1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncofolic® 50 mg/ml, Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oncofolic enthält 54,65 mg/ml Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 50 mg/ml Folinsäure.

2 ml Lösung enthalten 109,3 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 100 mg Folinsäure.
4 ml Lösung enthalten 218,6 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 200 mg Folinsäure.
6 ml Lösung enthalten 327,9 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 300 mg Folinsäure.
8 ml Lösung enthalten 437,2 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 400 mg Folinsäure.
10 ml Lösung enthalten 546,5 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 500 mg Folinsäure.
18 ml Lösung enthalten 983,7 mg Folinsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 900 mg Folinsäure.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Leicht gelbe, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Folinsäure, Dinatriumsalz wird angewendet
- um im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung bei Erwachsenen und Kindern die Giftigkeit und Wirksamkeit von Folsäureantagonisten wie Methotrexat zu verringern sowie im Falle einer Überdosierung deren Wirkung entgegenzuwirken. In der zytotoxischen Behandlung wird dieses Vorgehen allgemein als „Folinat-Rescue“ bezeichnet.
- in Kombination mit 5-Fluorouracil, im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung.

Hinweis:
Anhaltend hohe Methotrexat-Konzentrationen im Serum sind unter Umständen auch bei niedrigdosierter Methotrexat-Therapie, insbesondere bei Pleuraergüssen, Aszites, Niereninsuffizienz und unzureichender Flüssigkeitszufuhr während einer Methotrexat-Therapie zu erwarten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Folinsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Behandlung

Die Kombinationsbehandlung mit Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil sollte ausschließlich von Ärzten durchgeführt werden, die im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung in der Kombinationsbehandlung mit Folinaten und 5-Fluorouracil erfahren sind.

Es werden verschiedene Behandlungsschemata und verschiedene Dosierungen eingesetzt, jedoch hat sich keines als den anderen überlegen erwiesen.

Die folgenden Behandlungsschemata wurden bei erwachsenen und älteren Patienten zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms eingesetzt und sind hier als Beispiele aufgeführt.

1. Wöchentliches Dosierungsschema

1.1 5-Fluorouracil in mittelhoher Dosierung

500 mg/m² Folinsäure (= 546,5 mg/m² Folinsäure, Dinatriumsalz) als i. v. Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden plus 600 mg/m² 5-Fluorouracil als i. v. Bolusinjektion 1 Stunde nach Beginn der Infusion von Folinsäure, Dinatriumsalz; einmal wöchentlich über insgesamt 6 Wochen wiederholen (= 1 Zyklus).

Der Zyklus wird nach einem Intervall von 2 Wochen wiederholt. Die Anzahl der Zyklen ist vom Ansprechen des Tumors abhängig.

Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosis
Die Dosierung von 5-Fluorouracil ist entsprechend der beobachteten Toxizität anzupassen:

Gastrointestinale Toxizität WHO ≥ 1:
Reduktion auf 500 mg/m².
Wiederaufnahme der Behandlung nur nach vollständiger Normalisierung der Befunde.
Knochenmarktoxizität WHO ≥ 1:
Reduktion auf 500 mg/m².
Wiederaufnahme der Behandlung nur bei folgenden Werten:
Leukozyten > 3.000/µl
Thrombozyten > 100.000/µl

1.2 5-Fluorouracil in hoher Dosierung

500 mg/m² Folinsäure (= 546,5 mg/m² Folinsäure, Dinatriumsalz) als i. v. Infusion über einen Zeitraum von 1–2 Stunden und anschließend 2.600 mg/m² 5-Fluorouracil als Dauerinfusion über 24 Stunden; einmal wöchentlich über insgesamt 6 Wochen wiederholen (= 1 Zyklus).

Der Zyklus wird nach einem Intervall von 2 Wochen wiederholt. Die Anzahl der Zyklen ist vom Ansprechen des Tumors abhängig.

Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosierung
Die Dosierung von 5-Fluorouracil ist entsprechend der beobachteten Toxizität anzupassen:

Lebensbedrohliche Kardiotoxizität:
Beendigung der Therapie

Knochenmarktoxizität WHO ≥ 3:
Reduktion um 20 %
Wiederaufnahme der Behandlung nur bei folgenden Werten:
Leukozyten > 3.000/µl
Thrombozyten > 100.000/µl
Gastrointestinale Toxizität WHO ≥ 3:
Reduktion um 20 %

2. Monatliches Dosierungsschema

2.1 Folinsäure, Dinatriumsalz in mittelhoher Dosierung

200 mg/m² Folinsäure (= 218,6 mg/m² Folinsäure, Dinatriumsalz) täglich, anschließend 370 mg/m² 5-Fluorouracil täglich, beides als i. v. Bolusinjektion verabreicht; an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholen (= 1 Zyklus).

Der Zyklus wird nach 4 Wochen, 8 Wochen und anschließend alle 5 Wochen wiederholt. Die Anzahl der Zyklen ist vom Ansprechen des Tumors abhängig.

Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosierung
Die Dosierung von 5-Fluorouracil ist in jedem Folgezyklus entsprechend der beobachteten Toxizität (WHO) wie folgt anzupassen:

WHO-Toxizität 0:
Tagesdosis um 30 mg/m² erhöhen

WHO-Toxizität 1:
Tagesdosis unverändert

WHO-Toxizität ≥ 2:
Tagesdosis um 30 mg/m² verringern

2.2 Folinsäure, Dinatriumsalz in niedriger Dosierung

20 mg/m² Folinsäure (= 21,86 mg/m² Folinsäure, Dinatriumsalz) täglich, anschließend 425 mg/m² 5-Fluorouracil täglich, beides als i. v. Bolusinjektion verabreicht; an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholen (= 1 Zyklus).
Der Zyklus wird nach 4 Wochen, 8 Wochen und anschließend alle 5 Wochen wiederholt. Die Anzahl der Zyklen ist vom Ansprechen des Tumors abhängig.

Anpassung der 5-Fluorouracil-Dosierung
Liegt keine Toxizität vor (insbesondere, wenn während des Intervalls keine signifikante Knochenmarktoxizität und keine nicht-hämatologischen Nebenwirkungen auftreten), wird empfohlen, die Dosierung von 5-Fluorouracil in jedem Einzelfall um 10 % zu erhöhen.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten zur Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor.

Prävention von Intoxikationserscheinungen bei einer Methotrexat-Therapie („Folinat-Rescue“)

Nur Ärzte, die in der hochdosierten Methotrexat-Therapie erfahren sind, sollten Folinsäure, Dinatriumsalz prophylaktisch anwenden.

Die prophylaktische Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz im Rahmen einer Methotrexat-Therapie kann wie unten beschrieben gestartet werden, ohne auf die Ergebnisse der Methotrexat-Konzentrationen im Serum zu warten; die Dosierung kann dann gemäß den Ergebnissen der Methotrexat-Konzentrationen im Serum angepasst werden, wenn diese vorliegen.

Der Anwendung einer Methotrexat-Dosis von ≥ 100 mg/m² (Körperoberfläche) muss eine Verabreichung von Folinsäure, Dinatriumsalz folgen. Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen für die Dosierung und Art der Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz als Antidot bei hochdosierter Methotre-

xat-Therapie. Die folgenden Dosierungsempfehlungen sind daher als Beispiel dargestellt:

Siehe Tabelle 1

Beginn des Rescues
Nicht später als 18 bis 30 Stunden nach Beginn der intravenösen Anwendung von Methotrexat.

Ende des Rescues
Frühestens 72 Stunden nach Beginn der intravenösen Anwendung von Methotrexat. Bei Abschluss des Rescues sollte der Methotrexat-Konzentration im Serum unter 10^{-7} mol/l, vorzugsweise unter 10^{-8} mol/l liegen.

Ein „Over-Rescue" kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen. Bei unzureichendem Rescue können unter hochdosierter Methotrexat-Therapie erhebliche toxische Nebenwirkungen auftreten.

Art der Anwendung
Oncofolic darf nur intravenös angewendet werden, entweder unverdünnt durch Injektion oder durch Infusion nach Verdünnung.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Kombination von Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil ist nicht angezeigt bei:
- bestehenden Gegenanzeigen gegen 5-Fluorouracil, vor allem Stillzeit,
- schwerer Diarrhö.

Eine Therapie mit Folinsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil darf bei Patienten, die gastrointestinale Toxizitätserscheinungen verschiedener Schweregrade zeigen, nicht eingeleitet oder fortgesetzt werden, bis diese Symptome vollständig abgeklungen sind. Patienten mit Diarrhö sind besonders sorgfältig zu überwachen, bis die Diarrhö abgeklungen ist, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung eintreten kann (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Zur Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil während Schwangerschaft und Stillzeit sind die Hinweise in Abschnitt 4.6 und die Fachinformationen der Methotrexat- und 5-Fluorouracil-enthaltenden Arzneimittel zu beachten.

Folinsäure, Dinatriumsalz ist nicht geeignet zur Behandlung von perniziöser Anämie oder anderen, durch Vitamin-B_{12}-Mangel bedingten Anämien. Wenn es auch zu hämatologischen Remissionen kommen kann, die neurologischen Erscheinungen bleiben jedoch progredient.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Folinsäure, Dinatriumsalz darf nur intravenös entweder unverdünnt als Injektion oder nach Verdünnung als Infusion verabreicht werden. Folinsäure, Dinatriumsalz darf nicht intrathekal angewendet werden. Nach der intrathekalen Gabe von Folinsäure, Dinatriumsalz aufgrund einer Überdosierung von intrathekal appliziertem Methotrexat wurden Todesfälle berichtet.

Allgemein
Folinsäure, Dinatriumsalz darf zusammen mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil nur unter direkter Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat.

Eine Behandlung mit Folinsäure, Dinatriumsalz kann eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin-B_{12}-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, Dinatriumsalz behandelt werden.

Patienten mit Epilepsie
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 Folinsäure, Dinatriumsalz und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung des Anti-Epileptikums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Folinsäure, Dinatriumsalz/Methotrexat
Folinsäure, Dinatriumsalz sollte nicht gleichzeitig mit einem antineoplastischen Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat) zur Modifizierung oder Unterdrückung der klinischen Toxizität verabreicht werden, da die therapeutische Wirkung des Antagonisten aufgehoben werden kann, außer im Falle einer Überdosierung des Folsäureantagonisten (siehe unten).

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

Folinsäure, Dinatriumsalz hat keinen Einfluss auf die nicht-hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat, wie die Nephrotoxizität als Folge einer Ausfällung von Methotrexat und/oder seiner 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 Fachinformation für Methotrexat). Eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung kann durch eine Flüssigkeitsansammlung in „Third Spaces" (z. B. Aszites oder pleuralen Ergüssen) sowie Niereninsuffizienz, unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder Verabreichung nicht-steroidaler Antiphlogistika oder Salicylate hervorgerufen werden. Unter diesen Umständen können höhere Dosen von Folinsäure, Dinatriumsalz oder eine längere Anwendung erforderlich sein.

Zu hohe Dosen von Folinsäure, Dinatriumsalz müssen vermieden werden, da diese die Antitumor-Aktivität von Methotrexat herabsetzen können. Dies gilt besonders bei ZNS-Tumoren, in denen sich Folinsäure, Dinatriumsalz nach wiederholten Behandlungszyklen anreichert.

Methotrexatresistenz als Folge eines verminderten Membrantransports legt auch eine Resistenz gegen das Folinsäure-Rescue nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Bei der Behandlung einer unbeabsichtigten Überdosierung von Folsäureantagonisten sollte Folinsäure, Dinatriumsalz so bald wie möglich verabreicht werden. Je länger der Zeitraum zwischen der Verabreichung des Antifolats (z. B. Methotrexat) und des Folinsäure, Dinatriumsalz-Rescues ist, desto schwächer wirkt Folinsäure, Dinatriumsalz der Toxizität entgegen. Eine Überwachung der Methotrexat-Konzentration im Serum ist bei der Bestimmung der optimalen Dosis und Dauer der Behandlung mit Folinsäure, Dinatriumsalz von entscheidender Bedeutung.

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

Tabelle 1: Folinsäure, Dinatriumsalz-Rescue nach intravenöser Gabe von Methotrexat (MTX):

MTX-Konzentration im Serum 24 – 30 Stunden nach Gabe von MTX	Dosis Folinsäure, Dinatriumsalz (mg/m² Körperoberfläche) berechnet als Folinsäure und Dosierungsintervall (Stunden)	Dauer der Behandlung
$1{,}0 \times 10^{-8}$ mol/l – $1{,}5 \times 10^{-6}$ mol/l	10 bis 15 mg/m² alle 6 Stunden	48 Stunden
$1{,}5 \times 10^{-6}$ mol/l – $5{,}0 \times 10^{-6}$ mol/l	30 mg/m² alle 6 Stunden	bis zu MTX-Konzentration im Serum von $< 5 \times 10^{-8}$ mol/l
$> 5{,}0 \times 10^{-6}$ mol/l	60 bis 100 mg/m² alle 6 Stunden	bis zu MTX-Konzentration im Serum von $< 5 \times 10^{-8}$ mol/l

Folinsäure, Dinatriumsalz/5-Fluorouracil
In der Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil kann es, insbesondere bei älteren oder geschwächten Patienten, zu einer Verstärkung des Toxizitätsprofils von 5-Fluorouracil durch Folinsäure, Dinatriumsalz kommen. Die häufigsten Erscheinungen sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhö, die dosislimitierend sein können. Werden Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil kombiniert eingesetzt, muss die 5-Fluorouracil-Dosis im Falle einer Toxizität stärker reduziert werden als bei einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil. Die toxischen Erscheinungen, die bei Patienten unter der Kombinationstherapie beobachtet werden, sind qualitativ mit denjenigen vergleichbar, die bei Patienten unter 5-Fluorouracil alleine auftreten.

Toxische Erscheinungen des Gastrointestinaltrakts werden häufiger beobachtet und können schwerwiegender oder sogar lebensbedrohlich sein (insbesondere Stomatitis und Diarrhö). In schwerwiegenden Fällen besteht die Behandlung in einem Absetzen von 5-Fluorouracil und Folinsäure, Dinatriumsalz sowie einer unterstützenden intravenösen Therapie. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren behandelnden Arzt unverzüglich aufzusuchen, falls Stomatitis (leichte bis mittelschwere Ulzera) und/oder Diarrhö (wässrige Stühle oder Stuhlgänge) zweimal täglich auftreten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil/Folinsäure, Dinatriumsalz sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis alle Symptome vollständig abgeklungen sind.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die mit einer Diarrhö vorstellig werden, sorgfältig überwacht werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt, da eine rasche klinische, zum Tod führende Verschlechterung auftreten kann. Wenn Diarrhö 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 sowie bei Patienten, die sich zuvor einer Strahlentherapie unterzogen haben, wird geraten, die Therapie mit einer reduzierten Dosis 5-Fluorouraci zu beginnen.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Für Durchstechflaschen mit 2 ml, 4 ml:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Für Durchstechflaschen mit 6 ml:
Dieses Arzneimittel enthält 29,38 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,47 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Für Durchstechflaschen mit 8 ml:
Dieses Arzneimittel enthält 39,18 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,96 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Für Durchstechflaschen mit 10 ml:
Dieses Arzneimittel enthält 48,97 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Für Durchstechflaschen mit 18 ml:
Dieses Arzneimittel enthält 88,15 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,41 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Folinsäure, Dinatriumsalz in Verbindung mit einem Folsäure-Antagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten reduziert oder vollständig aufgehoben sein.

Die gleichzeitige Gabe von Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil verstärkt nachweislich die Wirksamkeit und Toxizität von 5-Fluorouracil.

