

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bendafofin 10 mg/ml Injektionslösung

Calciumfolinat-Hydrat

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, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal.
- 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, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bendafofin 10 mg/ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bendafofin 10 mg/ml beachten?
3. Wie ist Bendafofin 10 mg/ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bendafofin 10 mg/ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST BENDAFOLIN 10 mg/ml UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Bendafofin 10 mg/ml ist ein entgiftendes Mittel bei Anwendung von bestimmten Arzneimitteln zur Krebsbehandlung.

Es wird angewendet:

- in der Therapie von Krebserkrankungen (zytotoxische Therapie) als Antidot, um die Toxizität (Giftigkeit) und die Wirkung von bestimmten Arzneimitteln zur Krebsbehandlung, die sogenannten Folsäure-Antagonisten (wie Methotrexat) zu verringern. Dies soll die Toleranz der Krebsbehandlung verbessern und ist in der Medizin allgemein als "Calciumfolinat-Rescue" bekannt. Außerdem wird Bendafofin 10 mg/ml bei Erwachsenen und Kindern als Antidot bei Überdosierung von diesen Krebsmedikamenten angewendet, um die Symptome der Vergiftung zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken.

- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen (zytotoxische Therapie)

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON BENDAFOLIN 10 mg/ml BEACHTEN?

Bendafolin 10 mg/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 megaloblastischen Anämien, die durch Vitamin B₁₂-Mangel verursacht werden. Während es zu einer Verbesserung des Blutbildes kommen kann, schreiten die Symptome des Nervensystems voran. Dies verschleiert die perniziöse Anämie und erschwert dem Arzt die Diagnosestellung.

Bitte beachten Sie hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil Abschnitt "Schwangerschaft und Stillzeit". Bitte beachten Sie ebenfalls die Packungsbeilagen von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln und anderen Folsäure-Antagonisten sowie 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln, wenn Sie diese einnehmen oder anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Bendafolin 10 mg/ml anwenden.

- Wenn Sie an einer Krebserkrankung des zentralen Nervensystems leiden: Calciumfolinat darf nur als Injektion in den Muskel (intramuskulär) oder in eine Vene (intravenös) gegeben werden und darf nicht im Bereich des zentralen Nervensystems (intrathekal) angewendet werden. Nach der intrathekalen Gabe von Folsäure (der Wirkstoff in Bendafolin) nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.
- Wenn Sie an einer Krebserkrankung leiden, die mit 5-Fluorouracil behandelt wird (z. B. Dickdarmkrebs): Obwohl Calciumfolinat in der zytotoxischen Krebstherapie mit 5-Fluorouracil angewendet werden kann, hat die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Giftigkeit von 5-Fluorouracil verstärkt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Bendafolin 10 mg/ml zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie an Epilepsie leiden und dagegen behandelt werden: Bei Epileptikern, die mit den Wirkstoffen 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 Wirkstoffmenge im Blutplasma (Plasmaspiegel), und falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Leucovorin zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

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.

Viele zytotoxische Arzneimittel - direkte oder indirekte Hemmer der Synthese der Erbsubstanz DNS - führen zu einer Vergrößerung der roten Blutkörperchen (Makrozytose) (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Folsäure behandelt werden.

Ältere und geschwächte Patienten

Da Calciumfolinat die Toxizität von 5-Fluorouracil verstärken kann, sollte die Kombination dieser beiden Arzneistoffe nur mit Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten angewendet werden, weil diese Patienten ein höheres Risiko haben eine Vergiftung des Verdauungstrakts zu entwickeln. Aus diesem Grund kann es nötig sein die 5-Fluorouracil-Dosis zu reduzieren. Die häufigsten Anzeichen, die eine Reduzierung erforderlich machen, sind eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Schleimhautentzündungen (z. B. des Mundes oder des Magens) und/oder Durchfall (Diarrhö).

Anwendung von Bendafofin 10 mg/ml zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Calciumfolinat/5-Fluorouracil

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil (einem Zellgift in der Krebstherapie), besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Entzündungen der Schleimhäute und Mundschleimhaut (Mukositis, Stomatitis) und/oder Durchfall (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 (wie Durchfälle, Entzündungen der Schleimhäute), unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Durchfall ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten mit Durchfällen sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Durchfälle und/oder Stomatitis auftreten, 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 Packungsbeilage von Methotrexat.

Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die Giftigkeit von Methotrexat, die nicht das Blut betrifft (nicht-hämatologische Toxizität), wie die Giftigkeit gegen die Niere (Nephrotoxizität, als Folge von Methotrexat und/oder der Ausfällung von Abbauprodukten von Methotrexat in der Niere). Bei Patienten mit einer verzögerten frühen Ausscheidung von Methotrexat (Methotrexat-Elimination) besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein umkehrbares Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten entwickeln (bitte beachten Sie die Packungsbeilage für Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder Methotrexat verursachten Leistungseinschränkung der Niere (Niereninsuffizienz) ist möglicherweise mit einer verzögerten Ausscheidung 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 Tumoren des zentralen Nervensystems, in denen sich Calciumfolinat nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Unempfindlichkeit gegenüber Methotrexat (Methotrexat-Resistenz) als Folge eines verminderten Transportes durch die Membranen in die Zellen legt auch eine Resistenz gegen die Calciumfolinat-Behandlung nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Eine versehentliche Überdosierung eines Krebsmedikaments wie Methotrexat sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Anwendung und der Calciumfolinat-Behandlung (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.

Calciumfolinat/andere Folsäure-Antagonisten

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/weitere Arzneimittel

Calciumfolinat kann die Effekte der antiepileptischen Arzneimittel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimid vermindern und so zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit

führen (siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ sowie „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

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.

Was muss während der Schwangerschaft beachtet werden, wenn

- nur Calciumfolinat angewendet wird (Monotherapie)?
Es gibt keine Hinweise, dass der Wirkstoff von Bendafolin 10 mg/ml (Calciumfolinat) schädliche Wirkungen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft gegeben wird.
- Calciumfolinat zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird?
Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat (ein Medikament in der Krebstherapie) 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 Bendafolin 10 mg/ml zur Verringerung der Giftigkeit oder um den Effekten entgegenzuwirken, keine Beschränkungen.

Die Anwendung von 5-Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht angezeigt; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Packungsbeilagen für Methotrexat- und anderer Folsäure-Antagonisten- und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel, wenn Sie diese einnehmen bzw. anwenden.

Was muss während der Stillzeit beachtet werden?

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 Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. WIE IST BENDAFOLIN 10 mg/ml ANZUWENDEN?

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Bendafolin 10 mg/ml bei Ihnen anwenden. Für detaillierte Informationen zur Dosierung und Art der Anwendung

siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“ weiter unten in dieser Packungsbeilage.

Art der Anwendung

Bendafolin 10 mg/ml wird in die Vene (intravenös, i.v.) oder in einen Muskel (intramuskulär, i.m.) verabreicht.

Dosis

Der Sie behandelnde Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal wird Ihnen Bendafolin 10 mg/ml verabreichen. Ihr Arzt entscheidet über die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung. Das medizinische Fachpersonal wird Bendafolin 10 mg/ml vorbereiten.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Bendafolin 10 mg/ml verabreicht wurde als nötig

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 (z. B. Methotrexat) 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 die Anwendung von Bendafolin 10 mg/ml vergessen haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn Sie Ihr Krebsmedikament erhalten haben, Ihre Bendafolin-Dosis jedoch nicht. Anzeichen und Symptome einer Vergiftung können auftreten, wenn die Bendafolin-Dosis während der Methotrexat-Therapie zu gering war (siehe Abschnitt, „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“ weiter unten in dieser Packungsbeilage).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Bendafolin 10 mg/ml zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie die Anwendung von Bendafolin 10 mg/ml abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

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

- schwere allergische Reaktion - es können möglicherweise plötzlicher juckender

Ausschlag (Quaddeln), Schwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen (die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann) oder Ohnmacht auftreten. Es geht um eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Behandlung.

- Quaddeln (Urtikaria)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Fieber

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Epilepsie
- Depression
- Unruhe
- Störungen des Verdauungssystems
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)

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

- toxische epidermale Nekrolyse (TEN): schwere Hautreaktion, einschließlich Verlust der Haut
- Stevens-Johnson-Syndrom (SJS): schwere Hautreaktion mit blasenartigem Hautausschlag und Hautentzündung, insbesondere auf den Händen und Füßen und um den Mund, begleitet von Fieber

Wenn Calciumfolinat in Kombination mit einem Arzneimittel gegen Krebs, das ein Fluoropyrimidin als Wirkstoff enthält, angewendet wird, können folgende Nebenwirkungen des anderen Arzneimittels häufiger auftreten:

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

- Übelkeit
- Erbrechen
- schwerer Durchfall
- Austrocknung (Dehydrierung), die Folge von Durchfall sein kann
- Schleimhautentzündung im Verdauungstrakt und im Mund (lebensbedrohliche Zustände sind aufgetreten)
- Verminderung der Anzahl der Blutzellen (einschließlich lebensbedrohlicher Zustände)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rötung und Schwellung auf den Handinnenflächen oder den Fußsohlen, die Schuppung der Haut verursachen kann (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- erhöhte Ammoniak-Spiegel im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden,

können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST BENDAFOLIN 10 mg/ml AUFZUBEWAHREN?

Aufbewahrungsbedingungen

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

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

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

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Die Verdünnung von Bendafolin 10 mg/ml sollte unmittelbar vor Anwendung erfolgen.

Bendafolin 10 mg/ml ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nach Anbruch des Behältnisses: nicht verwendete Lösung sowie Restmengen der Injektions- und Infusionslösung sind zu verwerfen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Haltbarkeit nach Verdünnung mit:

- Wasser für Injektionszwecke 24 Stunden bei Raumtemperatur,
- 10%ige Glucose-Lösung 8 Stunden bei Raumtemperatur,
- 0,9%iger Kochsalz-Lösung und 5%ige Glucose 8 Stunden bei Raumtemperatur,
- 0,9%iger Kochsalz-Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur,
- Ringer Laktat-Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur,
- 5%ige Glucose-Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Trübungen oder Teilchen sichtbar sind.

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 Bendafolin 10 mg/ml enthält

Der Wirkstoff ist: Calciumfolinat-Hydrat.

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 10 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat-Hydrat, d. h. 5 ml Injektionslösung enthalten 54 mg Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 50 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält 10 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat-Hydrat, d. h. 20 ml Injektionslösung enthalten 216 mg Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 200 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält 10 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat-Hydrat, d. h. 50 ml Injektionslösung enthalten 540 mg Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 500 mg Folinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 100 ml Lösung enthält 10 mg/ml Folinsäure, als Calciumfolinat-Hydrat, d. h. 100 ml Injektionslösung enthalten 1080 mg Calciumfolinat-Hydrat, entsprechend 1000 mg Folinsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Trometamol, Salzsäure 18 %, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bendafofin 10 mg/ml aussieht und Inhalt der Packung:

Bendafofin 10 mg/ml ist eine klare und gelbliche Lösung in einer Durchstechflasche aus klarem Braunglas.

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen zu je 5 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 20 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen zu je 20 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen zu je 50 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche zu 100 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen zu je 100 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089/45080878-70
E-Mail: info@bendalis.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2022.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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.

Vor der Anwendung sollte die Bendafofin-Lösung visuell geprüft werden. Die Lösung zur Injektion oder Infusion sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Teilchen beobachtet werden, sollte die Lösung verworfen werden. Bendafofin-Lösung zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Chemische Unverträglichkeiten wurden zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, Fluorouracil, Foscarnet und Methotrexat berichtet. Deswegen darf Bendafofin 10 mg/ml nicht mit Arzneimitteln gemischt werden, die diese Wirkstoffe enthalten.

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 Hochdosis-Methotrexat-Protokoll zu beziehen.

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

Die Anwendung der Calciumfolinat-Rescue durch Infusion oder Injektion (parenterale Anwendung) muss bei Patienten mit Störungen der Aufnahme von Nährstoffen (Malabsorptionssyndromen) oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die Aufnahme im Magen-Darm-Trakt (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/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m² 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 Fähigkeit, Methotrexat auszuschcheiden (individuelle Exkretionskapazität) ab. Als eine Regel sollte die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg (6 - 12 mg/m²), 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 verab-

reicht. 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), unverzichtbare 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 $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ 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 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

In Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen:

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

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Calciumfolinat 20 mg/m^2 als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m^2 als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m^2 5-Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Calciumfolinat-Infusion.

Monatliche Therapieprotokolle:

Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m^2 als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m^2 als i.v.-Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m^2 als i.v.-Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen:

Unter der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil kann eine Anpassung 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.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

Gegengift (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/m² über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m² gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m² 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/m² ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung):

nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Calciumfolinat 40 mg/m² 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.

Was ist zu beachten, wenn zu wenig Bendafofin 10 mg/ml angewendet wurde?

Bei der Anwendung von Calciumfolinat zur Vorbeugung von Vergiftungserscheinungen resultierend aus einer Methotrexat-Therapie, kann eine zu niedrige Dosierung verbunden sein mit den spürbaren Nebenwirkungen einer hochdosierten Methotrexat-Stoßtherapie (siehe Gebrauchsinformation zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln).