

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncofolic® 50 mg/ml, Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

2 ml Lösung enthalten 109,3 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 100 mg Folin säure.

4 ml Lösung enthalten 218,6 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 200 mg Folin säure.

6 ml Lösung enthalten 327,9 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 300 mg Folin säure.

8 ml Lösung enthalten 437,2 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 400 mg Folin säure.

10 ml Lösung enthalten 546,5 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 500 mg Folin säure.

18 ml Lösung enthalten 983,7 mg Folin säure, Dinatriumsalz, entsprechend 900 mg Folin säure.

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**

Folin säure, Dinatriumsalz wird angewendet

- um im Rahmen einer zytotoxischen Behandlung bei Erwachsenen und Kindern die Giftigkeit und Wirksamkeit von Folin säureantagonisten 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 AnwendungDosierung**Folin säure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Behandlung**

Die Kombinationsbehandlung mit Folin säure, 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 Folin säure (= 546,5 mg/m² Folin säure, 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 Folin säure, 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 Folin säure (= 546,5 mg/m² Folin säure, 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 Folin säure, Dinatriumsalz in mittelhoher Dosierung**

200 mg/m² Folin säure (= 218,6 mg/m² Folin säure, 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 Folin säure, Dinatriumsalz in niedriger Dosierung

20 mg/m² Folin säure (= 21,86 mg/m² Folin säure, 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-hämatologische 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 Folin säure, Dinatriumsalz prophylaktisch anwenden.

Die prophylaktische Anwendung von Folin säure, 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 Folin säure, Dinatriumsalz folgen. Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen für die Dosierung und Art der Anwendung von Folin säure, 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 Folsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil ist nicht angezeigt bei:

- bestehenden Gegenanzeigen gegen 5-Fluorouracil, vor allem Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwerer Diarrhö.

Eine Therapie mit Folsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil darf bei Patienten, die gastrointestinale Toxizitätsercheinungen 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 Folsäure, 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.

Folsäure, Dinatriumsalz ist nicht geeignet zur Behandlung von perniziöser Anämie oder anderen, durch Vitamin-B₁₂-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

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

Allgemein

Folsäure, 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 Folsäure, Dinatriumsalz kann eine perniziöse Anämie oder andere Anämien, die durch Vitamin-B₁₂-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 Folsäure, 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 Folsäure, 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).

Folsäure, Dinatriumsalz/Methotrexat

Folsäure, 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).

Eine Begleitbehandlung mit Folsäure, Dinatriumsalz hemmt jedoch nicht die antibakterielle Wirkung anderer Folsäureantagonisten wie Trimethoprim und Pyrimethamin.

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

Folsäure, 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 Folsäure, Dinatriumsalz oder eine längere Anwendung erforderlich sein.

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

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

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

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

| MTX-Konzentration im Serum 24–30 Stunden nach Gabe von MTX | Dosis Folsäure, Dinatriumsalz (mg/m ² Körperoberfläche) berechnet als Folsäure und Dosierungsintervall (Stunden) | Dauer der Behandlung |
|--|---|--|
| $1,0 \times 10^{-8}$ mol/l – $1,5 \times 10^{-6}$ mol/l | 10 bis 15 mg/m ² alle 6 Stunden | 48 Stunden |
| $1,5 \times 10^{-6}$ mol/l – $5,0 \times 10^{-6}$ mol/l | 30 mg/m ² 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/m ² alle 6 Stunden | bis zu MTX-Konzentration im Serum von $< 5 \times 10^{-8}$ mol/l |

Serumalbumin interagieren), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laborabweichungen oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

Folinsäure, Dinatriumsalz/5-Fluorouracil

In der Kombinationsbehandlung mit 5-Fluorouracil kann es, insbesondere bei älteren oder geschwächten Patienten, zu einer Verstärkung oder Verschiebung 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-Fluorouracil 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 Phenytoin, 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 Lebermetabo-

lismus 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 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 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.

Die Anwendung von 5-Fluorouracil ist generell während der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Folinsäure, Dinatriumsalz mit 5-Fluorouracil (siehe Abschnitt 4.3). 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.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche 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 Folsäure, Dinatriumsalz erhalten haben.

Bei der Anwendung von Methotrexat kann eine Überdosierung von Folsäure, Dinatriumsalz zu einer verminderten Wirksamkeit von Methotrexat führen („Over-Rescue“).

Sollte es zu einer Überdosierung der Kombination von 5-Fluorouracil und Folsäure, 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

Folsäure ist das Formylderivat der Tetrahydrofolsäure bzw. die aktive Form der Folsäure. Sie ist an verschiedenen Stoff-

wechselprozessen beteiligt, u. a. an der Purinsynthese, der Pyrimidin-Nukleotidsynthese und am Aminosäurestoffwechsel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Biochemische Grundlage für die Methotrexat-Rescue-Therapie mit Folsäure, Dinatriumsalz

Folsäure wird häufig angewendet um die Toxizität von Folat-Antagonisten wie Methotrexat herabzusetzen und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Folsäure 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 Folsäure 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 Folsäure, Dinatriumsalz und 5-Fluorouracil:

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

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 Folsäure, Dinatriumsalz mit einem zugelassenen Calciumfolinat-Präparat als Referenz nachzuweisen. Die festgelegten Bioäquivalenzkriterien wurden im Hinblick auf die pharmakokinetischen Parameter für D- und L-Folsäure sowie für den Metaboliten 5-Methyltetrahydrofolsäure erfüllt. Calciumfolinat- und Folsäure, Dinatriumsalz-Lösungen sind bioäquivalent.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folsäure ist nicht bekannt. Bei der intravenösen Anwendung werden im Serum maximale Konzentrationen der Muttersubstanz (D-/L-Formyltetrahydrofolsäure, Folsäure) 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.

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 Dosen |
| 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 Folsäure, Dinatriumsalz als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet |

Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil

Folsäure, 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 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig Palmar-plantare Erythrodyästhesie |
| 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 |

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

11.2020

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt