

Gebrauchsinformation

Bitte lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.

- 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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

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



Calciumfolinat HEXAL® Kapseln

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Calciumfolinat 5 H₂O.

1 Hartkapsel enthält 15 mg Folsäure, als Calciumfolinat 5 H₂O (19,06 mg)

Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171)

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

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

1.1 Calciumfolinat HEXAL® Kapseln gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antidote (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt). Calciumfolinat HEXAL® Kapseln wird ferner in Kombination mit Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

1.2 von:

HEXAL AG
Industriestraße 25, 83607 Holtkirchen
Tel.: (08024) 908-0, Fax: (08024) 908-1444
E-Mail: medwiss@hexal-onkologie.de

hergestellt von:
Salutas Pharma GmbH,
ein Unternehmen der HEXAL AG
Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben

1.3 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“.

- Zur Behandlung von Folsäuremangelzuständen unterschiedlicher Genese, die durch diätetische Maßnahmen nicht zu beheben sind.

Hinweise

- Bei dieser Indikationsstellung sollte ein Vitamin-B₁₂-Mangel differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

- Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Anwendungsgebieten ist hier die Anwendung von Folsäure ausreichend.

- In Kombination mit 5-Fluorouracil bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom).

2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat HEXAL® Kapseln beachten?

2.1 Calciumfolinat HEXAL® Kapseln darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Calciumfolinat oder, einem der sonstigen Bestandteile

- bei perniciöser Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B₁₂-Mangel

2.2 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat oder Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewendet werden.

Eine Behandlung mit Calciumfolinat kann eine perniciöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin B₁₂-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 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 einzeln noch gleichzeitig erhalten 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 vorhergehenden 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 Ausscheidung 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 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 Antifolmativ-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 liegt 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 Laborabwischungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

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

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 Fetus 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 (GPG-Fachinformation) für Methotrexat und andere Folsäure-Antagonisten- und Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

Silizel

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 das Bedienen von Maschinen

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

2.3 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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 die Abschnitte „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise“ und „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

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

3. Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln anzuwenden?

Calciumfolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie

Da das Dosierungsschema der Calciumfolinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mündlichen 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.

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 angewandt werden, dienen:

Die Calciumfolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 - 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 Exkretionskapazität für Methotrexat ab. In der Regel sollte Calciumfolinat initial parenteral in einer Dosis von 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 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-Bloodspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung	Calciumfolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden angewandt werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimethoxal und Pyrimethamin

Trimethoxal-Toxizität

Prävention
Calciumfolinat sollte während einer Behandlung mit Trimethoxal und während der 72 Stunden nach der letzten Trimethoxal-Dosis täglich gegeben werden. Calciumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m² über 5 - 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 Trimethoxal angepasst werden.

Überdosierung (möglichweise auftretend bei Trimethoxal-Dosen von über 90 mg/m² ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung)

Nach dem Absetzen von Trimethoxal: Zur Behandlung von Überdosierungen ist eine intravenöse Anwendung von Calciumfolinat erforderlich (40 mg/m² 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, angewandt werden.

In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie

Calciumfolinat wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (425 mg/m²) in einer Dosierung von 20 mg/m² 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.

Was ist zu tun, wenn eine größere Menge als empfohlen eingenommen wurde?

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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Häufigkeit	Prozent
Sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig	weniger als 1 von 10 Behandelten, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich	weniger als 1 von 100 Behandelten, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten	weniger als 1 von 1.000 Behandelten, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten	1 Fall oder weniger von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Alle therapeutischen Indikationen

Störungen des Immunsystems
Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urtikaria

Psychiatrische Störungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen

Gastrointestinale Störungen

Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen

Neurologische Störungen

Selten: Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“)

Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieprotokoll ab, bedingt durch die Verstärkung der durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

Nach intravenöser Anwendung von Calciumfolinat 500 mg/m² in Kombination mit 5-Fluorouracil 500 mg/m² („Roswell-Park-Regime“) wurden Durchfall höheren 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 Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. Wie ist Calciumfolinat HEXAL® Kapseln aufzubewahren?

Das Verfallsdatum des Arzneimittels ist auf dem Behältnis und der Foltschachtel aufgedruckt. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr nach diesem Datum!

Stand der Information
August 2005

Bitte bewahren Sie das Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf!

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