

# Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten

**teva**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten*

Wirkstoff: Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 19,1 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O (entsprechend 15 mg Folsäure).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### 1. Calciumfolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie

a) Prävention von Intoxikationserscheinungen einer (mittel-)hochdosierten Methotrexattherapie oder bei anhaltend hohen Methotrexatserumspiegeln (auch bei niedrig dosierten Methotrexattherapien).

#### Hinweis:

Mit anhaltend hohen Methotrexatserumspiegeln ist insbesondere bei Pleuraergüssen, Aszites, Niereninsuffizienz sowie bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr während einer Methotrexattherapie zu rechnen.

b) Behandlung von Intoxikationserscheinungen einer Methotrexattherapie, die auf Tetrahydrofolsäuremangel zurückgeführt werden können.

#### 2. Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind.

#### Hinweise:

a. Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

b. Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Anwendungsgebieten ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

#### 3. In Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### **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, Älteren und Kindern angewandt werden, dienen:

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

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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 <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

#### **Behandlung von Folsäuremangelzuständen**

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich.

#### **In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie:**

Calciumfolinat wird in Kombination mit 5-Fluorouracil in Einzeldosen von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF, 200 mg/m<sup>2</sup> KOF oder 500 mg/m<sup>2</sup> KOF angewendet.

Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor.

#### **Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen:**

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

Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität:

Leukozyten < 3500 oder Thrombozyten < 100 000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3500) <u>und</u> Thrombozyten (≥ 100 000)
Leukozyten < 2 500 oder Thrombozyten < 75 000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3 500) <u>und</u> Thrombozyten (≥ 100 000) jedoch für mindestens 3 Wochen

# Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten



Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität:

Leichte bis mittelschwere Stomatitis u./o. leichte Diarrhoe (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhoe (3-6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen
Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhoe ( $\geq 7$ Stühle/Tag) $\pm$ exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

## Art der Anwendung

Die Applikation von Calciumfolinat kann i.m., p.o. oder i.v. erfolgen.

Die Applikation von Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg erfolgt peroral, unzerkaut mit etwas Flüssigkeit.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Perniziöse Anämie oder andere Anämien durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Methotrexat- und 5-Fluorouracil- haltigen Arzneimitteln.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### 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 B<sub>12</sub>-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 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).

### 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, je nach Ausprägung die Therapie sofort abzubrechen, die Therapieintervalle zu strecken bzw. die Dosis von 5-Fluorouracil zu reduzieren und symptomatische Gegenmaßnahmen zu ergreifen, 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.

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 der Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner 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 höhere Dosen oder eine länger dauernde 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 Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten 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 (Folate steigern, als einer der Co-Faktoren, den Lebermetabolismus; eine enzyminduzierte Abnahme der Plasmaspiegel antikonvulsiver Arzneimittel kann beobachtet werden)(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 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 Calciumfolinat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folsäure schädliche Wirkungen verursacht, wenn sie während der Schwangerschaft gegeben wird.

# Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten



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 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

<i>sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>häufig</i>	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
<i>gelegentlich</i>	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
<i>selten</i>	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
<i>sehr selten</i>	$< 1/10.000$
<i>nicht bekannt</i>	<i>Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar</i>

### Alle therapeutischen Indikationen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider/anaphylaktischer Reaktionen und Urticaria. Es kann ein anaphylaktischer Schock auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

Nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung ist gelegentlich über Fieber berichtet worden.

### 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.

Bei der Kombinationsbehandlung kolorektaler Karzinome mit 5-Fluorouracil können die Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil verstärkt werden, vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen sowie Diarrhoe höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tode führen können.

Bei Anwendung im Rahmen von Kombinationstherapie-Schemen zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms, in denen 5-Fluorouracil als Bolus verabreicht wird, kann es häufig zu einer Leukozytopenie kommen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperammonämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarksversagen, einschließlich tödlicher Fälle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Mukositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Todesfälle als Folge einer Mukositis sind aufgetreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Palmar-plantares-Erythrodyssästhesiesyndrom

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](http://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.

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

Wirkmechanismus

Calciumfolinat ist das Calciumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es ist ein aktiver Metabolit der Folsäure und ein essentielles Koenzym der Nukleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 H<sub>4</sub>-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.

### 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<sub>max</sub>) erreicht.

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.

# Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 15 mg Tabletten

**teva**

## Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folinsäure ist nicht bekannt.

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±3,5mg-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 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Vorverkleisterte Stärke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (im unversehrten Behältnis)

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 30 Tabletten

Packung mit 90 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

12752.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. August 1990

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29. August 1995

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig