

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### ***Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml Injektionslösung***

Wirkstoff: Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O

**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.
- 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 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-GRY® 200 mg/20 ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml beachten?
3. Wie ist Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml und wofür wird es angewendet?**

Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml ist ein Antidot (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt).

Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml wird ferner in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

##### Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml wird angewendet

- um die Toxizität und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie oder bei 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 Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) im Stadium III nach vorausgegangener kurativer operativer Entfernung des Primärtumors.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml beachten?**

**Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml 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 Anämien durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml anwenden.

**Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml 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

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 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 antiepileptischen Arzneimittel, zunimmt. Während der Anwendung von Calciumfolinat und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel und, falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe Abschnitt „Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml 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 Diarrhoe. 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 Diarrhoe ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhoe vorstellen, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche, klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhoe und/oder Stomatitis auftritt, ist es ratsam, je nach Ausprägung die Therapie sofort abzubrechen, die Therapieintervalle zu strecken bzw. die Dosis von 5-Fluorouracil zu reduzieren und symptomatische Gegenmaßnahmen zu ergreifen, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die auf Grund 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 vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

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

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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) von Methotrexat. Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht-hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat, wie die Nephrotoxizität als Folge der Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner 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 höhere Dosen oder eine länger dauernde 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 Folsäure-Rescue nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben. Eine versehentliche Überdosierung eines Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Anwendung und der Calciumfolinat-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Calciumfolinat als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

Die Möglichkeit, dass der Patient andere Medikamente einnimmt, die mit Methotrexat interagieren (z. B. Medikamente, die mit der Methotrexat-Elimination oder der Bindung an Serumalbumin interagieren), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

#### Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Vor der Anwendung sollte Calciumfolinat 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. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

#### **Kinder**

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml in Kombination mit 5-Fluorouracil bei Kindern mit Darmkrebs liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen.

#### **Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml 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 (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimid) vermindern und so zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit führen (Folate steigern, als einer der Co-Faktoren, den Lebermetabolismus; eine enzyminduzierte Abnahme der Plasmaspiegel antikonvulsiver Arzneimittel kann beobachtet werden) (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4 „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

Wegen chemischer Inkompatibilitäten sollen Calciumfolinat-Lösungen nicht mit Hydrogencarbonat-haltigen Infusionen gemischt werden.

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

#### **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.

#### Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Calciumfolinat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folsäure schädliche Wirkungen verursacht, wenn sie während der Schwangerschaft gegeben wird.

Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Foetus 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 Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Calciumfolinat in die menschliche Muttermilch übergeht. Calciumfolinat kann während der Stillzeit angewandt werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

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

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

#### **Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml enthält Natrium.**

1 ml Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml enthält 0,14 mmol (3,22 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### **3. Wie ist Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml anzuwenden?**

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

Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden.

Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

Die empfohlene Dosis beträgt

## 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<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben wird und sollte bei Dosen von 100 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 Calciumfolinat 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) 12-24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der Methotrexat-Infusion gegeben werden. Die gleiche Dosis wird während der folgenden 72 Stunden alle 6 Stunden verabreicht. Nach mehreren parenteralen Dosen kann auf die orale Form übergegangen werden.

Zusätzlich zur Anwendung von Calciumfolinat sind Maßnahmen, die eine prompte Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen (Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses und Alkalisierung des Urins), integrale Bestandteile der Calciumfolinat-Rescue. Die Nierenfunktion sollte durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion sollte der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l ist, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewandt werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 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*

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:

#### Zweiwöchiges Therapieprotokoll

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

#### Wöchentliches Therapieprotokoll

Calciumfolinat 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 Calciumfolinat-Infusion. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

#### Monatliche Therapieprotokolle

Calciumfolinat 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 aufeinander folgenden Tagen; Wiederholung alle 4-5 Wochen.

Calciumfolinat 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 aufeinander folgenden 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, vom klinischen Ansprechen 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 im 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<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 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 1 Jahr andauern.

##### Therapieprotokoll mit „low-dose“-Folinsäure

Calciumfolinat 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 < 3500 oder Thrombozyten < 100 000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3500) und Thrombozyten (≥ 100 000)
Leukozyten < 2500 oder Thrombozyten < 75 000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3500) und Thrombozyten (≥ 100 000), jedoch für mindestens 3 Wochen

Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität:

leichte bis mittelschwere Stomatitis und/oder leichte Diarrhoe (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
schwere Stomatitis und/oder mittelschwere bis schwere Diarrhoe (3-6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt, jedoch für mindestens 3 Wochen
gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhoe (≥ 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<sup>2</sup> über 5-10 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 5-50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml 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 Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an 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**

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

Nach der Anwendung von Calciumfolinat als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

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

Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen, gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen, Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Calciumfolinat-GRY<sup>®</sup> 200 mg/20 ml zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

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

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen und Urticaria. Es kann ein anaphylaktischer Schock auftreten.

### **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. Bei Anwendung im Rahmen von Kombinationstherapie-Schemen zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms, in denen 5-Fluorouracil als Bolus verabreicht wird, kann es häufig zu einer Verringerung der weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie) kommen.

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

Entzündungen der Schleimhäute des Verdauungstraktes und Mundes (bis hin zu lebensbedrohlichen Ausprägungen), Verminderung der Zahl der Blutzellen (bis hin zu lebensbedrohlichen Ausprägungen).

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

Rötung und Schwellung der Handflächen und 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

#### *Monatliches Therapieprotokoll*

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

Erbrechen und Übelkeit.

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

#### *Wöchentliches Therapieprotokoll*

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

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. 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-GRY® 200 mg/20 ml aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

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

Nach Anbruch des Behältnisses ist die Restmenge zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

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

#### **Was Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml enthält**

- Der Wirkstoff ist Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O 254,2 mg (entsprechend 200 mg Folinsäure). Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält 10 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), verdünnte Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

#### **Wie Calciumfolinat-GRY® 200 mg/20 ml aussieht und Inhalt der Packung**

Klare, gelbliche Lösung; frei von Schwebstoffen.

Calciumfolinat-GRY 200 mg/20 ml ist in Packungen mit 1 bzw. 10 Durchstechflaschen zu je 20 ml Injektionslösung erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**Hersteller**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem (Niederlande)  
Telefon: 00 31 / 23 / 51 47 147  
Telefax: 00 31 / 23 / 53 12 879

Alternativ:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály u. 82  
2100 Gödöllő  
Ungarn

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

März 2016

---

Dieses Arzneimittel ist verschreibungspflichtig.

**Weitere Stärken und Packungsgrößen**

**Calciumfolinat-GRY® 15 mg Tabletten**

Packung mit 10 Tabletten  
Packung mit 30 Tabletten  
Packung mit 90 Tabletten

**Calciumfolinat-GRY® 50 mg/5 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 10 Durchstechflaschen zu je 5 ml Injektionslösung

**Calciumfolinat-GRY® 100 mg/10 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 10 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 10 Durchstechflaschen zu je 10 ml Injektionslösung

**Calciumfolinat-GRY® 300 mg/30 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 30 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 10 Durchstechflaschen zu je 30 ml Injektionslösung

**Calciumfolinat-GRY® 500 mg/50 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml Injektionslösung

**Calciumfolinat-GRY® 800 mg/80 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 80 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 5 Durchstechflaschen zu je 80 ml Injektionslösung

**Calciumfolinat-GRY® 1000 mg/100 ml Injektionslösung**

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 100 ml Injektionslösung  
Packung (Bündelpackung) mit 5 Durchstechflaschen zu je 100 ml Injektionslösung

Versionscode: Z05