

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Calciumfolinat Ebewe 10 mg/ml in 0,9 % NaCl – Lösung zur parenteralen Anwendung

Wirkstoff: Calciumfolinat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, 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 oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt 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 Ebewe und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Calciumfolinat Ebewe beachten?
3. Wie wird Ihnen Calciumfolinat Ebewe verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Calciumfolinat Ebewe aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Calciumfolinat Ebewe und wofür wird es angewendet?

Calciumfolinat ist ein Vitamin der B-Gruppe in Form einer Lösung zur Anwendung in eine Vene (intravenös) oder einen Muskel (intramuskulär).

Calciumfolinat Ebewe wird angewendet

- um die unerwünschten Nebenwirkungen bestimmter Krebsarzneimittel abzuschwächen bzw. eine Überdosierung zu behandeln (z. B. Methotrexat oder andere Folsäureantagonisten)
- um die Wirkung von 5-Fluorouracil, einem Krebsarzneimittel, zu verstärken

#### 2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Calciumfolinat Ebewe beachten?

**Calciumfolinat Ebewe darf nicht verabreicht werden,**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine bestimmte Form der Anämie (perniziöse Anämie) oder andere durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel bedingte Formen der Blutarmut haben

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Calciumfolinat Ebewe bei Ihnen angewendet wird.

Während der Behandlung mit Calciumfolinat Ebewe darf es zu keiner Schwangerschaft kommen. Sorgen Sie für einen sicheren Empfängnischutz. Falls trotzdem eine Schwangerschaft eintritt, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit; er wird entscheiden, ob Sie Calciumfolinat Ebewe weiter anwenden sollen.

Wenn Sie an einer durch einen Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> bedingten Form der Blutarmut leiden (z. B. perniziöse Anämie), teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit.

Calciumfolinat Ebewe kann die schädigenden Wirkungen von 5-Fluorouracil verstärken. Wenn

Sie mit 5-Fluorouracil behandelt werden und Wunde Stellen im Mund oder Entzündungen der Mundschleimhaut auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn Sie Durchfall bekommen, der schwerwiegend oder auch lebensbedrohlich sein kann (siehe auch Abschnitt 4.). Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen ist.

Wenn Sie an Epilepsie leiden und Antiepileptika (wie z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon oder Succinimide) einnehmen, können Ihre Anfälle häufiger auftreten. Möglicherweise muss die Dosis Ihres Antiepileptikums angepasst werden.

Wenn Sie eine Nierenfunktionsstörung haben und gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, ist bei der Anwendung von Calciumfolinat Ebewe besondere Vorsicht geboten.

Calciumfolinat Ebewe sollte in Kombination mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit der Anwendung von chemotherapeutischen Substanzen bei Krebspatienten hat.

### **Anwendung von Calciumfolinat Ebewe zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil verstärkt die Toxizität von 5-Fluorouracil, Tegafur und Capecitabin.

Nach der Anwendung von Methotrexat kann eine Überdosierung von Calciumfolinat zu Wirksamkeitsverlusten der Methotrexat-Therapie führen (Over-Rescue).

### **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 um Rat.

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Hinweise, dass Folsäure schädigende Wirkungen auf den Fötus hat, wenn sie während der Schwangerschaft verabreicht wird. Dennoch ist besondere Vorsicht geboten, wenn Calciumfolinat während der Schwangerschaft verabreicht wird, da es nicht genügend Daten gibt, um eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft zu belegen.

Methotrexat und 5-Fluorouracil dürfen während der Schwangerschaft generell nicht angewendet werden; dies trifft auch auf die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil zu.

Während der Behandlung mit Calciumfolinat Ebewe darf es zu keiner Schwangerschaft kommen. Sorgen Sie für einen sicheren Empfängnischutz. Falls trotzdem eine Schwangerschaft eintritt, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit; er wird entscheiden, ob Sie Calciumfolinat Ebewe weiter einnehmen sollen.

#### Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Calciumfolinat in die Muttermilch übergeht, sollte Calciumfolinat während der Stillzeit nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Calciumfolinat Ebewe enthält Natrium**

Calciumfolinat Ebewe enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie wird Ihnen Calciumfolinat Ebewe verabreicht?**

Der Behandlungsplan und die Dosierung müssen durch einen spezialisierten Arzt festgelegt werden.

**Calciumfolinat darf nur in eine Vene (intravenös) oder in einen Muskel (intramuskulär) verabreicht werden.** Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

#### In Kombination mit Methotrexat:

Die erforderliche Dosis hängt von Ihrem Allgemeinzustand und der verabreichten Methotrexat-Dosis ab.

Zur Reduktion der unerwünschten Wirkungen von Methotrexat wird Calciumfolinat 12 - 24 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Gabe verabreicht. Die erste Dosis Calciumfolinat beträgt 15 mg (6 - 12 mg/m<sup>2</sup>), gefolgt von jeweils weiteren 15 mg im 6-Stunden-Intervall während der nächsten 72 Stunden.

48 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Gabe wird die Methotrexat-Menge in Ihrem Körper bestimmt und die Calciumfolinat-Dosis ist erforderlichenfalls anzupassen.

#### In Kombination mit dem Krebsarzneimittel 5-Fluorouracil und als Gegenmittel (Antidot) gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin:

Hinweis für das medizinische Fachpersonal: genaue Dosierungsangaben dazu finden sich am Ende der Packungsbeilage.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen Ihres Arztes.

Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie das Gefühl haben, dass die Wirkung von Calciumfolinat Ebewe zu stark oder zu schwach ist.

### **Art der Anwendung**

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Grundsätzlich kann die Behandlung mit Calciumfolinat sowohl durch Anwendung einer Injektionslösung als auch durch Einnahme von Kapseln erfolgen. Bei Patienten mit Magen-/Darm-Beschwerden muss die Calciumfolinat-Behandlung jedoch grundsätzlich mit der Injektionslösung durchgeführt werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Calciumfolinat Ebewe 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 die Anwendung von Calciumfolinat Ebewe vergessen wurde**

Wenn Sie vermuten, dass eine Anwendung vergessen wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt 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.

### **Alle Anwendungsgebiete**

#### Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Fieber

#### Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Schlaflosigkeit
- Unruhe
- Depression
- Zunahme an Krämpfen bei Patienten mit Epilepsie
- Bei hohen Dosen Krampfanfälle auch bei Nicht-Epileptikern
- Verdauungsprobleme

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

- schwere allergische Reaktion – bei Ihnen kann es zu einem plötzlich auftretenden juckenden Hautausschlag (Nesselsucht), einer Schwellung der Hände, Füße, Knöchel, des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder Rachens (die zu Schluck- oder Atemschwierigkeiten führen kann) kommen und Sie können sich einer Ohnmacht nahe fühlen. Dies ist eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie könnten umgehend medizinische Versorgung benötigen.

Es wurden Fälle schwerer Hauterkrankungen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxischer Epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet, manche tödlich, bei Patienten, die Calciumfolinat in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Komplikationen in Verbindung gebracht werden, verabreicht bekommen haben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Calciumfolinat eine mitursächliche Rolle gespielt hat.

Das Stevens-Johnson-Syndrom äußert sich unter anderem durch die Bildung schmerzhafter Blasen im Mund-, Rachen- und Genitalbereich und Hautausschlag, bei der toxischen epidermalen Nekrolyse kommt es zu Ablösungen der Haut.

- reduzierte Anzahl an Blutzellen (einschließlich lebensbedrohlicher Zustände)

### **Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil**

Wenn Sie Calciumfolinat in Kombination mit einem Krebsmedikament erhalten, das Fluoropyrimidin enthält, ist es wahrscheinlicher, dass eine der folgenden Nebenwirkungen dieses anderen Arzneimittels bei Ihnen auftritt.

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

- Übelkeit
- Erbrechen
- schwerer Durchfall
- Austrocknung aufgrund des Durchfalls (kann eine stationäre Behandlung im Krankenhaus notwendig machen und kann auch tödlich sein)
- Entzündung der Darm- und Mundschleimhaut (lebensbedrohliche Zustände traten auf)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung und Schwellung der Handflächen oder Fußsohlen, was zu einer Ablösung der Haut führen (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- erhöhte Ammoniumspiegel im Blut

Als Folge einer Magen-/Darm-Toxizität (vor allem Entzündung der Schleimhaut und Durchfall) und Knochenmarksdepression kam es zu Todesfällen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Calciumfolinat Ebewe aufzubewahren?**

Im Kühlschrank lagern (bei 2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor Verwendung in der Verantwortlichkeit der Anwender und werden normalerweise 24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschreiten; es sei denn, dass die Verdünnung unter kontrollierten und keimfreien Bedingungen stattgefunden hat.

Dieses Arzneimittel wird vom medizinischen Fachpersonal entsorgt.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Calciumfolinat Ebewe enthält**

- Der Wirkstoff ist Calciumfolinat.  
1 ml Lösung enthält 12,71 mg Calciumfolinat .5 H<sub>2</sub>O entsprechend 10 mg Folinsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure zur pH-Einstellung.

## Wie Calciumfolinat Ebewe aussieht und Inhalt der Packung

Klare, farblose bis hellgelbe Injektionslösung/Infusionslösung.

pH 6,5 – 8,5

Durchstechflaschen bzw. Ampullen aus Braunglas der hydrolytischen Klasse I mit grauem, Fluoropolymer-beschichteten Chlorobutyl-Gummi-Stopfen, verpackt in einem Karton.

### Packungsgrößen:

Braunglasdurchstechflaschen zu

1 und 5 x 10 ml (100 mg)

1 x 20 ml (200 mg)

1 x 30 ml (300 mg)

1 x 35 ml (350 mg)

1 x 40 ml (400 mg)

1 x 50 ml (500 mg)

1 x 60 ml (600 mg)

1 x 80 ml (800 mg)

1 x 100 ml (1000 mg)

Braunglasampullen zu

5 x 3 ml (30 mg)

5 x 5 ml (50 mg)

5 x 10 ml (100 mg)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

### **Vertrieb:**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

**Z.Nr.:** 1-20992

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2016.**

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### DOSIERUNG

#### **In Kombination mit 5-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 ( $\geq 65$  Jahre) zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiel genannt. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombination bei Kindern und Jugendlichen vor:

Zweiwöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat mit  $200 \text{ mg/m}^2$  als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil als Bolus mit  $400 \text{ mg/m}^2$  und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Calciumfolinat  $20 \text{ mg/m}^2$  als Bolusinjektion oder  $200$  bis  $500 \text{ mg/m}^2$  als i.v. Infusion über 2 Stunden mit  $500 \text{ mg/m}^2$  5-Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Calciumfolinat-Infusion.

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

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.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

### **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/m<sup>2</sup> über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m<sup>2</sup> gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Calciumfolinat 40 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Kinder und Jugendliche

Die Datenlage zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist unzureichend.