



Leucovorin® 15 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leucovorin® 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Calciumfolinat 5 H₂O.

1 Tablette enthält 19,06 mg Calciumfolinat 5 H₂O entsprechend 15 mg Folsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

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-B₁₂-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.

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

Ab einer Methotrexat-Dosis von etwa 100 mg/m² 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:

Calciumfolinat-Rescue nach Methotrexat(MTX)-Therapie:

| MTX-Serumspiegel 24 bis 30 h | Calciumfolinat-Dosis | Dauer |
|--|--|---|
| < 1,5 × 10 ⁻⁶ mol/l bis 1 × 10 ⁻⁸ mol/l | 10 bis 15 mg/m ² KOF alle 6 h | 48 h |
| 1,5 × 10 ⁻⁶ mol/l bis 5 × 10 ⁻⁶ mol/l | 30 mg/m ² KOF alle 6 h | bis Plasmaspiegel < 5 × 10 ⁻⁸ mol/l |
| > 5 × 10 ⁻⁶ mol/l | 60 bis 100 mg/m ² KOF alle 6 h | bis Plasmaspiegel < 5 × 10 ⁻⁸ mol/l |

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 bis 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 10⁻⁷ mol/l, besser unter 10⁻⁸ 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/m² KOF), die auf Tetrahydrofolsäure-Mangel zurückgeführt werden können:

Sofort eine 6 bis 12 mg Folsäure entsprechende Menge Calciumfolinat i.v. oder i.m. geben. Danach mehrfach (mindestens viermal) 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 der Anwendung

Zur peroralen Anwendung.

Angaben zur Dauer der Anwendung sind unter Abschnitt 4.2 beschrieben.

Zu beachten:

Die prophylaktische Gabe von Calciumfolinat in der Methotrexat-Therapie setzt die Möglichkeit einer 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 perniziöser Anämien und anderer durch Vitamin-B₁₂-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 Leucovorin 15 mg Tabletten 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 Thymidilatsynthetase kann die gleichzeitige Gabe von Calciumfolinat und 5-Fluorouracil zu einer Wirkungsverstärkung von 5-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 in Abschnitt 4.1 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).

Leucovorin[®] 15 mg Tabletten



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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)

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

Im Einzelfall können allergische Reaktionen auftreten. Bei hohen Dosen können gelegentlich gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregungszustände und Depressionen auftreten.

In seltenen Fällen 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 mit einer intravenösen Applikation vergleichbar. Es werden jedoch niedrigere Serumspitzenspiegel (t_{max}) erzielt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folinsäure ist nicht bekannt. Serumspitzenspiegel der Muttersubstanz (D/L-Formyltetrahydrofol-

säure, Folinsäure) werden bei i.v.-Applikation nach 10 min 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 bis 35 Minuten, für die inaktive D-Form 352 bis 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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Leucovorin 15 mg Tabletten sind verpackt in PVC/Aluminium-Bliester.

Packung mit 10 Tabletten N 1
 Packung mit 20 Tabletten
 Packung mit 30 Tabletten N 2
 Packung mit 84 Tabletten
 Packung mit 2 × 84 Tabletten
 Packung mit 5 × 10 Tabletten
 Packung mit 10 × 10 Tabletten
 Packung mit 10 × 20 Tabletten
 Packung mit 10 × 30 Tabletten
 Packung mit 10 × 50 Tabletten
 Packung mit 100 × 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 0800 8535555
 Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

5690.01.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26.03.1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 19.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin