

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

# Folinsäure Aurobindo 10 mg/ml

## Injektionslösung

### Folinsäure (als 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 das 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 das 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 Folinsäure Aurobindo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Folinsäure Aurobindo beachten?
3. Wie ist Folinsäure Aurobindo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Folinsäure Aurobindo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Folinsäure Aurobindo und wofür wird es angewendet?

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

#### Hinweise

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

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Folinsäure Aurobindo beachten?

##### Folinsäure Aurobindo 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, verschleiern 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 Folinsäure Aurobindo anwenden.

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

Eine Behandlung mit Calciumfolinat kann eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel verursacht sind, maskieren.

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

##### Ältere und geschwächte Patienten

Da Folinsäure Aurobindo 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).

##### Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Vor der Anwendung sollte Folinsäure Aurobindo visuell geprüft werden. Die Lösung zur Injektion oder Infusion sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, sollte die Lösung verworfen werden. Folinsäure Aurobindo ist als Lösung zur Injektion oder Infusion nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Jeder unverbrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

##### Kinder

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Folinsäure Aurobindo in Kombination mit 5-Fluorouracil bei Kindern mit Darmkrebs liegen keine Untersuchungen vor. Eine Anwendung bei Kindern in dieser Indikation wird daher nicht empfohlen.

##### Anwendung von Folinsäure Aurobindo 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.

##### Folinsäure Aurobindo/5-Fluorouracil

Folinsäure Aurobindo 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 Folinsäure Aurobindo 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 Folinsäure Aurobindo 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.

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

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

##### Folinsäure Aurobindo/Methotrexat

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

Folinsäure Aurobindo 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 Folinsäure Aurobindo notwendig machen.

Zu hohe Folinsäure-Aurobindo-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 Folinsäure Aurobindo 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 Folinsäure-Aurobindo-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 Folinsäure-Aurobindo-Behandlung (Calciumfolinat-Rescue) ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Folinsäure Aurobindo 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.

##### Folinsäure Aurobindo/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.

##### Folinsäure Aurobindo/weitere Arzneimittel

Calciumfolinat kann die Effekte der antiepileptischen Arzneimittel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimide 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.

##### Anwendung von Folinsäure Aurobindo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Wechselwirkungen von Folinsäure Aurobindo mit Genuss- oder Lebensmitteln sind nicht bekannt.

##### 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 Folinsäure Aurobindo (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 Folinsäure Aurobindo 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 Folinsäure Aurobindo (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 Folinsäure Aurobindo die Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst.

#### 3. Wie ist Folinsäure Aurobindo anzuwenden?

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Folinsäure Aurobindo 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

Folinsäure Aurobindo wird in die Vene (intravenös, i. v.) oder in einen Muskel (intramuskulär, i. m.) verabreicht.

##### Dosis

Der Sie behandelnde Arzt oder andere medizinisches Fachpersonal wird Ihnen Folinsäure Aurobindo verabreichen. Ihr Arzt entscheidet über die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung. Das medizinische Fachpersonal wird Folinsäure Aurobindo vorbereiten.

##### Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

##### Wenn Ihnen eine größere Menge Folinsäure Aurobindo verabreicht wurde als nötig

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

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

##### Wenn Sie die Anwendung von Folinsäure Aurobindo vergessen haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich wenn Sie Ihr Krebsmedikament erhalten haben, Ihre Folinsäure Aurobindo-Dosis jedoch nicht. Anzeichen und Symptome einer Vergiftung können auftreten wenn die Folinsäure Aurobindo-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 Folsäure Aurobindo 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:

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Fieber

**Selten:** kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

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

**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)

**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 Folsäure Aurobindo 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 Handflächen oder den Fußsohlen, die Schuppung der Haut verursachen kann (Hand-Fuß-Syndrom)

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

- erhöhter Ammoniak-Spiegel im Blut

#### Gegenmaßnahmen

Setzen Sie sich beim Auftreten von Nebenwirkungen bitte sofort mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt in Verbindung und besprechen Sie das weitere Vorgehen.

#### 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 Folsäure Aurobindo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton/Behältnis nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Aufbewahrungsbedingungen

Das Behältnis vor Licht geschützt im Umkarton bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank) aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Die Verdünnung von Folsäure Aurobindo sollte unmittelbar vor Anwendung erfolgen. Folsäure Aurobindo ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

Sie dürfen Folsäure Aurobindo auch vor Ablauf des Verfalldatums nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken:

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Trübungen oder Teilchen sichtbar sind. Nur klare Lösung anwenden.

#### Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

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 Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken).

Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter [www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung](http://www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung).

#### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

##### Was Folsäure Aurobindo enthält

Der Wirkstoff ist: Folsäure (als Calciumfolinat) 1 Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 1.000 mg Folsäure als Calciumfolinat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Trometamol, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff als Schutzgas.

##### Wie Folsäure Aurobindo aussieht und Inhalt der Packung

Folsäure Aurobindo ist eine klare, gelbliche Injektionslösung.

Folsäure Aurobindo ist in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

##### Pharmazeutischer Unternehmer

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2,  
Valletta Waterfront,  
Floriana FRN 1914  
Malta

##### Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München

Telefon: 089/558909 – 0  
Telefax: 089/558909 – 240

##### Hersteller

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfafrrieder Str. 5  
82515 Wolfratshausen  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2022.**

#### 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 Hochdosismethotrexat-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 Dosenierung 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 auszuschleiden (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 übergewechselt 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 µmol/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 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

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

**Wöchentliches Therapieprotokoll:** Calciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Calciumfolinat-Infusion.

**Monatliches Therapieprotokoll:** Calciumfolinat in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangenem kurativer Resektion des Primärtumors

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

##### Wöchentliches Therapieprotokoll

Calciumfolinat 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, gefolgt von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus 1 Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion 1mal wöchentlich über 6 Wochen. Es werden 6 Zyklen mit 2 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen empfohlen. Unabhängig von Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen sollte die Therapie nicht länger als ein Jahr andauern.

**Therapieprotokoll mit „low-dose“-Folsäure Calciumfolinat** 20 mg/m<sup>2</sup> KOF intravenös als Bolus, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil intravenös als Bolus an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus\* für insgesamt 6 Therapiezyklen. Die Therapiezyklen werden nach 4 und 8 Wochen sowie anschließend alle 5 Wochen wiederholt.

Dosisanpassungen können in Abhängigkeit vom Auftreten toxischer Nebenwirkungen notwendig werden.

#### Therapieunterbrechung bei Auftreten hämatologischer Toxizität

Leukozyten < 3.500 oder Thrombozyten < 100.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und Thrombozyten (≥ 100.000)
Leukozyten < 2.500 oder Thrombozyten < 75.000	Therapie unterbrechen bis Anstieg der Leukozyten (≥ 3.500) und Thrombozyten (≥ 100.000) jedoch für mindestens 3 Wochen

#### Therapieunterbrechung bei Auftreten gastrointestinaler (GI) Toxizität

Leichte bis mittelschwere Stomatitis u./o. leichte Diarrhöe (2 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt
Schwere Stomatitis u./o. mittelschwere bis schwere Diarrhöe (3 – 6 Stühle/Tag)	Therapie unterbrechen bis Normalisierung eintritt jedoch für mindestens 3 Wochen

Gastrointestinale Blutungen, behindernde Diarrhöe (≥ 7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!
---	--------------------

#### 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.

#### Behandlung von Folsäuremangelzuständen

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich.

#### Art der Anwendung:

Folsäure Aurobindo 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 Folsäure-Aurobindo-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. Folsäure Aurobindo-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 Folsäure Aurobindo 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 Folsäure Aurobindo zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

#### Was ist zu beachten, wenn zu wenig Folsäure Aurobindo angewendet wurde?

Bei der Anwendung von Folsäure Aurobindo 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).

**PUREN**

402900600 GI-475-0622-V2.0-P