie oder andere megaloblastische Anämien durch Vitamin-B₁₂-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Folinsäure und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Allgemein

Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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).

Folinsäure / 5-Fluorouracil

Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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-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.

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

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

Folinsäure / Methotrexat

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

Folinsäure 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 Folsäure notwendig machen.

Zu hohe Folsäure-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumoraktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei ZNS-Tumoren, in denen sich Folsäure nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransportes 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 Folsäure 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.

Folsäure Vitane enthält Natrium

Eine Durchstechflasche mit 50 mg Folsäure in 5 ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium“.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 31,5 mg Natrium pro 10 ml Injektionslösung, entsprechend 1,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 63 mg Natrium pro 20 ml Injektionslösung, entsprechend 3,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 110,2 mg Natrium pro 35 ml Injektionslösung, entsprechend 5,1% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 157,4 mg Natrium pro 50 ml Injektionslösung, entsprechend 7,9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 314,8 mg Natrium pro 100 ml Injektionslösung, entsprechend 15,7% 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 Folsäure in Verbindung mit einem Folsäure-Antagonisten (z.B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten reduziert oder vollständig aufgehoben sein.

Folsäure 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 Folsäure 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. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Folsäure 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, angewendet werden. Sollte trotz Schwangerschaft oder Stillzeit eine Behandlung mit Methotrexat oder anderen Folsäure-Antagonisten erfolgen, gibt es hinsichtlich der Anwendung von Folsäure 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 Folsäure 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 Folsäure in die Muttermilch übergeht. Folsäure kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

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

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Folsäure einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folsäure

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des			allergische	

Immunsystems			Reaktionen (einschließlich anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktionen) und Urticaria	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen		
Erkrankungen des Nervensystems		Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe Abschnitt 4.5)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nach der Anwendung von Folinsäure als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.			

* Bei Patienten, die Folinsäure in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhielten, die bekanntermaßen mit diesen Erkrankungen verbunden sind; einige Fälle davon tödlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Folinsäure zum Auftreten von SJS/ TEN beigetragen hat.

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. Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kombination mit 5-Fluorouracil:

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich Todesfälle		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperammonämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Palmar-Plantar-Erythrodysesthesie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Mukositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Aufgrund der Mukositis sind Todesfälle aufgetreten.		

Aufgrund der gastrointestinalen Toxizität (hauptsächlich Mukositis und Diarrhö) und Myelosuppression sind Todesfälle aufgetreten. Bei Patienten mit Diarrhö kann eine rasche, zum Tod führende klinische Verschlechterung auftreten.

Monatliches Therapieprotokoll:

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen und Übelkeit, Diarrhoe

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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

Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Folsäure erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Folsäure den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten aufheben.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Folsäure sollten 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 essenzielles Coenzym der Nukleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie.

Pharmakodynamische Wirkungen

Folsäure wird häufig angewendet, um die Toxizität von Folat-Antagonisten wie Methotrexat herabzusetzen und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Folsäure 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.

Folinsäure 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 Folinsäure verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folat-Pools, was den 5-Fluorouracil /TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

Schließlich kann intravenöse Folinsäure zur Prävention und Behandlung des Folat-Mangels angewendet werden, wenn diesem nicht durch die orale Anwendung von Folsäure vorgebeugt bzw. dieser nicht korrigiert werden kann. Dies kann bei vollständiger parenteraler Ernährung und schweren Malabsorptionsstörungen der Fall sein. Es ist auch angezeigt zur Behandlung der Megaloblasten-Anämie durch Folsäuremangel, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit der intravenösen Anwendung vergleichbar. Jedoch werden niedrigere Spitzen-Serumwerte ($C_{\max}$) erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folinsäure ist nicht bekannt.

Biotransformation

Folinsäure ist ein Racemat, in dem die L-Form (L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, L-5-formyl-THF) das aktive Enantiomer ist.

Das metabolische Hauptprodukt der Folinsäure ist 5-Methyl-tetrahydrofolsäure (5-Methyl-THF), die vorwiegend in der Leber und der intestinalen Mukosa produziert wird.

Die Spitzen-Serumspiegel der Muttersubstanz (D/L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, Folinsäure) 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 $28,4 \pm 3,5 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$ und $129 \pm 112 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Konzentrationen vor als L-5-Formyl-tetrahydrofolat.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist 32 bis 35 Minuten für die aktive L-Form und 352 bis 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 bis 90 % mit dem Urin (5- und 10-Formyl-tetrahydrofolat, inaktive Metaboliten), 5 bis 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

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Folinsäure und den injizierbaren Formen von Droperidol, 5-Fluorouracil, Foscarnet und Methotrexat wurde berichtet.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml mit Folinsäure 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 Folinsäure 10 mg/0,5 ml: Sofortige Ausfällung, wenn die Arzneimittel unmittelbar nacheinander in ein Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

5-Fluorouracil

Folinsäure darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit Folinsäure 20 mg/ml, mit oder ohne Glucose 50 mg/ml (5%) Lösung 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 Folinsäure 20 mg/ml: Es wurde über die Bildung einer trüben gelben Lösung berichtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis:
30 Monate.

Nach Anbruch:
Nach Anbruch Rest verwerfen.

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 Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Braunglas (Glasart I). Stopfen (Brombutylkautschuk) mit Aluminium „flipp-off“ Versiegelung für 5, 10, 20, 35, 50 bzw. 100 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 10 ml
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 20 ml
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 35 ml
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 100 ml

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 10 ml
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 20 ml
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 35 ml
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 50 ml
Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 100 ml

Eine Packung unverkäufliches Muster mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte Folinsäure Vitane 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. Folinsäure Lösung zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vitane Pharma GmbH
Pfaffenrieder Straße 7
82515 Wolfratshausen
Deutschland
Tel.: +49 (0) 8171 6399 110
Fax: +49 (0) 8171 6399 199
E-Mail: info@vitaneprima.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

91800.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 15. September 2014 / Datum der Verlängerung: 25. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

13.03.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig