

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lederfolat®

6,35 mg, Tablette

Wirkstoff: Calciumfolinat 5 H₂O

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Lederfolat® enthält 6,35 mg Calciumfolinat 5 H₂O entsprechend 5 mg Folsäure.

Sonstige Bestandteile:

Lederfolat® enthält Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

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 zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken. In der zytotoxischen Therapie ist dieses Vorgehen allgemein bekannt als "Calciumfolinat-Rescue"
- zur Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese bei Erwachsenen und Kindern (4 - 18 Jahre), die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind.

Hinweise

- Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin-B₁₂-Mangel differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
- Im Gegensatz zu dem erstgenannten Anwendungsgebiet ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Calciumfolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie:

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Calciumfolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen angewandt werden, dienen:

Patienten mit Malabsorptionssyndromen (z.B. bei Erbrechen) oder anderen gastrointestinalen Störungen müssen von einem oralen Calciumfolinat-Rescue ausgeschlossen werden. 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 als i.v. oder i.m. Injektion 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

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 oral gegeben werden, aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m² alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m². Die täglichen Calciumfolinat-Dosen sollten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.

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.

Behandlung von Folsäuremangelzuständen:

Erwachsene: 5 mg (bis maximal 15 mg) Folinsäure täglich
Kinder 4 - 11 Jahre: 250 µg Folinsäure/kg KG einmal täglich
Kinder 12 - 18 Jahre: 5 mg (bis maximal 15 mg) Folinsäure täglich

1 Tablette Lederfolat[®] entspricht 5 mg Folinsäure.

4.3 Gegenanzeigen

Lederfolat[®] darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Calciumfolinat oder einem der sonstigen Bestandteile.
- perniziöser Anämie oder anderen Vitamin B₁₂-Mangelzuständen.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat siehe Abschnitt 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit" und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC, Fachinformation) von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat 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 Vitamin B₁₂-Mangelzustände 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 Calciumfolinat und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Kinder

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Lederfolat® in Kombination mit Methotrexat liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Kombination wird daher nicht empfohlen.

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 Methotrexat-Elimination, 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 methotrexat-induzierten Niereninsuffizienz ist möglicherweise mit einer verzögerten Exkretion von Methotrexat verbunden und kann die Notwendigkeit höherer Dosen oder einer länger dauernden Anwendung von Calciumfolinat notwendig machen.

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

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransportes legt auch eine Resistenz gegen die Folsäure-Rescue nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Eine versehentliche Überdosierung eines Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lederfolat® nicht einnehmen.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäuresupplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Während einer Schwangerschaft sollte eine medizinische Beratung über das mit einer Methotrexat-Behandlung verbundene Risiko - hierfür liegen Hinweise auf ein teratogenes Risiko beim Menschen vor - von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen und die Behandlung nur begonnen werden, wenn der Nutzen das Risiko für den Fetus aufwiegt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn einer Methotrexat-Behandlung eine bestehende Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Da Frauen während und mindestens 3 Monate nach einer Behandlung mit Methotrexat nicht schwanger werden dürfen, sollte eine wirksame Empfängnisverhütung praktiziert werden.

Da Methotrexat erbgutschädigend wirken kann, müssen Männer und Frauen während und nach der Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Bei einem Kinderwunsch wird empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Beachten Sie auch die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten 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.

Während einer Methotrexat-Behandlung darf nicht gestillt werden, da Methotrexat in die Muttermilch übergeht. Bei Anwendung von Calciumfolinat im Zusammenhang mit einer Methotrexat-Behandlung muss daher abgestillt werden.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten:	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	

Psychiatrische Störungen:

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Gastrointestinale Störungen):

Selten: gastrointestinale Störungen bei sehr hohen Dosierungen.

Bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluorouracil können hohe Folsäure-dosen zu z. B. schweren Durchfällen führen (vgl. Abschnitt 4.5).

Neurologische Störungen:

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

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock.

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, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

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.

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.

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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist 32 - 35 Minuten für die aktive L-Form und 352 - 485 Minuten für die inaktive D-Form. (terminale Halbwertszeit der Muttersubstanz ca. 2 Stunden)

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 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Maisquellstärke, Magnesiumstearat,

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 50 Tabletten (N2) und 100 Tabletten (N3).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

5690.00.02

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.10.1999 / 25.02.2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig