

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ribofolin® 10 mg/ml Injektionslösung
Wirkstoff: Folsäure (als Calciumfolinat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist *Ribofolin*® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von *Ribofolin*® beachten?
3. Wie ist *Ribofolin*® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Ribofolin*® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST *RIBOFOLIN*® UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ribofolin® gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antidote (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Therapie entgegenwirkt). *Ribofolin*® wird ferner in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

Ribofolin® wird angewendet:

- In der zytotoxischen Therapie zur „Calciumfolinat-Rescue“: um die Giftigkeit und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten (wie Methotrexat) in der Krebstherapie (zytotoxische Therapie) oder deren Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken.
- In der Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil in der Krebstherapie (zytotoxische Therapie)
 - bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom)
 - als unterstützende (adjuvante) Chemotherapie von Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) im Stadium III nach vorausgegangener kurativer operativer Entfernung des Primärtumors.

Für die Packungsgröße mit 50 mg Folsäure

- zur Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind.

Hinweise

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

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON *RIBOFOLIN*[®] BEACHTEN?

***Ribofolin*[®] darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei perniziöser Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B₁₂-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ribofolin[®] anwenden.

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 “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 Diarrhöe. 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 Diarrhöe ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhöe vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische zum Tod führende Verschlechterung, auftreten kann. Wenn Diarrhöe 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.

Im Allgemeinen darf Calciumfolinat nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen intravenösen Injektion oder Infusion gemischt werden.

Ribofolin[®] ist jedoch mit Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung mischbar. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Mischung aus 100 ml Fluorouracil Hikma (50 mg/ml) und 100 ml *Ribofolin*[®] (10 mg/ml) mit 50 ml NaCl 0,9 % (entsprechend einer Mischung aus 5000 mg 5-Fluorouracil und 1000 mg Folsäure), unter realitätsnahen Bedingungen (Pumpe läuft kontinuierlich bei 32 °C) in einer elastomeren Pumpe über 25 Stunden physikalisch-chemisch stabil ist. Untersuchungen zu anderen Präparatekombinationen liegen nicht vor (siehe „Hinweise für Ärzte und Fachpersonal“).

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 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.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von *Ribofolin*[®] in Kombination mit 5-Fluorouracil bei Kindern mit Darmkrebs liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen.

Anwendung von *Ribofolin*[®] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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 "Vorsichtsmaßnahmen . . ." und "Nebenwirkungen").

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil hat gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Toxizität von 5-Fluorouracil verstärkt wird.

Inkompatibilitäten

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, 5-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.

5-Fluorouracil

Calciumfolinat darf im Allgemeinen nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v.-Injektion oder Infusion gemischt werden. Es wurde gezeigt, dass sich in der Lösung Ausfällungen

bilden können.

Herstellerhinweis: Unter bestimmten definierten Bedingungen liegen in vitro Nachweise zur Mischbarkeit mit einem bestimmten 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel vor.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml: Bildung einer trüben gelben Lösung berichtet.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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.

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.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Calciumfolinat die Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

Ribofolin[®] enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST RIBOFOLIN[®] ANZUWENDEN?

Calciumfolinat darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden.

Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

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:

Die parenterale Anwendung der Calciumfolinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen 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 Therapie von Krebserkrankungen:

Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom:

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/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 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Calciumfolinat 500 mg/m^2 als i.v. Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m^2 5-Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle:

Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m^2 als i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m^2 als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung nach 4 bis 5 Wochen.

Calciumfolinat in einer Dosierung von 200 mg/m^2 i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m^2 als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung alle 4 Wochen.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie und/oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Beim wöchentlichen bzw. monatlichen Therapieprotokoll wird die Kombinationstherapie üblicherweise für 6 Zyklen angewendet.

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, 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.

Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangenem kurativer Resektion des Primärtumors:

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Calciumfolinat 500 mg/m^2 KOF als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m^2 KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion 1 mal wöchentlich über 6 Wochen. Es werden 6 Zyklen mit 2 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen empfohlen. Unabhängig von Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen sollte die Therapie nicht länger als ein Jahr andauern.

Therapieprotokoll mit "low-dose"-Folinsäure

Calciumfolinat 20 mg/m^2 KOF intravenös als Bolus, gefolgt von 425 mg/m^2 KOF 5-

Fluorouracil intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus‘ für insgesamt 6 Therapiezyklen. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität:

| | |
|---|---|
| Leukozyten <3.500 oder Thrombozyten <100.000 | Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) <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 |

Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität:

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

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.

