Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Calciumfolinat HEXAL® 10 mg/ml
Injektionslösung

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

1 Was ist Calciumfolinat HEXAL und wofür wird es angewendet?

Calciumfolinat HEXAL ist ein entgiftendes Mittel bei Anwendung von bestimmten Arzneimitteln zur Krebsbehandlung.

Es wird angewendet
- in der Therapie von Krebserkrankungen (zytotoxische Therapie) als Antidot, um die Toxizität (Giftigkeit) und die Wirkung von bestimmten Arzneimitteln zur Krebsbehandlung, die sogenannten Folsäure-Antagonisten (wie Methotrexat) zu verringern. Dies soll die Toleranz der Krebsbehandlung verbessern und ist in der Medizin allgemein als „Calciumfolinat-Rescue“ bekannt. Außerdem wird Calciumfolinat HEXAL bei Erwachsenen und Kindern als Antidot bei Überdosierung von diesen Krebsmedikamenten angewendet, um die Symptome der Vergiftung zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken.
- in Kombination mit Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen (zytotoxische Therapie).

2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat HEXAL beachten?

Calciumfolinat HEXAL darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Calciumfolinat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei perniziöser Anämie oder anderen megaloblastischen Anämien, die durch Vitamin B_{12}-Mangel verursacht werden. Während es zu einer Verbesserung des Blutbilds kommen kann, schreiten die Symptome des Nervensystems voran. Dies verschleiert die perniziöse Anämie und erschwert dem Arzt die Diagnosestellung.

Bitte beachten Sie hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder Fluorouracil Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit”.

Bitte beachten Sie ebenfalls die Packungsbeilagen von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln und anderen Folsäure-Antagonisten sowie Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln, wenn Sie diese einnehmen oder anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Calciumfolinat HEXAL bei Ihnen angewendet wird.

- Wenn Sie an einer Krebserkrankung des zentralen Nervensystems leiden:
  Calciumfolinat HEXAL darf nur als Injektion in den Muskel (intramuskulär) oder in eine Vene (intravenös) gegeben werden und darf nicht im Bereich des zentralen Nervensystems (intrathekal) angewendet werden. Nach der intrathekalen Gabe von Folinsäure (der Wirkstoff in Calciumfolinat HEXAL) nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.
- Wenn Sie an einer Krebserkrankung leiden, die mit Fluorouracil behandelt wird (z. B. Dickdarmkrebs):
  Obwohl Calciumfolinat HEXAL in der zytotoxischen Krebstherapie mit Fluorouracil angewendet werden kann, hat die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat HEXAL mit Fluorouracil gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Giftigkeit von Fluorouracil verstärkt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Calciumfolinat HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie an Epilepsie leiden und dagegen behandelt werden:
  Bei Epileptikern, die mit den Wirkstoffen 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 (der Wirkstoff in Calciumfolinat HEXAL) und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Wirkstoffmenge im Blutplasma (Plasmaspiegel), und falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Calciumfolinat HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln”).

Allgemein
Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat oder Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewendet werden.

Viele zytotoxische Arzneimittel – direkte oder indirekte Hemmer der Synthese der Erbsubstanz DNS – führen zu einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (Makrozytose) (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Calciumfolinat HEXAL behandelt werden.

Ältere und geschwächte Patienten
Da Calciumfolinat HEXAL die Toxizität von Fluorouracil verstärken kann, sollte die Kombination dieser beiden Arzneistoffe nur mit Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten angewendet werden, weil diese Patienten ein höheres Risiko haben eine Vergiftung des Verdauungstrakts zu entwickeln. Aus diesem Grund kann es nötig sein die Fluorouracil-Dosis zu reduzieren. Die häufigsten Anzeichen, die eine Reduzierung erforderlich machen, sind eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Schleimhautentzündungen (z. B. des Mundes oder des Magens) und/oder Durchfall (Diarrhö).

Anwendung von Calciumfolinat HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Calciumfolinat HEXAL/Fluorouracil
Calciumfolinat HEXAL kann das Toxizitätsrisiko von Fluorouracil (einem Zellgift in der Krebstherapie), besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Entzündungen der Schleimhäute und Mundschleimhaut (Mukositis, Stomatitis) und/oder Durchfall (Diarrhö). Wenn Calciumfolinat HEXAL und Fluorouracil in Kombination angewendet werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit Fluorouracil und Calciumfolinat HEXAL sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität (wie Durchfälle, Entzündung der Schleimhäute), unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Durchfall ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten mit Durchfällen sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Durchfall und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von Fluorouracil 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 vorherigen Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von Fluorouracil zu beginnen.

Calciumfolinat darf nicht mit Fluorouracil in der gleichen i.v. Injektion oder Infusion gemischt werden.

Bei Patienten, die eine kombinierte Fluorouracil/Calciumfolinat HEXAL-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

Calciumfolinat HEXAL/Methotrexat
Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität beachten Sie bitte die Packungsbeilage von Methotrexat.

Calciumfolinat HEXAL hat keinen Einfluss auf die Giftigkeit von Methotrexat, die nicht das Blut betrifft (nicht-hämatologische Toxizität), wie die Giftigkeit gegen die Nieren (Nephrotoxizität), als Folge von Methotrexat und/oder der Ausfällung von Abbauprodukten von Methotrexat in den Nieren. Bei Patienten mit einer verzögerten frühen Ausscheidung von Methotrexat (Methotrexat-Elimination) besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein umkehrbares Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die Packungsbeilage für Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder durch Methotrexat verursachten Leistungseinschränkung der Nieren (Niereninsuffizienz) ist möglicherweise mit einer verzögerten Ausscheidung von Methotrexat verbunden und kann die Notwendigkeit höherer Dosen oder einer länger dauernden Anwendung von Calciumfolinat HEXAL notwendig machen.

Zu hohe Calciumfolinat HEXAL-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumor-Aktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei Tumoren des zentralen Nervensystems, in denen sich der Wirkstoff von Calciumfolinat HEXAL nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Unempfindlichkeit gegenüber Methotrexat (Methotrexat-Resistenz) als Folge eines verminderten Transports durch die Membranen in die Zellen legt auch eine Resistenz gegen die Calciumfolinat HEXAL-Behandlung nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Eine versehentliche Überdosierung eines Krebsmedikaments wie Methotrexat sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Anwendung und der Calciumfolinat HEXAL-Behandlung (Calciumfolinat-Rescue) ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Calciumfolinat HEXAL als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

Die Möglichkeit, dass der Patient andere Medikamente einnimmt, die mit Methotrexat wechselwirken (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.

Calciumfolinat HEXAL/andere Folsäure-Antagonisten
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 HEXAL/andere Arzneimittel
Calciumfolinat kann die Effekte der antiepileptischen Arzneimittel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimid vermindern und so zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit führen (siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen” sowie „Welche Nebenwirkungen sind möglich?”).

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor Kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Was muss während der Schwangerschaft beachtet werden, wenn
- nur Calciumfolinat angewendet wird (Monotherapie)?
  Es gibt keine Hinweise, dass der Wirkstoff von Calciumfolinat HEXAL (Folinsäure) schädliche Wirkungen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft gegeben wird.
- Calciumfolinat zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird?
  Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat (ein Medikament in der Krebstherapie) nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen wird, angewendet werden. Sollte trotz Schwangerschaft oder Stillzeit eine Behandlung mit Methotrexat oder anderen Folsäure-Antagonisten erfolgen, gibt es hinsichtlich der Anwendung von Calciumfolinat HEXAL zur Verringerung der Giftigkeit oder, um den Effekten entgegenzuwirken, keine Beschränkungen.

Die Anwendung von Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht angezeigt; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit Fluorouracil.

Beachten Sie bitte auch die Packungsbeilagen für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel, wenn Sie diese einnehmen bzw. anwenden.

Was muss während der Stillzeit beachtet werden?
Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Calciumfolinat HEXAL (Calciumfolinat) in die menschliche Muttermilch übergeht. Calciumfolinat kann während der Stillzeit angewendet 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 HEXAL die Fähigkeit, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

Calciumfolinat HEXAL enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 3,29 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Injektionslösung. Dies entspricht 0,16 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3 Wie ist Calciumfolinat HEXAL anzuwenden?

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Calciumfolinat HEXAL bei Ihnen anwenden. Für detaillierte Informationen zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“ weiter unten in dieser Packungsbeilage.

Art der Anwendung
Calciumfolinat HEXAL wird in eine Vene (intravenös, i.v.) oder in einen Muskel (intramuskulär, i.m.) verabreicht.

Dosis
Der Sie behandelnde Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal wird Ihnen Calciumfolinat HEXAL verabreichen. Ihr Arzt entscheidet über die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung. Das medizinische Fachpersonal wird Calciumfolinat HEXAL vorbereiten.

Dauer der Anwendung
Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Calciumfolinat HEXAL verabreicht wurde, als nötig
Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Calciumfolinat HEXAL erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Calciumfolinat HEXAL den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten (z. B. Methotrexat) aufheben.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von Fluorouracil und Calciumfolinat HEXAL sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von Fluorouracil befolgt werden.

Wenn Sie die Anwendung von Calciumfolinat HEXAL vergessen haben
Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn Sie Ihr Krebsmedikament erhalten haben, Ihre Calciumfolinat HEXAL-Dosis jedoch nicht. Anzeichen und Symptome einer Vergiftung können auftreten, wenn die Calciumfolinat HEXAL-Dosis während der Methotrexat-Therapie zu gering war (siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“ weiter unten in dieser Packungsbeilage).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Calciumfolinat HEXAL zu stark oder zu schwach ist.

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 auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- schwere allergische Reaktion - es können möglicherweise plötzlicher juckender Ausschlag (Quaddeln), Schwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen (die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann) oder Ohnmacht auftreten. Es handelt sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Behandlung.
- Quaddeln (Urtikaria)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Fieber

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Epilepsie
- Depression
- Unruhe
- Störungen des Verdauungssystems
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- toxische epidermale Nekrolyse (TEN): schwere Hautreaktion, einschließlich Verlust der Haut
- Stevens-Johnson-Syndrom (SJS): schwere Hautreaktion mit blasenartigem Hautausschlag und Hautentzündung, insbesondere an den Händen und Füßen und um den Mund, begleitet von Fieber

Wenn Calciumfolinat HEXAL in Kombination mit einem Arzneimittel gegen Krebs, das ein Fluoropyrimidin (z. B. Fluorouracil) als Wirkstoff enthält, angewendet wird, können folgende Nebenwirkungen des anderen Arzneimittels häufiger auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Übelkeit
- Erbrechen
- schwerer Durchfall
- Austrocknung (Dehydrierung), die eine Folge von Durchfall sein kann
- Schleimhautentzündung im Verdauungstrakt und im Mund (lebensbedrohliche Zustände sind aufgetreten)
- Verminderung der Anzahl der Blutzellen (einschließlich lebensbedrohlicher Zustände)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Rötung und Schwellung der Handinnenflächen oder Fußsohlen, die eine Abschuppung der Haut verursachen können (Hand-Fuß-Syndrom)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**)**
- erhöhte Ammoniak-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
D-53175 Bonn
Website: 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 Calciumfolinat HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht mehr verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübungen oder Partikel

Aufbewahrungsbedingungen
Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit nach Anbruch
Die chemisch-physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei Raumtemperatur sowie bei 2-8 °C, unter Lichtschutz, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Handhabung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

724522 DE5

Fortsetzung auf der Rückseite >>

Haltbarkeit nach Verdünnung
Die chemisch-physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 28 Tage bei 2-8 °C nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung auf eine Konzentration von 0,2 mg/ml und 4,0 mg/ml nachgewiesen.

Die chemisch-physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 4 Tage bei 2-8 °C nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung auf eine Konzentration von 0,2 mg/ml und für 28 Tage bei 2-8 °C nach Verdünnung auf eine Konzentration von 4,0 mg/ml nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Calciumfolinat HEXAL enthält
- Der Wirkstoff ist: Folinsäure (als Calciumfolinat)

  Jeder ml Injektionslösung enthält 10 mg Folinsäure (als Calciumfolinat).

  Jede Durchstechflasche mit 10 (20, 35, 50, 100) ml Injektionslösung enthält 100 (200, 350, 500, 1.000) mg Folinsäure (als Calciumfolinat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Salzsäure 0,36 % (zur Einstellung des pH-Werts), Stickstoff als Schutzgas
  Siehe Abschnitt 2 „Calciumfolinat HEXAL enthält Natrium“.

Wie Calciumfolinat HEXAL aussieht und Inhalt der Packung
Calciumfolinat HEXAL ist eine klare, gelbliche Injektionslösung mit einem pH-Wert von 7,0-8,6 und einer Osmolalität von 260-310 mosm/kg.

Calciumfolinat HEXAL ist in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflasche/n, aus Braunglas (Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium „flip-off“ Versiegelung, mit 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml und 100 ml Injektionslösung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2022.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Hexal wünschen gute Besserung!

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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 angewendete Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewendet 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 100-500 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 angewendet werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m²

In Kombination mit Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie
Verschiedene Therapieprotokolle 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.

<u>Zweimonatiges Therapieprotokoll</u>
Calciumfolinat mit 200 mg/m² als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m² und 22 Stunden Infusion von Fluorouracil (600 mg/m²) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

<u>Wöchentliches Therapieprotokoll</u>
Calciumfolinat 20 mg/m² als i.v. Bolusinjektion oder 200-500 mg/m² als i.v. Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m² Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Calciumfolinat-Infusion.

<u>Monatliches Therapieprotokoll</u>
Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m² als i.v. Bolusinjektion oder 200-500 mg/m² i.v. Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m² als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

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

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin
<u>Trimetrexat-Toxizität</u>
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 5-10 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.

<u>Trimethoprim-Toxizität</u>
Nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Calciumfolinat 3-10 mg/Tag bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

<u>Pyrimethamin-Toxizität</u>
Im Falle einer Hochdosis-Therapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Calciumfolinat mit 5-50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbilds, angewendet werden.

Art der Anwendung
Calciumfolinat HEXAL darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung
Vor der Anwendung sollte die Calciumfolinat-Lösung 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. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Inkompatibilitäten
Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, Fluorouracil, Foscarnet und Methotrexat wurde berichtet.

<u>Droperidol</u>
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 einen Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

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

<u>Fluorouracil</u>
Calciumfolinat darf mit Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann.
Es wurde gezeigt, dass 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.

Was ist zu beachten, wenn zu wenig Calciumfolinat HEXAL angewendet wurde?
Bei der Anwendung von Calciumfolinat HEXAL zur Vorbeugung von Vergiftungserscheinungen resultierend aus einer Methotrexat-Therapie, kann eine zu niedrige Dosierung verbunden sein mit den spürbaren Nebenwirkungen einer hochdosierten Methotrexat-Stoßtherapie (siehe Gebrauchsinformation zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln).