



Calciumfolinat-GRY® 300 mg/30 ml Injektionslösung

Calciumfolinat 5 H₂O

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn 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 Calciumfolinat-GRY® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat-GRY® beachten?
3. Wie ist Calciumfolinat-GRY® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Calciumfolinat-GRY® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Calciumfolinat-GRY® und wofür wird es angewendet?

Calciumfolinat-GRY® ist ein entgiftendes Mittel bei Anwendung von bestimmten Arzneimitteln zur Krebsbehandlung. Calciumfolinat-GRY® wird ferner in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

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 so genannten 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 *Calciumfolinat-GRY®* 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)
 - bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom).
 - als unterstützende (adjuvante) Chemotherapie von Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) im Stadium III nach vorausgegangener kurativer operativer Entfernung des Primärtumors.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Calciumfolinat-GRY® beachten?

Calciumfolinat-GRY® 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 mit 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 Calciumfolinat-GRY® anwenden.

- **Wenn Sie an einer Krebserkrankung des zentralen Nervensystems leiden: Calciumfolinat-GRY® 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 Calciumfolinat-GRY®) 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-GRY® in der zytotoxischen Krebstherapie mit 5-Fluorouracil angewendet werden kann, hat die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat-GRY® mit 5-Fluorouracil gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Giftigkeit von 5-Fluorouracil verstärkt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 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 „Anwendung von Calciumfolinat-GRY® 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, angewendet 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-GRY® 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 (Diarrhoe).

Anwendung von Calciumfolinat-GRY® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren 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 (Diarrhoe). Wenn Calciumfolinat und 5-Fluorouracil in Kombination angewendet 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, Entzündung 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 Durchfall 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 vorherigen 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 durch Methotrexat verursachten Leistungseinschränkung der Niere (Niereninsuffizienz) ist möglicherweise mit einer verzögerten Ausscheidung von Methotrexat verbunden und kann höhere Dosen oder eine länger dauernde 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 Folsäure-Behandlung nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Eine versehentliche Überdosierung eines Krebsmedikamentes 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 wechselwirken (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-GRY®/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-GRY®/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 Folsäure schädliche Wirkungen verursacht, wenn sie 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 Calciumfolinat 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 bitte auch die Packungsbeilagen für Methotrexat- und andere 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.

Calciumfolinat-GRY® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,22 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 1 ml Injektionslösung. Dies entspricht 4,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung (für eine 30 ml Durchstechflasche).

3. Wie ist Calciumfolinat-GRY® anzuwenden?

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Calciumfolinat-GRY® 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

Calciumfolinat-GRY® 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 Calciumfolinat-GRY® verabreichen. Ihr Arzt entscheidet über die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung. Das medizinische Fachpersonal wird Calciumfolinat-GRY® vorbereiten.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Calciumfolinat-GRY® 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 Calciumfolinat-GRY® vergessen haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn Sie Ihr Krebsmedikament erhalten haben, Ihre Calciumfolinat-GRY® -Dosis jedoch nicht. Anzeichen und Symptome einer Vergiftung können auftreten, wenn die Calciumfolinat-GRY®-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 Calciumfolinat-GRY® zu stark oder zu schwach ist.

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 Aus- schlag (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)

