

# Folinsäure Aurobindo

## 10 mg/ml Injektionslösung

### Folinsäure (als Calciumfolinat)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- 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 dieselben Symptome 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.

#### Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Folinsäure Aurobindo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen 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 gehört zu der Arzneimittelgruppe der Antidote (Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt). Folinsäure Aurobindo wird ferner in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt.

Folinsäure Aurobindo 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 "Folinsäure-Rescue"
- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebserkrankungen
  - bei fortgeschrittener oder metastasierter Krebserkrankung des Dick- und Enddarms (kolorektales Karzinom)
  - als unterstützende (adjuvante) Chemotherapie von Krebserkrankung des Dickdarms (Kolonkarzinom) im Stadium III nach vorausgegangener kurativer operativer Entfernung des Primärtumors.

#### Nur für Darreichungsformen mit maximal 50 mg Folinsäure

- 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 müssen Sie vor der Anwendung von Folinsäure Aurobindo beachten?

##### Folinsäure Aurobindo darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Calciumfolinat oder einem der anderen Bestandteile,
- perniziöser Anämie oder anderen Anämien durch Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Calciumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln.

#### 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.

#### Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Folinsäure Aurobindo ist in folgenden Situationen erforderlich:

**Calciumfolinat darf nur als intramuskuläre oder intravenöse Injektion gegeben werden und darf nicht intrathekal angewandt werden.** Nach der intrathekalen Gabe von Folinsäure nach vorheriger intrathekaler Überdosierung von Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.

#### Allgemein

Calciumfolinat sollte zusammen mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewandt werden.

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 DNS-Synthese - führen zu einer Makrozytose (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Folinsäure 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 anti-epileptischen 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 der des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt „Bei Anwendung von Folinsäure Aurobindo mit anderen Arzneimitteln“).

#### Calciumfolinat / 5-Fluorouracil

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-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 5-Fluorouracil in Kombination angewandt werden, muss die 5-Fluorouracil-Dosierung beim Auftreten von Toxizität stärker reduziert werden, als bei alleiniger Gabe von 5-Fluorouracil.

Die Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil und Calciumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten 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-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 zum Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorgehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosierung von 5-Fluorouracil zu beginnen.

Calciumfolinat darf nicht mit 5-Fluorouracil in der gleichen i.v. Injektion oder Infusion gemischt werden (siehe Abschnitt „Bei Anwendung von Folinsäure Aurobindo mit anderen Arzneimitteln“, Inkompatibilitäten).

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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC / Fachinformation) für Methotrexat.

Calciumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht-hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat, wie die Nephrotoxizität als Folge von Methotrexat und/oder der Ausfällung 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 SPC / Fachinformation 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 Antitumor-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 legt auch eine Resistenz gegen die Folinsäure-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 Folinsäure-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Calciumfolinat als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

Die Möglichkeit, dass der Patient andere Medikamente einnimmt, die mit Methotrexat interagieren, (z.B. Medikamente, die mit der Methotrexat-Elimination oder der Bindung an Serumalbumin interagieren), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

#### 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 ungebrauchte Teil der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden

#### Anwendung von Folinsäure Aurobindo zusammen mit anderen Arzneimitteln

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 (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 „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Folinsäure Aurobindo ist in folgenden Situationen erforderlich“ und „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil hat gezeigt, dass dadurch die Wirksamkeit und Toxizität von 5-Fluorouracil verstärkt wird.

#### Inkompatibilitäten

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Calciumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, 5-Fluorouracil, Foscarnet und Methotrexat wurde berichtet.

#### Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml mit Calciumfolinat 5 mg/0,5 ml: sofortige Ausfällung bei Mischung in einer Spritze über 5 Minuten bei 25 °C, gefolgt von 8 Minuten Zentrifugation.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml mit Calciumfolinat 10 mg/0,5 ml: sofortige Ausfällung, wenn die Arzneimittel unmittelbar nacheinander in ein Y-Adapter injiziert werden, ohne den Y-Adapter zwischen den Injektionen zu spülen.

#### 5-Fluorouracil

Calciumfolinat darf mit 5-Fluorouracil nicht in der gleichen Infusion gemischt werden, da sich ein Präzipitat bilden kann. Es wurde gezeigt, dass 5-Fluorouracil 50 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml, mit oder ohne Dextrose 5 % in Wasser inkompatibel ist, wenn es in verschiedenen Mengen gemischt und in Behältern aus Polyvinylchlorid bei 4 °C, 23 °C oder 32 °C gelagert wurde.

#### Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml mit Calciumfolinat 20 mg/ml: Bildung einer trüben gelben Lösung berichtet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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

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

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren und Stillenden durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Calciumfolinat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folinsäure 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 Fötus abgewogen wird, angewandt 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 5-Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Calciumfolinat mit 5-Fluorouracil.

Beachten Sie auch die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC / Fachinformation) für Methotrexat- und andere Folsäure-Antagonisten- und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

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.

Fragen Sie vor der Einnahme / Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Calciumfolinat darf nur intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Zur intravenösen Injektion oder Infusion kann Calciumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden. Im Falle der intravenösen Anwendung sollten wegen des Calciumgehaltes der Lösung nicht mehr als 160 mg pro Minute injiziert werden.

#### Folinsäure-Rescue in der Methotrexat-Therapie

Da das Dosierungsschema der Folinsäure-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexat-Protokoll das Dosierungsschema der Folinsäure-Rescue vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendung und -methode von Calciumfolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

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

Die parenterale Anwendung der Folsäure-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt ist. Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Calciumfolinat sollten Dosierungen von über 25 - 50 mg parenteral verabreicht werden.

Die Folsäure-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) 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 Folsäure-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. Als eine Regel sollte die erste Dosis Calciumfolinat 15 mg (6 - 12 mg/m<sup>2</sup> KOF) 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 Folsäure-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:	Folsäure, die zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewandt werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup> KOF
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup> KOF
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup> KOF

#### In Kombination mit 5-Fluorouracil in der Therapie von Krebskrankungen

##### Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom

Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 500 - 600 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolusinjektion.

##### Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom

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

Folsäure mit 200 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil als Bolus mit 400 mg/m<sup>2</sup> KOF und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup> KOF) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

##### Wöchentliches Therapieprotokoll

Folsäure 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m<sup>2</sup> KOF 5-Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion eine Stunde nach Beginn der Calciumfolinat-Infusion. Ein Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit anschließend 2 Wochen Pause.

##### Monatliche Therapieprotokolle

Folsäure in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung nach 4 bis 5 Wochen.

Folsäure in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 370 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen; Wiederholung alle 4 Wochen.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist abhängig vom Ansprechen der Therapie und/oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Beim wöchentlichen bzw. monatlichen Therapieprotokoll wird die Kombinationstherapie üblicherweise für 6 Zyklen angewendet.

##### Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen

Unter der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil kann eine Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität, wie in der Produktinformation zu 5-Fluorouracil angegeben, notwendig werden. Eine Reduzierung der Calciumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

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

Die nachfolgenden Dosierungsschemata können derzeit empfohlen werden:

##### Wöchentliches Therapieprotokoll

Folsäure 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 Folsäure 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, beherrschende Diarrhöe (≥ 7 Stühle/Tag) ± exfoliative Dermatitis	Therapie absetzen!

##### 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 gegeben werden. Folsäure kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m<sup>2</sup> KOF 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> - KOF ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung):** nach dem Absetzen von Trimetrexat: Gabe von Folsäure 40 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

##### Trimethoprim-Toxizität

nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Folsäure 3 - 10 mg/Tag bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

##### Pyrimethamin-Toxizität

Im Falle einer Hochdosis-Therapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen sollte zeitgleich Folsäure mit 5 - 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

##### Nur für Darreichungsformen mit maximal 50 mg Folsäure

##### Behandlung von Folsäuremangelzuständen

5 mg (bis maximal 15 mg) Folsäure täglich.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von FOLINSÄURE AUROBINDO zu stark oder zu schwach ist.

##### Wenn Sie eine größere Menge Folsäure Aurobindo angewendet haben als Sie sollten

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 5-Fluorouracil und Calciumfolinat sollten die Hinweise zu Maßnahmen bei Überdosierung von 5-Fluorouracil befolgt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Folsäure Aurobindo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, oder unbekannt

#### Beide therapeutische Indikationen

##### Störungen des Immunsystems

*Sehr selten:* allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria.

##### 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 „Bei Anwendung von Folsäure Aurobindo mit anderen Arzneimitteln“).

##### Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

*Gelegentlich:* Nach der Anwendung von Calciumfolinat als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

#### Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

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

##### Monatliches Therapieprotokoll

##### Gastrointestinale Störungen

*Sehr häufig:* Erbrechen und Übelkeit.

##### Allgemeine Störungen und Veränderungen an der Applikationsstelle

*Sehr häufig:* (Schwere) muköse Toxizität.

Keine Verstärkung der anderen durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z.B. Neurotoxizität).

##### Wöchentliches Therapieprotokoll

##### Gastrointestinale Störungen

*Sehr häufig:* Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <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 Folsäure Aurobindo aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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.

##### Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Nach Anbruch Rest verwerfen.

##### 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.

Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Geben Sie angebrochene oder leere Behältnisse bei Ihrem Apotheker ab. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

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

##### Was Folsäure Aurobindo enthält

Der Wirkstoff ist: Folsäure.

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 vermarktet.

##### Pharmazeutischer Unternehmer

Aurobindo Pharma GmbH  
Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

##### Mitvertrieb

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

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

##### Hersteller

Haupt Pharma Wölfershausen GmbH  
Pfaffenrieder Str. 5

82515 Wolfershausen  
Deutschland

##### Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Januar 2015.