



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Calciumfolinat HEXAL® Kapseln  
15 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Hartkapsel enthält 15 mg Folsäure als Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O (19,06 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel enthält 23 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapseln

Aussehen: weißes Oberteil und grünes Unterteil

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Prävention von Intoxikationserscheinungen (mittel-)hoch dosierter Methotrexat-Therapie oder bei anhaltend hohen Methotrexat-Serumspiegeln (auch bei niedrig dosierten Methotrexat-Therapien)

Hinweis

Mit anhaltend hohen Methotrexat-Serumspiegeln ist insbesondere bei Pleuraergüssen, Aszites, Niereninsuffizienz sowie bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr während einer Methotrexat-Therapie zu rechnen.

- Behandlung von Intoxikationserscheinungen einer Methotrexat-Therapie, die auf Tetrahydrofolsäure-Mangel zurückgeführt werden können
- Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind

Hinweise

- Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
- Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Anwendungsgebieten ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Die prophylaktische Anwendung bei vorheriger Methotrexat-Applikation in der Onkologie ist Ärzten vorbehalten, die über ausreichende Erfahrungen in der hoch dosierten Methotrexat-Therapie verfügen.

Calciumfolinat-Rescue nach Methotrexat (MTX)-Therapie

MTX-Serumspiegel 24-30 Std.	Calciumfolinat-Dosis	Dauer
< 1,5 x 10 <sup>-6</sup> mol/l bis 1 x 10 <sup>-8</sup> mol/l	10-15 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 6 Std.	48 Std.
1,5 x 10 <sup>-6</sup> mol/l bis 5 x 10 <sup>-6</sup> mol/l	30 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 6 Std.	bis Plasmaspiegel < 5 x 10 <sup>-8</sup> mol/l
> 5 x 10 <sup>-6</sup> mol/l	60-100 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 6 Std.	bis Plasmaspiegel < 5 x 10 <sup>-8</sup> mol/l

Prävention von Intoxikationserscheinungen einer Methotrexat-Therapie (Calciumfolinat-Rescue)

Ab einer Methotrexat-Dosis von etwa 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) muss dieser Behandlung die Gabe von Calciumfolinat folgen. Für die Dosierung und Anwendungsart von Calciumfolinat als Antidot in der hoch dosierten Methotrexat-Stoßtherapie gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, sodass folgende Dosierungsempfehlung exemplarisch gegeben wird:

Siehe Tabelle

Die Applikation von Calciumfolinat kann i.m., p.o. oder i.v. erfolgen. Patienten mit Resorptionsstörungen (z. B. bei Erbrechen) müssen jedoch von einem oralen Calciumfolinat-Rescue ausgeschlossen werden. Die Absorption von oral appliziertem Calciumfolinat unterliegt einem Sättigungsmechanismus. Bei oraler Applikation von Calciumfolinat-Dosen über 40 mg ist die Bioverfügbarkeit vermindert.

Beginn des Rescues

Spätestens 18-30 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion

Ende des Rescues

Frühestens 72 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion. Bei Beendigung des Rescues sollte der Methotrexat-Serumspiegel unter 10<sup>-7</sup> mol/l, besser unter 10<sup>-8</sup> mol/l liegen.

Ein „Over-Rescue“ kann zur Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Methotrexat führen, bei unzureichendem Rescue ist bei der hoch dosierten Methotrexat-Stoßtherapie mit erheblichen toxischen Nebenwirkungen zu rechnen (siehe Fachinformation Methotrexat-haltiger Arzneimittel).

Behandlung der Intoxikationserscheinungen einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie (Einzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> KOF), die auf Tetrahydrofolsäure-Mangel zurückgeführt werden können

Sofort eine 6-12 mg Folsäure entsprechende Menge Calciumfolinat i.v. oder i.m. geben. Danach mehrfach (mindestens 4 x) die gleiche Dosis in 3- bis 6-stündigen Abständen applizieren.

Zum intensivierten Calciumfolinat-Rescue bei verzögerter Methotrexat-Ausscheidung unter mittelhoch oder hoch dosierter Methotrexat-Therapie wird auf die spezielle Fachliteratur verwiesen.

Hinweis

Sollte die Intoxikation durch eine erheblich verzögerte Elimination verursacht sein (z. B. [akute] Niereninsuffizienz), kann eine Hämodialyse/Hämoperfusion in Erwägung gezogen werden.

Behandlung von Folsäuremangelzuständen  
5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich

**Art und Dauer der Anwendung**

Zur peroralen Anwendung.

Angaben zur Dauer der Anwendung sind unter „Dosierung“ (siehe oben) beschrieben.

Zu beachten: Die prophylaktische Gabe von Calciumfolinat in der Methotrexat-Therapie setzt die Möglichkeit der Bestimmung des Methotrexat-Serumspiegels voraus.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Calciumfolinat ist zur Behandlung perniciöser Anämien und anderer durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel bedingter Anämien nicht geeignet. Hämatologische Remissionen können zwar eintreten, die neurologischen Manifestationen bleiben jedoch progredient.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Therapie mit einem Folsäureantagonisten und Calciumfolinat ist nicht zu empfehlen, da die Wirksamkeit des Folsäureantagonisten entweder



herabgesetzt oder vollständig aufgehoben werden kann.

Nach Anwendung von Methotrexat kann eine Überdosierung von Calciumfolinat zu Wirksamkeitsverlusten der Methotrexat-Therapie führen („Over-Rescue“).

Mittels einer Verstärkung der Hemmung der Thymidylat-Synthase kann die gleichzeitige Gabe von Calciumfolinat und Fluorouracil zu einer Wirkungsverstärkung von Fluorouracil führen.

Die Wirkung von Phenytoin, Primidon und Phenobarbital kann bei epileptischen Anfällen vermindert sein.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es besteht keine Einschränkung zur Anwendung bei Schwangeren oder Stillenden für die unter „Anwendungsgebiete“ aufgeführten Folsäuremangelzustände oder Intoxikationserscheinungen. Sollte trotz Schwangerschaft bei entsprechend enger Indikationsstellung eine Methotrexat-Behandlung erfolgen, obwohl diese Behandlung bei Schwangerschaft kontraindiziert ist (vgl. Fachinformation „Methotrexat“), so besteht keine Einschränkung für die Verwendung von Calciumfolinat zur Behandlung der Methotrexat-Intoxikation („Methotrexat-Rescue“).

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

Calciumfolinat HEXAL hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Im Einzelfall können allergische Reaktionen auftreten.

Bei hohen Dosen können gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregungszustände und Depressionen auftreten.

In seltenen Fällen ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) wurde über eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern berichtet.

Bei hohen Dosen von Calciumfolinat-Therapien wurde über Krampfanfälle auch bei Nicht-Epileptikern berichtet.

**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 Überdosierungen sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt  
ATC-Code: V03AF03

Folinsäure ist das Formylderivat bzw. die aktive Form der Folsäure. Sie ist an unterschiedlichen metabolischen Prozessen beteiligt, zu denen die Purinsynthese, die Pyrimidin-Nucleotidsynthese und der Aminosäurestoffwechsel gehören.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Nach intramuskulärer Applikation der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit der intravenösen Anwendung vergleichbar. Es werden jedoch niedrigere Spitzen-Serumwerte ( $C_{max}$ ) erzielt.

**Verteilung**

Das Verteilungsvolumen von Folinsäure ist nicht bekannt. Serumspitzenpiegel der Muttersubstanz (D/L-5-Formyltetrahydrofolsäure, Folinsäure) werden bei i.v. Applikation nach 10 Minuten erreicht.

**Biotransformation**

Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird in der Leber rasch zu 5-Methyltetrahydrofolsäure metabolisiert. Diese Umwandlung ist vermutlich nicht an die Anwesenheit der Dihydrofolatreduktase gebunden und erfolgt nach oraler Applikation rascher und vollständiger als nach parenteraler.

**Elimination**

Die inaktive isomere Form D-5-Formyltetrahydrofolsäure wird nahezu vollständig unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird z. T. unverändert über die Nieren ausgeschieden, jedoch überwiegend zu Folsäure metabolisiert.

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Ergebnisse aus präklinischen Versuchen zeigen keine Risiken auf, die nicht aus dem klinischen Erfahrungsmaterial bekannt sind.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Croscarmellose-Natrium
- Gelatine
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)
- Indigocarmin (E 132)
- Titandioxid (E 171)
- Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Bliesterpackungen: PVC-PVDC (farblos, transparent)/Aluminium

Originalpackungen mit 10, 30, 50, 90 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

37140.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. November 1997  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juni 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig