

# Calciumfolinat HEXAL® Kapseln

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

## Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln beachten?
3. Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln aufzubewahren?
6. Weitere Informationen



## 1 Was ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln und wofür wird es angewendet?

Calciumfolinat HEXAL® Kapseln gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antifolate (Substanzen, die die Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirken). Calciumfolinat HEXAL® Kapseln wird ferner in Kombination mit Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

- Calciumfolinat HEXAL® Kapseln 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 bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom).
  - zur Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind.

### Hinweise

- Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
- Im Gegensatz zu den beiden ersten genannten Anwendungsgebieten ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

## 2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln beachten?

Calciumfolinat HEXAL® Kapseln darf nicht eingenommen werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Calciumfolinat oder einem der sonstigen Bestandteile
- bei perniziöser Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln ist erforderlich**

- wenn Sie Calciumfolinat zusammen mit Methotrexat oder Fluorouracil anwenden. Die Anwendung sollte nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat.
- da eine Behandlung mit Calciumfolinat eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel verursacht sind, maskieren kann.
- da viele zytotoxische Arzneimittel - direkte oder indirekte Hemmer der DNS-Synthese - zu einer Makrozytose führen (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Folsäure behandelt werden.
- da bei Epileptikern, die mit Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Succinimiden behandelt werden, das Risiko besteht, 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 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln").

### Calciumfolinat/Fluorouracil

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 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 Fluorouracil in Kombination angewendet werden, muss die Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit 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-FU zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von Fluorouracil zu beginnen.

Bei Patienten, die eine kombinierte 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 Gebrauchsinformation 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 ver-

zögerten frühen Methotrexat-Elimination, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die Gebrauchsinformation 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 Laborabwägungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

### Bei Einnahme/Anwendung von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Calciumfolinat in Verbindung mit einem Folsäure-Antagonisten (z. B. Coltrimoxazol, 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 antiepileptischen Indikatoren antikonvulsiver Arzneimittel kann beobachtet werden, da der Lebermetabolismus erhöht ist, weil Folate einer der Co-Faktoren sind) (siehe auch die Abschnitte "Besondere Vorsicht bei..." und "Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

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

### Kinder

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln in Kombination mit Fluorouracil bei Kindern mit Darmkrebs liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen.

### 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 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, angewendet 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 Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

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

### Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Calciumfolinat HEXAL® Kapseln daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### 3 Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln einzunehmen?

Nehmen Sie Calciumfolinat HEXAL® Kapseln immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

**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 angewendete Mittel- oder Hochdosis-methotrexat-Protokoll zu beziehen.

#### Hinweis

Bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen, bei denen die enterale Absorption nicht sichergestellt ist, muss die Calciumfolinat-Rescue als parenterale Anwendung erfolgen. Wegen der verringerten enteralen Absorption von Calciumfolinat sollten Dosierungen von über 25 - 50 mg parenteral verabreicht werden.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewendet werden, dienen:

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 - 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. In der Regel sollte Calciumfolinat Initial parenteral in einer Dosis von 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 verbleibende Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbleibende Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l ist, sollten die Calciumfolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbleibender Methotrexat-Spiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewendet 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>

#### Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat 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: Zur Behandlung von Überdosierungen ist eine intravenöse Anwendung von Calciumfolinat erforderlich (40 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage).

##### 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, angewendet werden.

#### In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie

Calciumfolinat wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (425 mg/m<sup>2</sup>) in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche während 5 aufeinander folgenden Tagen angewendet; Wiederholung alle 4 - 5 Wochen.

Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

#### Behandlung von Folsäuremangelzuständen

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich.

Wenn Sie eine größere Menge Calciumfolinat HEXAL® Kapseln eingenommen 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 Fluorouracil und Calciumfolinat sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von Fluorouracil befolgt werden.

### 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Calciumfolinat HEXAL® Kapseln Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

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

#### Alle therapeutischen Indikationen

##### Störungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria

##### Psychiatrische Störungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen

##### Gastrointestinale Störungen

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen

##### Neurologische Störungen

Selten: Anstieg der Anteilhäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln")

##### 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.

##### Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

Nach intravenöser Anwendung von 500 mg/m<sup>2</sup> Calciumfolinat in Kombination mit 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil ("Roswell-Park-Regime") wurden Durchfall höherer Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machten und sogar zum Tod führen können, beobachtet.

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

Sehr häufig: (schwere) muköse Toxizität, Stomatitis

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

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

### 5 Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Behälter und der äußeren Umhüllung nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Aufbewahrungsbedingungen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6 Weitere Informationen

#### Was Calciumfolinat HEXAL® Kapseln enthält:

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

1 Hartkapsel enthält 15 mg Folsäure, als Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O (19,06 mg).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Indigocarmin (E 132), Titanoxid (E 171)

#### Wie Calciumfolinat HEXAL® Kapseln aussieht und Inhalt der Packung

Hartkapseln mit weißem Oberteil und grünem Unterteil.

Calciumfolinat HEXAL® Kapseln ist in Originalpackungen mit 10 (N1), 30 (N2) und 90 (N3) Hartkapseln erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83687 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1444  
E-Mail: medwiss@hexal-onkologie.de



#### Hersteller

Salutas Pharma GmbH  
eine Unternehmen der HEXAL AG  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2006.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und HEXAL wünschen gute Besserung!

604123