

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Rescuvolin 5 mg/ml 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 bitte 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 Rescuvolin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rescuvolin beachten?
3. Wie ist Rescuvolin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rescuvolin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

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

Rescuvolin 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 sollten Sie vor der Anwendung von Rescuvolin beachten?**

##### **Rescuvolin darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Calciumfolinat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an perniziöser Anämie oder anderen Anämien leiden, die durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel verursacht sind.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch 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, bevor Sie Rescuvinol anwenden.

**Calciumfolinat darf nur als intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben werden und darf nicht intrathekal angewandt werden.** Nach der intrathekalen Gabe von Folsäure 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 angewandt werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat.

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 Folsäure 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 des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt „Anwendung von Rescuvinol 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 Diarrhöe. 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 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-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 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 werden.

#### 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 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 Rescuvinol 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 Rescuvinol 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 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 die Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „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, 5-Fluorouracil, Foscarnet 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.

#### *5-Fluorouracil*

Calciumfolinat darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5 % in Wasser inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4 °C, 23 °C oder 32 °C gelagert wurde.

#### *Foscarnet*

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

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

#### *Schwangerschaft*

Es 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/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Rescuvinol kann während der Stillzeit angewandt werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

### *Fortpflanzungsfähigkeit*

Folinsäure kommt natürlich im Körper vor. Deswegen wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit und potentieller Schädigungen des Kindes im Mutterleib durchgeführt.

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

Calciumfolinat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Rescuvinol enthält Natrium**

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Rescuvinol enthält 1,5 mmol (36 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Rescuvinol enthält 3,0 mmol (72 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Rescuvinol enthält 6,0 mmol (144 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit 60 ml Rescuvinol enthält 9,0 mmol (216 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml Rescuvinol enthält 15,0 mmol (360 mg) Natrium.

Eine Durchstechflasche mit 180 ml Rescuvinol enthält 27,0 mmol (648 mg) Natrium.

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

## **3. Wie ist Rescuvinol anzuwenden?**

### **Calciumfolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie:**

Da das Dosierungsschema des Calciumfolinat-Rescues stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema des Calciumfolinat-Rescues 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 dienen, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewandt werden:

Die parenterale Anwendung des 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.

Ein 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 des Calciumfolinat-Rescues 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 des Calciumfolinat-Rescues. 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  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$  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 $0,05 \mu\text{mol/l}$ :
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 $\text{mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 $\text{mg/m}^2$
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 $\text{mg/m}^2$

### **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.

#### *Zweiwöchentliches Therapieprotokoll:*

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

#### *Wöchentliches Therapieprotokoll:*

Calciumfolinat  $500 \text{ mg/m}^2$  als i.v. Infusion über 2 Stunden mit  $500 \text{ mg/m}^2$  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.

#### *Monatliche Therapieprotokolle:*

Calciumfolinat in einer Dosierung von  $20 \text{ mg/m}^2$  als i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von  $425 \text{ mg/m}^2$  als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung nach 4 bis 5 Wochen.

Calciumfolinat in einer Dosierung von  $200 \text{ mg/m}^2$  als i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von  $370 \text{ mg/m}^2$  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.

### **Anwendung bei Kindern**

Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor.

### 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<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 ein 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 < 3.500 oder Thrombozyten < 100.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten ( $\geq 3.500$ ) <u>und</u> Thrombozyten ( $\geq 100.000$ )
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten ( $\geq 3.500$ ) <u>und</u> Thrombozyten ( $\geq 100.000$ ) 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:* Calciumfolinat sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Calciumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m<sup>2</sup> gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m<sup>2</sup> in gleichen Zeitabständen. Die täglichen Calciumfolinat-Dosen sollten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.

*Überdosierung (möglicherweise auftretend bei Trimetrexat-Dosen von über 90 mg/m<sup>2</sup> ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung):* nach dem Absetzen von Trimetrexat Gabe von Calciumfolinat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

nach dem Absetzen von Trimethoprim Gabe von Calciumfolinat 3 – 10 mg/Tag bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

Pyrimethamin-Toxizität:

Im Falle einer Hochdosis-Therapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Calciumfolinat mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

**Art der Anwendung**

Calciumfolinat darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Calciumfolinat 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.

**Wenn Sie eine größere Menge von Rescuvolin erhalten 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.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

**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 1000 Behandelten betreffen):**

- Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen
- Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt „Anwendung von Rescuvolin zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen



**Sehr selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):**

- allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider/anaphylaktischer Reaktionen und Urticaria (plötzlich auftretender, juckender Ausschlag). Es können Schwellungen der Hände, Füße, Knöchel, des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder des Rachens (die zu Beschwerden beim Schlucken und Atmen führen können) auftreten und Sie können das Gefühl haben in Ohnmacht zu fallen. In Einzelfällen wurde über einen anaphylaktischen Schock berichtet. **Dies ist eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie benötigen dringend ärztliche Hilfe.**

**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:**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.
- Entzündung der Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltraktes (Todesfälle sind aufgetreten).
- Verminderung der Blutzellen (einschließlich Todesfällen)

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

- Rötung und Schwellung der Handinnenflächen und Fußsohlen mit Abschuppung der Haut (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- Hyperammonämie

**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 Rescuvolin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

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

### **Was Rescuvolin enthält**

- Der Wirkstoff ist Calciumfolinat. Jede Durchstechflasche mit 10 ml, 20 ml, 40 ml, 60 ml, 100 ml oder 180 ml Lösung enthält 5 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumcitrat (E 331), Natriumhydroxid (E 524), Citronensäure (E 330), Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Rescuvolin aussieht und Inhalt der Packung**

Rescuvolin ist eine klare, gelbliche Lösung.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 54,0 mg Calciumfolinat entsprechend 50 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 108,0 mg Calciumfolinat entsprechend 100 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 40 ml Injektionslösung enthält 216,0 mg Calciumfolinat entsprechend 200 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 60 ml Injektionslösung enthält 324,0 mg Calciumfolinat entsprechend 300 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 540,0 mg Calciumfolinat entsprechend 500 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 180 ml Injektionslösung enthält 972,0 mg Calciumfolinat entsprechend 900 mg Folinsäure.

Es sind Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tel.: +49 (0)4103 8006-0

Fax: +49 (0)4103 8006-100

Mitvertrieb:

medipolis Produktion GmbH & Co. KG

Spitzweidenweg 17 – 19

07743 Jena

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