Nur für Darreichungsformen mit maximal 50 mg Folsäure

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

Wenn Sie eine größere Menge von *Ribofolin*[®] angewendet haben, als Sie sollten:

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.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Alle therapeutischen Indikationen:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Fieber

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Erhöhung der Krampfanfälle bei Patienten mit Epilepsie
- Depression
- Unruhe
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit),
- Gastrointestinale Störungen

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktionen - Folgendes kann auftreten: ein plötzlich auftretender juckender Ausschlag, Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund und Rachen (dies kann zu Schwierigkeiten beim Schlucken und Atmen führen) und sie glauben ohnmächtig zu werden. Dies ist eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie brauchen dringend ärztliche Hilfe.

Kombinationstherapie mit 5-FU

Wenn Sie *Ribofolin*[®] in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten, die Fluoropyrimidin enthalten, erhalten, ist es wahrscheinlicher, dass Sie folgende Nebenwirkungen der anderen Medikamente bekommen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- schwere Diarrhö
- Dehydrierung möglicherweise bedingt durch die Diarrhö

- Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut (lebensbedrohende Umstände sind aufgetreten)
- Verminderung der Zahl der roten Blutzellen (einschließlich lebensbedrohender Umstände)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rötung und Schwellungen der Handflächen und Fußsohlen mit Abschälen der Haut (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- erhöhte Ammonium-Spiegel im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST *RIBOFOLIN*[®] AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und der Faltschachtel angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sollten Ausfällungen in der Durchstechflasche sichtbar sein, darf diese nicht verwendet werden.

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch

Ribofolin[®] enthält keine Konservierungsmittel.

Nach Anbruch Restmenge verwerfen.

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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Ribofolin® enthält

1 ml Injektionslösung enthält: Calciumfolinat 5 H₂O 12,7 mg = Calciumfolinat 10,8 mg, entsprechend Folsäure 10 mg.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Volumen und die Wirkstoffmenge der Durchstechflaschen mit Ribofolin®:

| Durchstechflasche mit Injektionslösung | enthält Calciumfolinat | entsprechend Folsäure |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| 5 ml | 54 mg | 50 mg |
| 10 ml | 108 mg | 100 mg |
| 15 ml | 162 mg | 150 mg |
| 20 ml | 216 mg | 200 mg |
| 40 ml | 432 mg | 400 mg |
| 50 ml | 540 mg | 500 mg |
| 80 ml | 864 mg | 800 mg |
| 90 ml | 972 mg | 900 mg |
| 100 ml | 1080 mg | 1000 mg |

Die sonstigen Bestandteile sind:

Trometamol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ribofolin® aussieht und Inhalt der Packung

Injektionslösung

1 bzw. 5 Durchstechflaschen zu 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 40 ml, 50 ml, 80 ml, 90 ml, 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B - Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Mitvertrieb

Hikma Pharma GmbH

Lochamer Str. 13

82152 Martinsried

Deutschland

Hersteller

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B - Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Thymoorgan Pharmazie GmbH

Schiffgraben 23

38690 Goslar

Deutschland

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im 12/2023

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wegen chemischer Unverträglichkeit sollen Calciumfolinat-Lösungen nicht mit Hydrogencarbonat-haltigen Infusionen gemischt werden.

Ribofolin[®] darf nur mit anderen Arzneimitteln in einer Infusion gemischt werden, wenn die Stabilität der Mischung für den vorgesehenen Verwendungszeitraum überprüft worden ist.

Zur i.v.-Anwendung (Infusion) in Kombination mit 5-Fluorouracil:

Ribofolin[®] kann unter keimfreien (aseptischen) Bedingungen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glukose-Lösung 5 % auf eine Endkonzentration von 0,5-4 mg Folinsäure/ml verdünnt werden.

Im Allgemeinen ist Calciumfolinat nicht mit 5-Fluorouracil kompatibel, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-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.

Herstellerhinweis:

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Mischung aus 100 ml Fluorouracil Hikma (50 mg/ml) und 100 ml Ribofolin[®] (10 mg/ml) mit 50 ml Na Cl 0,9% (entsprechend einer Mischung aus 5000 mg Fluorouracil und 1000 mg Folinsäure), *in vitro* unter realitätsnahen Bedingungen (Pumpe läuft kontinuierlich bei 32°C) in ausgewählten Infusionspumpen, Portsystemen und unter definierten Infusionsbedingungen (Easypump[®] LT 270-24, Füllvolumen 250 ml, Flußgeschwindigkeit 10 ml/Stunde und Deltec Port, Baxter Infusor LV10 Füllvolumen 250 ml, Flußgeschwindigkeit 10 ml/Stunde und Baxter Theraport V Rhin 1806) über 25 Stunden physikalisch-chemisch stabil ist. Untersuchungen zu anderen Präparatekombinationen liegen nicht vor.