

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### Ribofolin® Kapseln 15 mg, Hartkapseln

Wirkstoff: Folsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach wenigen Tagen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

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

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

*Ribofolin* gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antidote (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt)

*Ribofolin Kapseln* wird angewendet:

- um die Toxizität und der Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie oder Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken. In der zytotoxischen Therapie ist dieses Vorgehen allgemein bekannt als „Calciumfolinat-Rescue“.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RIBOFOLIN BEACHTEN?**

*Ribofolin* darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Calciumfolinat oder einem der sonstigen Bestandteile von *Ribofolin Kapseln* sind.
- bei perniziöser Anämie oder anderen Anämien (Blutarmut) durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

### Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ribofolin ist erforderlich

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 „Anwendung mit anderen Arzneimitteln“).

### Calciumfolinat/Methotrexat

Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität sollten die Angaben zur Anwendung von Methotrexat beachtet werden.

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 die Angaben zur Anwendung von Methotrexat beachten). 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 („Over-Rescue“). 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.

### Bei Anwendung von Ribofolin mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

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 wie 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 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ribofolin ist erforderlich“ und „Nebenwirkungen“).

Mittels einer Verstärkung der Hemmung der Thymidilatsynthetase kann die gleichzeitige Gabe von Calciumfolinat und 5-Fluorouracil bzw. oralen Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin) zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Erhöhung der zellschädigenden Wirkung von 5-Fluorouracil bzw. oralen Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin) führen. Dies kann sich z. B. in schweren Durchfällen äußern.

### Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Es besteht keine Einschränkung zur Anwendung bei Schwangeren oder Stillenden für die unter „Anwendungsgebiete“ aufgeführten Vergiftungserscheinungen. 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.

Beachten Sie auch die Gebrauchsinformation von Methotrexat- und anderen Folsäure-Antagonisten-enthaltenden Arzneimitteln.

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 das Bedienen von Maschinen

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ribofolin Kapseln

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie *Ribofolin Kapseln* daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

**3. WIE IST RIBOFOLIN ANZUWENDEN?**

Nehmen Sie die Hartkapseln unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) ein.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis bei:

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 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 folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewandt werden, dienen:

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100-500 mg/m<sup>2</sup> KO 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>

$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m <sup>2</sup>
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m <sup>2</sup>

#### Art und Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

#### Hinweis:

Die prophylaktische (vorbeugende) Gabe von Calciumfolinat in der Methotrexat-Therapie setzt die Möglichkeit einer Bestimmung des Methotrexat-Serumspiegels voraus.

#### Wenn eine größere Menge von Ribofolin angewendet wurde, als es sollte

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.

Brechen Sie die Therapie mit *Ribofolin* nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
selten	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten oder unbekannt

#### *Störungen des Immunsystems*

Sehr selten: Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Nesselsucht

#### *Psychiatrische Störungen*

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen

#### *Gastrointestinale Störungen*

Selten: Gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen

#### *Neurologische Störungen*

Selten: Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt „Anwendung mit anderen Arzneimitteln“)

#### Gegenmaßnahmen

Setzen Sie sich beim Auftreten von Nebenwirkungen bitte sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung und besprechen Sie das weitere Vorgehen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## **5. WIE IST *RIBOFOLIN* AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Nicht über 25 °C lagern.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### Was *Ribofolin Kapseln* enthält

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Calciumfolinat.

1 Hartkapsel enthält 16,2 mg Calciumfolinat, entsprechend 15 mg Folsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Indigocarmin, Titandioxid, Eisenoxide und -hydroxide.

### Wie *Ribofolin Kapseln* aussieht und Inhalt der Packung

Hartgelatine kapseln

*Ribofolin Kapseln* ist in Packungen mit 30 und 90 Hartkapseln erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

### Vertrieb

Hikma Pharma GmbH  
Am Woog 11 *Ribosepharm-Logo*  
55268 Nieder-Olm

### Hersteller

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestr. 11  
4866 Unterach (Österreich)

### **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

März 2008

Versionscode: Z05