

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

# Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion

## 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 an Ihren Arzt, Apotheker oder medizinische 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 medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

## **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

# 1. Was ist Leucovorin und wofür wird es angewendet?

---

Leucovorin 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 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 Leucovorin 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 Leucovorin beachten?

---

### **Leucovorin 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-B<sub>12</sub>-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 Leucovorin 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 Leucovorin anwenden.

- Wenn Sie an einer Krebserkrankung des zentralen Nervensystems leiden:

Leucovorin 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 Folinsäure (der Wirkstoff in Leucovorin) 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 Leucovorin in der zytotoxischen Krebstherapie mit 5-Fluorouracil angewendet werden kann, hat die gleichzeitige Anwendung von Leucovorin mit 5-Fluorouracil gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Giftigkeit von 5-Fluorouracil verstärkt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Leucovorin 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 (der Wirkstoff in Leucovorin) 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, 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 Leucovorin behandelt werden.

### Ältere und geschwächte Patienten

Da Leucovorin 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 Leucovorin 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.

### Leucovorin/ 5-Fluorouracil

Leucovorin 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 (Diarrhö). Wenn Leucovorin 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 Leucovorin 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.

Leucovorin darf nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v.-Injektion oder -Infusion gemischt werden.

Bei Patienten, die eine kombinierte 5-Fluorouracil/ Leucovorin-Behandlung erhalten, sollte der Calciumspiegel kontrolliert und zusätzlich Calcium gegeben werden, falls der Calciumspiegel niedrig ist.

### Leucovorin/ Methotrexat

Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität beachten Sie bitte die Packungsbeilage von Methotrexat.

Leucovorin 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 die Notwendigkeit höherer Dosen oder einer länger dauernden Anwendung von Leucovorin notwendig machen.

Zu hohe Leucovorin-Dosen müssen vermieden werden, da diese die Antitumoraktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei Tumoren des zentralen Nervensystems, in denen sich der Wirkstoff von Leucovorin 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 Leucovorin-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 Leucovorin-Behandlung (Calciumfolinat-Rescue) ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Leucovorin 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.

Leucovorin/ 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.

### Leucovorin/ 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 Leucovorin (Folinsäure) 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 Leucovorin 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 der Wirkstoff von Leucovorin (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 Leucovorin die Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

### **Leucovorin enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 3,03 mg (0,13 mmol) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Lösung. Dies entspricht 1,5 % (für eine 10 ml Durchstechflasche) oder 15 % (für eine 100 ml Durchstechflasche) der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

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

---

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Leucovorin 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**

Leucovorin 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 Leucovorin verabreichen. Ihr Arzt entscheidet über die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung. Das medizinische Fachpersonal wird Leucovorin vorbereiten.

#### **Dauer der Anwendung**

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

#### **Wenn Ihnen eine größere Menge von Leucovorin verabreicht wurde als nötig**

Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Leucovorin erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Leucovorin den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten (z. B. Methotrexat) aufheben.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Leucovorin sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von 5-Fluorouracil befolgt werden.

### **Wenn Sie die Anwendung von Leucovorin vergessen haben**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich wenn Sie Ihr Krebsmedikament erhalten haben, Ihre Leucovorin-Dosis jedoch nicht. Anzeichen und Symptome einer Vergiftung können auftreten wenn die Leucovorin-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 Leucovorin 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 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 Leucovorin 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](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 Leucovorin 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 Leucovorin sollte unmittelbar vor Anwendung erfolgen.

Leucovorin ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

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 Leucovorin enthält

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

Jeder ml der Lösung zur Injektion/ Infusion enthält 12,7 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 10 mg Folinsäure.

1 Ampulle mit 1 ml enthält 12,7 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 10 mg Folinsäure.

1 Ampulle mit 2 ml enthält 25,4 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 20 mg Folinsäure.

1 Ampulle mit 3 ml enthält 38,1 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 30 mg Folinsäure.

1 Ampulle mit 5 ml enthält 63,5 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 50 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 10 ml enthält 127 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 100 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 20 ml enthält 254 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 200 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 317,5 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 250 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 30 ml enthält 381 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 300 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 635 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 500 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 90 ml enthält 1.143 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 900 mg Folinsäure.

1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 1.270 mg Calciumfolinat 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 1.000 mg Folinsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

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

Leucovorin ist eine klare, hellgelbe bis gelbliche Lösung in einer Ampulle oder Durchstechflasche aus klarem Braunglas.

Leucovorin ist erhältlich in

Ampullen zu 1, 2, 3 bzw. 5 ml

Packungen mit 1 Ampulle, 5 Ampullen und 10 Ampullen für alle Füllvolumen

Durchstechflaschen zu 10, 20, 25, 30, 50, 90 bzw. 100 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen und 10 Durchstechflaschen für alle Füllvolumen

Es werden möglicherweise nicht alle Ampullen/ Durchstechflaschen und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

PFIZER PHARMA GmbH

Friedrichstr. 110

10117 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

### **Hersteller**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH



Pfaffenrieder Str. 5

D-82515 Wolfratshausen

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland: Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion

Griechenland: Leucovorin Pfizer

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2023.**

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

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.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewendet 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 Aufnahme im Magen-Darm-Trakt (enterale Absorption) von Calciumfolinat sollten Dosierungen von über 25 bis 50 mg parenteral verabreicht werden.

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 mg bis 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 Fähigkeit, Methotrexat auszuschcheiden (individuelle Exkretionskapazität) ab. Als eine Regel sollte die erste Dosis Calciumfolinat, 15 mg (6 bis 12 mg/m<sup>2</sup>), 12 bis 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), 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 angewendet 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 zytotoxischen Therapie:

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

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

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 dosisbegrenzenden 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/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 bis 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, angewendet werden.

### **Art der Anwendung:**

Leucovorin 10 mg/ml Lösung darf nur in eine Vene (intravenös) oder einen Muskel (intramuskulär) gegeben werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte wegen des Calciumgehaltes eine Verabreichungsgeschwindigkeit von 160 mg pro Minute nicht überschritten werden.

Vor der Anwendung sollte die Leucovorin-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. Leucovorin-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 Leucovorin nicht mit Arzneimitteln gemischt werden, die diese Wirkstoffe enthalten.

Zur intravenösen Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Leucovorin zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

### **Was ist zu beachten, wenn zu wenig Leucovorin angewendet wurde?**

Bei der Anwendung von Leucovorin 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).

palde-3v10lv-ilf-10