

GEBRAUCHSINFORMATION: Information für Anwender

## **FOLI-cell® 500 mg**

Injektionslösung

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.
- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist FOLI-cell® 500 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FOLI-cell® 500 mg beachten?
3. Wie ist FOLI-cell® 500 mg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FOLI-cell® 500 mg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist FOLI-cell® 500 mg und wofür wird es angewendet?**

FOLI-cell® 500 mg gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antidote (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt). FOLI-cell® 500 mg wird ferner in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

#### **FOLI-cell® 500 mg 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 FOLI-cell® 500 mg beachten?

### **FOLI-cell® 500 mg 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 andere 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 von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie FOLI-cell® 500 mg anwenden:

FOLI-cell® 500 mg 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 auch Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

#### 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 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 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 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 Injektionslösung sollte eine klare, leicht gelbe bis gelbe Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, sollte die Lösung verworfen werden. Calciumfolinat Injektionslösung ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

#### Kinder

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von FOLI-cell® 500 mg 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 FOLI-cell® 500 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel 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 (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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen und Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

Calciumfolinat darf im Allgemeinen nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden. Es wurde gezeigt, dass sich in der Lösung Ausfällungen bilden können.

Herstellerhinweis: Unter bestimmten definierten Bedingungen liegen *in vitro* Nachweise zur Mischbarkeit mit einem bestimmten 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel vor.

#### Inkompatibilitäten

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 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 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.

### **3. Wie ist FOLI-cell® 500 mg 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.

FOLI-cell® 500 mg 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.

### **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  $500 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von  $100 \text{ mg} - 500 \text{ mg/m}^2$  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<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:

#### *Zweimonatiges Therapieprotokoll:*

Calciumfolinat mit 200 mg/m<sup>2</sup> als i.v. 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 bis 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 von 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 i.v. Infusion über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil als i.v. Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion 1mal 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<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolus, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil als i.v. 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 ( $\geq 3.500$ ) und Thrombozyten ( $\geq 100.000$ )
Leukozyten <2.500 oder Thrombozyten <75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten ( $\geq 3.500$ ) und Thrombozyten ( $\geq 100.000$ ), jedoch für mindestens 3 Wochen

*Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler 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 ( $\geq 7$ Stühle/Tag) $\pm$ 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 FOLI-cell® 500 mg 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 dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1 000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10 000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Alle therapeutischen Indikationen:

##### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider/anaphylaktischer Reaktionen und juckender Hautausschlag (Nesselsucht), Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder Rachens (was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann) und Sie können das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden. Dies ist eine sehr ernste Nebenwirkung; eventuell benötigen Sie dringend ärztliche Behandlung.

##### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Nicht bekannt: erhöhte Ammoniakwerte im Blut.

##### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Sehr häufig: Verringerung der Anzahl von Blutzellen, einschließlich lebensbedrohlicher Zustände.

##### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

##### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

##### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Häufig: Rötung und Schwellung der Handinnenflächen oder Fußsohlen, die zu einem Abschälen der Haut führen können („Hand-Fuß-Syndrom“).

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Selten: Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt Anwendung von FOLI-cell® 500 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln).

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Sehr häufig: Entzündung der Schleimhäute des Verdauungssystems, einschließlich der Mundschleimhaut (es traten lebensbedrohliche Zustände auf).

Gelegentlich: Nach der Anwendung von Calciumfolinat 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:***

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit.

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Sehr häufig: (schwere) muköse Toxizität.

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

### ***Wöchentliches Therapieprotokoll:***

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

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. 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 FOLI-cell® 500 mg aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (gebrauchsfertige Zubereitung) wurde bei lichtgeschützter Lagerung für 72 Stunden bei 2°C bis 8°C und bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. 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 FOLI-cell® 500 mg enthält**

Der Wirkstoff ist: Calciumfolinat 5H<sub>2</sub>O.

1 Durchstechflasche FOLI-cell® 500 mg mit 50 ml Injektionslösung enthält 635 mg Calciumfolinat 5H<sub>2</sub>O, entsprechend 500 mg Folinsäure.

### **Die sonstigen Bestandteile sind**

Trometamol, Salzsäure 36%, Wasser für Injektionszwecke.

**Wie FOLI-cell® 500 mg aussieht und Inhalt der Packung**

Klare, leicht gelbe bis gelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

FOLI-cell® 500 mg ist in Packungen mit 1 bzw. 5 Durchstechflaschen erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2–18, 61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0, Telefax: 06101 603-3888

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2017.