

## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

### ***CALCIUMFOLINAT aries 10 mg/ml Injektionslösung***

Wirkstoff: Folsäure (als Calciumfolinat)

10 mg Folsäure entsprechen 10,8 mg Calciumfolinat.

**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.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- 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.

Was ist CALCIUMFOLINAT aries und wofür wird es angewendet?

Was müssen Sie vor der Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries beachten?

Wie ist CALCIUMFOLINAT aries anzuwenden?

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie ist CALCIUMFOLINAT aries aufzubewahren?

Weitere Informationen

#### **1. Was ist CALCIUMFOLINAT aries und wofür wird es angewendet?**

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

CALCIUMFOLINAT aries wird angewendet:

- ♣ um die Toxizität und die 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"
- ♣ in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen
  - bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom)
  - als unterstützende (adjuvante) Chemotherapie von Krebserkrankung des Dickdarms

(Kolonkarzinom) im Stadium III nach vorausgegangener kurativer operativer Entfernung des Primärtumors.

## 2. Was müssen Sie vor der ANWENDUNG von CALCIUMFOLINAT aries beachten?

### **CALCIUMFOLINAT aries darf nicht angewendet werden bei**

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Folinsäure oder einem der anderen Bestandteile,
- perniziöser Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel.

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

### **Kinder:**

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von CALCIUMFOLINAT aries in Kombination mit 5-Fluorouracil bei Kindern mit Darmkrebs liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries ist in folgenden Situationen erforderlich:**

**Folinsäure darf nur als intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben werden und darf nicht intrathekal angewandt werden.** Nach der intrathekalen Gabe von Folinsäure nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.

### Allgemein

Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung der des Antiepilektikums empfohlen (siehe auch Abschnitt „Bei Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries mit anderen Arzneimitteln“).

#### *Folinsäure / 5-Fluorouracil*

Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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.

CALCIUMFOLINAT aries darf mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v. Injektion oder Infusion gemischt werden (siehe Abschnitt „Bei Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries mit anderen Arzneimitteln“, Inkompatibilitäten).

Bei Patienten, die eine kombinierte 5-Fluorouracil / Folinsäure-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

#### *Folinsäure / Methotrexat*

Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC / Fachinformation) von Methotrexat.

Folinsäure 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 Folinsäure notwendig machen.

Zu hohe Folsäure-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumor-Aktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei ZNS-Tumoren, in denen sich Folsäure nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransportes legt auch eine Resistenz gegen die Calciumfolinat-(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 Folsäure 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.

#### Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Vor der Anwendung sollte CALCIUMFOLINAT aries 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 aries 10 mg/ml Lösung zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CALCIUMFOLINAT aries:**

Eine Durchstechflasche mit 50 mg Folsäure enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Eine Durchstechflasche mit 100 mg Folsäure enthält 1,4 mmol (31,5 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Eine Durchstechflasche mit 200 mg Folsäure enthält 2,7 mmol (63 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Eine Durchstechflasche mit 350 mg Folsäure enthält 4,8 mmol (110,2 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Eine Durchstechflasche mit 500 mg Folsäure enthält 6,8 mmol (157,4 mg) **Natrium**. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Eine Durchstechflasche mit 1000 mg Folsäure enthält 13,7 mmol (314,8 mg) **Natrium**.

Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

#### **Bei Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries mit anderen Arzneimitteln:**

Wenn Folsäure in Verbindung mit einem Folsäure-Antagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten

reduziert oder vollständig aufgehoben sein.

Folinsäure 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 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries ist in folgenden Situationen erforderlich“ und „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

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

#### Inkompatibilitäten

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

#### **Droperidol**

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml mit Folinsäure 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 Folinsäure 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.

#### **Foscarnet**

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

#### **5-Fluorouracil**

CALCIUMFOLINAT aries darf mit 5-Fluorouracil in der gleichen Infusion gemischt werden. Die chemische und physikalische Stabilität einer Mischung von 100 ml CALCIUMFOLINAT aries 10 mg/ml Injektionslösung und 100 ml 5-Fluorouracil 50 mg/ml Injektionslösung in Polyisopren-Infusionsbeuteln wurde über 2 Tage bei 32 °C unter Ausschluss von Tageslicht nachgewiesen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor Beginn der Behandlung, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/ angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden.

#### **Bei Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Wechselwirkungen von CALCIUMFOLINAT aries mit Genuss- oder Lebensmitteln sind nicht bekannt.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit:**

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Folinsäure durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folinsäure 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 Folsäure 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 Folsäure 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 Folsäure in die menschliche Muttermilch übergeht. Folsäure kann während der Stillzeit angewandt werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

Fragen Sie vor der Einnahme / Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

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

### **3. Wie ist CALCIUMFOLINAT aries ANZUWENDEN?**

Folsäure darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Folsäure 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 Folsäure 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 Folsäure sollten Dosierungen von über 25 - 50 mg parenteral verabreicht werden.

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500

mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m<sup>2</sup> 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 Folinsäure 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 Folinsäure 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 Folinsäure-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Folinsäure, die 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>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### **In Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen:**

#### Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom:

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500 – 600 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolusinjektion.

#### Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom:

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.

#### Zweimonatiges Therapieprotokoll:

Folinsäure mit 200 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-FU als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> und 22 Stunden Infusion von 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

#### Wöchentliches Therapieprotokoll:

Folinsäure 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Folinsäure-Infusion. Ein Zyklus

besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

Monatliche Therapieprotokolle:

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

Folinsäure in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> 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 Folinsäure-Dosierung ist nicht notwendig.

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

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Folinsäure 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Folinsäure-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

Folinsäure 20 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös als Bolus, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 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) und Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und 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 ( $\geq 7$ Stühle/Tag) $\pm$ exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

### **Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin:**

#### **Trimetrexat-Toxizität:**

Prävention: Folsäure sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Folsäure 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 Folsäure-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 Folsäure-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Folsäure 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

#### **Trimethoprim-Toxizität:**

nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Folsäure 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 Folsäure mit 5 – 50 mg / Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

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

### **Wenn Sie eine größere Menge CALCIUMFOLINAT aries angewendet haben als Sie sollten**

Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Folsäure erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Folsäure den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten aufheben.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Folsäure sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von 5-Fluorouracil befolgt werden.

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

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann CALCIUMFOLINAT aries Nebenwirkungen haben, die aber

nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	mehr als 1 von 10 Behandelten
<b>Häufig:</b>	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich:</b>	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
<b>Selten:</b>	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten:</b>	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, oder unbekannt

### **Beide therapeutische Indikationen**

#### Störungen des Immunsystems:

*Sehr selten:* allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria.

#### 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 „Bei Anwendung von CALCIUMFOLINAT aries mit anderen Arzneimitteln“).

#### Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle:

*Gelegentlich:* Nach der Anwendung von Folsäure als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

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

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab, bedingt durch die Verstärkung der durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten.

#### Monatliches Therapieprotokoll:

#### Gastrointestinale Störungen:

*Sehr häufig:* Erbrechen und Übelkeit.

#### Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle:

*Sehr häufig:* (Schwere) muköse Toxizität.

Keine Verstärkung der anderen durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z.B. Neurotoxizität).

#### Wöchentliches Therapieprotokoll:

#### Gastrointestinale Störungen:

*Sehr häufig:* Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder 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](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 CALCIUMFOLINAT aries aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton / Behältnis nach Verwendbar bis / Verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### **Aufbewahrungsbedingungen:**

Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).

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

#### **Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung**

Nach Anbruch Rest verwerfen.

#### Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der Mischung von Folinsäure mit 5-Fluorouracil in Polyisopren-Infusionsbeuteln wurde über 2 Tage bei 32 °C unter Ausschluss von Tageslicht nachgewiesen.

Eine Mischung von 100 ml Folinsäure 10 mg/ml Injektionslösung und 100 ml 5-Fluorouracil 50 mg/ml Injektionslösung resultierend in den folgenden Konzentrationen wurde getestet:

Konzentration (mg/ml) in der fertigen Mischung

<b>Folinsäure</b>	<b>5-Fluorouracil</b>
5,0	25,0

Aus mikrobiologischer Sicht muss diese Mischung, sowie solche, die mit Ringer-Lösung, 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Glucose-Lösung verdünnt wurden, sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Mischung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) unter Ausschluss von Tageslicht aufzubewahren.

Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Geben Sie angebrochene oder leere Behältnisse bei Ihrem Apotheker ab. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE Informationen

### Was CALCIUMFOLINAT aries enthält:

Der Wirkstoff ist: Folinsäure (als Calciumfolinat)

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Folinsäure (entsprechend 10,8 mg Calciumfolinat).

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 50 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 100 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 200 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

1 Durchstechflasche mit 35 ml Injektionslösung enthält 350 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 500 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 1.000 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### Wie CALCIUMFOLINAT aries aussieht und Inhalt der Packung:

CALCIUMFOLINAT aries ist eine klare, gelbliche Injektionslösung.

CALCIUMFOLINAT aries ist in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich.

Packungsgrößen:

5 ml Injektionslösung /	50 mg Folinsäure als Calciumfolinat,
10 ml Injektionslösung /	100 mg Folinsäure als Calciumfolinat,
20 ml Injektionslösung /	200 mg Folinsäure als Calciumfolinat,
35 ml Injektionslösung /	350 mg Folinsäure als Calciumfolinat,
50 ml Injektionslösung /	500 mg Folinsäure als Calciumfolinat,

100 ml Injektionslösung / 1.000 mg Folinsäure als Calciumfolinat.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Apocare Pharma GmbH  
Hauptstr. 198  
33647 Bielefeld  
Tel.: 0521 / 9717479  
Fax: 0521 / 98911898  
E-Mail: [info@apocarepharma.de](mailto:info@apocarepharma.de)

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im März 2016.**