Gebrauchsinformation: Information für Patienten

calciumfolinat axios 10 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Calciumfolinat - 10 mg Folinsäure entsprechen 10,8 mg 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 oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist calciumfolinat axios und wofür wird es angewendet?

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

<u>calciumfolinat axios wird angewendet:</u>

- 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 sollten Sie vor der Anwendung von calciumfolinat axios beachten?

calciumfolinat axios darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Calciumfolinat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer perniziösen Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B12-Mangel leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie calciumfolinat axios anwenden.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit” und die

Fachinformationen von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

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

Calciumfolinat 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.

Calciumfolinat 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 Calciumfolinat kann eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin B12-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 Calciumfolinat und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung der des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt „Bei Anwendung von calciumfolinat axios zusammen mit anderen Arzneimitteln”).

Calciumfolinat / 5-Fluorouracil
Calciumfolinat 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 Diarrhö. Wenn Calciumfolinat 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 Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, die Dosis von 5-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 vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

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

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

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

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 beachten Sie die 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 Calciumfolinat notwendig machen.

Zu hohe Calciumfolinat-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumor-Aktivität von Methotrexat herabsetzen können. 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 Folinsäure-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.

Anwendung von calciumfolinat axios zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, 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, 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 Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?”).

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

Inkompatibilitäten
Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, Foscarnet, 5-Fluorouracil und Methotrexat wurde berichtet.

Droperidol
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.

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

5-Fluorouracil
Calciumfolinat darf nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden.

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.

Anwendung von calciumfolinat axios zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Wechselwirkungen von calciumfolinat axios 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 Calciumfolinat 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 Calciumfolinat 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 Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Fachinformationen für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

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.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Calciumfolinat die Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

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

Eine Durchstechflasche mit 100 mg Folinsäure enthält 1,4 mmol (31.5 mg) Natrium.
Eine Durchstechflasche mit 200 mg Folinsäure enthält 2,7 mmol (63 mg) Natrium.
Eine Durchstechflasche mit 350 mg Folinsäure enthält 4,8 mmol (110,2 mg) Natrium.
Eine Durchstechflasche mit 500 mg Folinsäure enthält 6,8 mmol (157,4 mg) Natrium.
Eine Durchstechflasche mit 1.000 mg Folinsäure enthält 13,7 mmol (314,8 mg) Natrium.

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

3. Wie ist calciumfolinat axios anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Calciumfolinat darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger (50 mg/ml) 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 Calciumfolinat 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 Calciumfolinat sollten Dosierungen von über 25 - 50 mg parenteral verabreicht werden.

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m^2 Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m^2 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/m^2) 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^2
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m^2
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m^2

<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen:</u>
<u>Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom:</u>
Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500 – 600 mg/m^2 KOF als i.v.-Bolusinjektion.

<u>Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom:</u>
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/m^2 als i.v.-Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m^2 und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil (600 mg/m^2) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

<u>Wöchentliches Therapieprotokoll</u>:
Calciumfolinat 500 mg/m^2 als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m^2 5-Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

<u>Monatliche Therapieprotokolle</u>:
Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m^2 als i.v.-Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m^2 als i.v.-Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung nach 4 bis 5 Wochen.

Calciumfolinat in einer Dosierung von 200 mg/m^2 i.v.-Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m^2 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 Calciumfolinat-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:
Calciumfolinat 500 mg/m^2 KOF als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m^2 KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-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
Calciumfolinat 20 mg/m^2 KOF intravenös als Bolus, gefolgt von 425 mg/m^2 KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezykluses 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 Diarrhö (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhö (3 – 6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen
Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhö (≥ 7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

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^2 über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m^2 gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m^2 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^2 ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Calciumfolinat 40 mg/m^2 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 – 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 axios zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von calciumfolinat axios angewendet haben, als Sie sollten
Es liegen bisher keine Berichte über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Calciumfolinat erhalten haben, vor. 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 Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Alle therapeutischen Indikationen

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

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern
- Depressionen
- Unruhe
- Störungen des Verdauungssystems
- Schlaflosigkeit

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schwerwiegende allergische Reaktion – es kann zu einem plötzlichen juckenden Hautausschlag (Urtikaria) kommen, zum Anschwellen der Hände, Füße, Fußgelenke, Gesicht, Lippen, Mund oder Hals (was Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann), und Sie fühlen sich möglicherweise, als ob Sie gleich in Ohnmacht fallen würden. Diese Nebenwirkung ist ernst zu nehmen. Sie benötigen möglicherweise sofortige medizinische Behandlung.

<u>Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil</u>

Wenn Sie Calciumfolinat in Kombination mit einem Krebsmedikament erhalten, das Fluoropyrimidine enthält, ist es wahrscheinlicher, dass bei Ihnen die folgenden Nebenwirkungen dieses anderen Medikaments auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall höheren Schweregrades
- Dehydrierung aufgrund des Durchfalls
- Entzündung der Schleimhäute des Verdauungstraktes und Mundes (bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen)
- Verminderung der Zahl der Blutzellen (einschließlich lebensbedrohlicher Zustände)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rötung und Schwellung der Handflächen oder Fußsohlen, möglicherweise mit einer Ablösung der Haut verbunden (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- Erhöhte Ammoniakwerte 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 axios aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Aufbewahrungsbedingungen:
Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). 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:

Aus mikrobiologischer Sicht müssen Mischungen, die mit Ringer-Lösung, 0,9 %-iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung oder 5 %-iger (50 mg/ml) Glucose-Lösung verdünnt wurden, sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung einer 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.

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung:
Vor der Anwendung sollte calciumfolinat axios 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 axios 10 mg/ml Injektionslösung ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was calciumfolinat axios enthält
Der Wirkstoff ist: Calciumfolinat. 1 ml Injektionslösung enthält 10,8 mg Calciumfolinat (entsprechend 10 mg Folinsäure).

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 axios aussieht und Inhalt der Packung

calciumfolinat axios ist eine klare, gelbliche Injektionslösung.

calciumfolinat axios ist in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflasche/n erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
AxioNovo GmbH
Kammerichstraße 39
33647 Bielefeld
Tel.: 0521 988 35 - 0
Fax: 0521 988 35 - 18
E-Mail: info@axionovo.de

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2020.