Bei Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil wurden die folgenden Nebenwirkungen häufig beschrieben: Diarrhö, Dehydrierung, Stomatitis und Leukopenie. Seltener wurden Infektionen, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Unwohlsein, Alopezie, Dermatitis und Anorexie beobachtet.

Lebensbedrohliche Diarrhöen wurden bei einer Verabreichung von 600 mg/m² 5-Fluorouracil (i. v. Bolus einmal wöchentlich) in Kombination mit Folinsäure, Dinatriumsalz beobachtet. Bei der kombinierten Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil ist die Dosierung von 5-Fluorouracil stärker zu reduzieren als bei einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Folinsäure, Dinatriumsalz kann die Effekte antiepileptischer Arzneimittel wie Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimiden vermindern und so zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit führen (eine Abnahme der Plasmaspiegel der enzymatischen Induktoren antikonvulsiver Arzneimittel kann beobachtet werden, da der Lebermetabolismus erhöht ist, weil Folate einer der Co-Faktoren sind) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxizität von Folinsäure, Dinatriumsalz durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folinsäure schädliche Wirkungen verursacht, wenn sie während der Schwangerschaft gegeben wird.
Während einer Schwangerschaft sollte Methotrexat oder 5-Fluorouracil 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 Folinsäure, Dinatriumsalz zur Verringerung der Toxizität oder um den Effekten entgegenzuwirken keine Beschränkungen.

Beachten Sie auch die Fachinformationen für Methotrexat und andere Folsäure-Antagonisten- und 5-Fluorouracil-enthaltende Arzneimittel.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Folinsäure, Dinatriumsalz in die Muttermilch übergeht. Folinsäure, Dinatriumsalz allein kann während der Stillzeit angewandt werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

Methotrexat oder 5-Fluorouracil werden jedoch in die Muttermilch ausgeschieden und beide Wirkstoffe sind während der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen muss vor Beginn einer solchen Behandlung unterbrochen werden.

Was die Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz mit 5-Fluorouracil, Methotrexat oder anderen Folsäure-Antagonisten während der Stillzeit betrifft, beachten Sie bitte auch die Fachinformationen für diese Arzneimittel.

Fertilität
Über die Wirkungen von Folinsäure allein auf die Fertilität und die allgemeine Reproduktionsfähigkeit liegen keinerlei Angaben vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Folinsäure, Dinatriumsalz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der Allgemeinzustand des Patienten ist wahrscheinlich von größerer Bedeutung als durch dieses Arzneimittel bedingte Wirkungen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Tabelle 2: Alle Anwendungsgebiete

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten Allergische Reaktionen – Sensibilisierung, einschließlich anaphylaktoider/anaphylaktischer Reaktionen und Urtikaria
Psychiatrische Erkrankungen	Selten Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosierungen
Erkrankungen des Nervensystems	Selten Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt 4.5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten Gastrointestinale Beschwerden nach hohen Dosierungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich Nach Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet

Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil
Folinsäure, Dinatriumsalz verstärkt die Toxizität von 5-Fluorouracil (siehe Abschnitt 4.5). Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieschema ab.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich Todesfälle
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt Hyperammonämie
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Palmar-plantare Erythrodysästhesie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Mukositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Als Folge von Mukositis traten Todesfälle auf.

Monatliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Erbrechen und Übelkeit

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

Wöchentliches Therapieprotokoll

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Knochenmarkinsuffizienz, einschließlich Todesfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen kann

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Folinsäure, Dinatriumsalz erhalten haben.
Bei der Anwendung von Methotrexat kann eine Überdosierung von Folinsäure, Dinatriumsalz zu einer verminderten Wirksamkeit von Methotrexat führen („Over-Rescue").

Sollte es zu einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Folinsäure, Dinatriumsalz kommen, sind die Anweisungen bei Überdosierung von 5-Fluorouracil zu befolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt, ATC-Code: V 03 AF 06

Wirkmechanismus
Folinsäure ist das Formylderivat der Tetrahydrofolsäure bzw. die aktive Form der Folsäure. Sie ist an verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt, u. a. an der Purinsynthese, der Pyrimidin-Nukleotidsynthese und am Aminosäurestoffwechsel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Biochemische Grundlage für die Methotrexat-Rescue-Therapie mit Folinsäure, Dinatriumsalz
Folinsäure wird häufig angewendet um die Toxizität von Folat-Antagonisten wie Methotrexat herabzusetzen und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Folinsäure und Folat-Antagonisten teilen sich denselben Membrantransport-Carrier und konkurrieren um den Transport in die Zellen, was den Efflux des Folat-Antagonisten stimuliert. Es schützt die Zellen vor den Effekten der Folat-Antagonisten auch durch die Füllung des Pools reduzierter Folate. Eine Reduktion von Folinsäure durch die Dihydrofolat-Reduktase ist nicht erforderlich. Sie dient daher als vorreduzierte Quelle von H4-Folat; sie kann daher die Blockade durch den Folat-Antagonisten umgehen und eine Quelle für die verschiedenen Koenzym-Formen der Folsäure darstellen.

Biochemische Grundlage für die Kombination von Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil
Durch Bindung der Thymidilatsynthetase hemmt 5-Fluorouracil *inter alia* die DNA-Synthese. Die Kombination von Folinsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil führt zur Bildung eines stabilen ternären Komplexes bestehend aus der Thymidilatsynthetase, 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat und 5,10-Methylentetrahydrofolat.

Dies führt zu einer anhaltenden Blockade der Thymidilatsynthetase mit verstärkter Hemmung der DNA-Biosynthese, was im Vergleich zu einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil zu einer erhöhten Zytotoxizität führt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Es wurde eine pharmakokinetische Studie durchgeführt, um die Bioäquivalenz von Folinsäure, Dinatriumsalz mit einem zugelassenen Calciumfolinat-Präparat als Referenz nachzuweisen. Die festgelegten Bioäquivalenzkriterien wurden im Hinblick auf die pharmakokinetischen Parameter für D- und L-Folinsäure sowie für den Metaboliten 5-Methyltetrahydrofolsäure erfüllt. Calciumfolinat- und Folinsäure, Dinatriumsalz-Lösungen sind bioäquivalent.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Folinsäure ist nicht bekannt. Bei der intravenösen Anwendung werden im Serum maximale Konzentrationen der Muttersubstanz (D-/L-Formyltetrahydrofolsäure, Folinsäure) nach 10 Minuten erreicht.

Biotransformation
Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird in der Leber rasch zu 5-Methyltetrahydrofolsäure verstoffwechselt. Man nimmt an, dass diese Umwandlung in keinem Zusammenhang mit dem Vorhandensein der Dihydrofolatreduktase steht und schneller und vollständiger nach oraler als nach parenteraler Anwendung auftritt.

Elimination
Die inaktive isomere Form D-5-Formyltetrahydrofolsäure wird praktisch vollständig unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird teilweise unverändert über die Nieren ausgeschieden, wird jedoch hauptsächlich zu Folsäure verstoffwechselt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Toxizität einer Anwendung in Kombination mit 5-Fluorouracil wurden nicht durchgeführt.
Es liegen keine weiteren Informationen vor, die für den verordnenden Arzt von Bedeutung wären, die nicht bereits in anderen relevanten Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxidlösung 20 %
Salzsäure 3,7 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6): 72 Stunden

Nach Mischen mit 5-Fluorouracil oder Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (siehe Abschnitt 6.6): Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 20 °C – 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung jedoch sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort eingesetzt, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas, Glasart I zu 5, 10 bzw. 20 ml
Verschluss: Bromobutyl-Gummistopfen mit Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Durchstechflaschen mit 2 ml, 4 ml, 6 ml, 8 ml, 10 ml oder 18 ml Injektions-/Infusionslösung.
Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Oncofolic wird intravenös entweder unverdünnt durch Injektion oder durch Infusion nach Verdünnung verabreicht. Die Herstellung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Injektions-/Infusionslösung kann mit 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden.
Oncofolic ist kompatibel mit 5-Fluorouracil.
Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

52448.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Dezember 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt