

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribosofol® 50 mg/ml Injektions- und Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 54,64 mg Dinatriumfolinat, entsprechend 50,0 mg Folsäure.  
2 ml Lösung enthalten 109,3 mg Dinatriumfolinat, entsprechend 100 mg Folsäure.  
10 ml Lösung enthalten 546,4 mg Dinatriumfolinat, entsprechend 500 mg Folsäure.  
20 ml Lösung enthalten 1092,8 mg Dinatriumfolinat, entsprechend 1000 mg Folsäure.

1 ml Lösung enthält 5,42 mg Natrium (= 0,24 mmol Na<sup>+</sup>)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- und Infusionslösung.  
Klare, gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dinatriumfolinat ist indiziert

- um die Toxizität und die Wirkung von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat bei der zytotoxischen Therapie und Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern zu verringern oder ihnen entgegenzuwirken. In der zytotoxischen Therapie ist dieses Verfahren im Allgemeinen als „Folinat-Rescue“ bekannt.
- in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) in der zytotoxischen Therapie

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

Zur intravenösen Infusion kann Dinatriumfolinat vor der Anwendung mit 0,9 % Natriumchlorid- (9 mg/ml) oder 5 % Glucose-Lösung (50 mg/ml) verdünnt werden. Siehe auch Abschnitte 6.3 und 6.6.

#### Folinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie

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

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

*Die parenterale Anwendung der Folinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen, bei denen die enterale Absorption nicht sichergestellt ist, erfolgen. Auf Grund der sättigbaren enteralen Absorption von Dinatriumfoli-*

*nat sollten Dosierungen über 25–50 mg parenteral verabreicht werden.*

Folinat-Rescue wird dann notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) gegeben wird und sollte bei Dosen von 100–500 mg/m<sup>2</sup> KO in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer der Folinat-Rescue hängen in erster Linie von Art und Dosierung der Methotrexat-Therapie, dem Auftreten von Toxizitätssymptomen und der individuellen Exkretionskapazität von Methotrexat ab. In der Regel sollte die erste Dosis von 15 mg (6–12 mg/m<sup>2</sup>) Dinatriumfolinat 12–24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach Beginn der Methotrexat-Infusion verabreicht 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 Folinat sind Maßnahmen, die eine sofortige Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen (Aufrechterhaltung einer hohen Urinausscheidung und Alkalisierung des Urins), wesentliche Bestandteile der Folinat-Rescue. Die renale Funktion sollte durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion sollte der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Falls der verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l ist, sollten die Dinatriumfolinat-Dosen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Dinatriumfolinat, das 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>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

#### In Kombination mit 5-FU in der zytotoxischen Therapie:

Verschiedene Therapieregimes und Dosierungen wurden angewandt, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Die folgenden Therapieschemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiele gegeben. Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern und Jugendlichen vor.

**Wöchentliches Therapieregime:** Dinatriumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden, zusätzlich 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als Bolusinjektion in der Mitte oder am Ende der Dinatriumfolinat-Infusion.

**Zweiwöchentliches Therapieregime:** Dinatriumfolinat 200 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Bolusinjektion

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

**Monatliches Therapieregime:** Dinatriumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Bolusinjektion oder 200 bis 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v.-Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden, sofort gefolgt von 425 oder 370 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als i.v.-Bolusinjektion während fünf aufeinanderfolgender Tage.

Bei der Kombinationstherapie mit 5-FU könnten Veränderungen der 5-FU-Dosis notwendig sein und Therapie-freie Intervalle abhängig vom Zustand des Patienten, dem klinischen Ansprechen und der dosislimitierenden Toxizität, die in der Fachinformation von 5-FU angegeben wird. Eine Reduktion der Dinatriumfolinat-Dosis ist nicht notwendig.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

#### Antidot gegen die Folsäureantagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin:

Trimetrexat-Toxizität:

- Prävention: Dinatriumfolinat sollte während der Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis jeden Tag gegeben werden. Dinatriumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> für 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 in vier Dosen von je 20 mg/m<sup>2</sup>, in gleichmäßigen Zeitabständen verabreicht werden. Die täglichen Dinatriumfolinat-Dosen sollten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.
- Überdosierung (möglicherweise auftretend bei Trimetrexat-Dosen über 90 mg/m<sup>2</sup> ohne gleichzeitige Verabreichung von Dinatriumfolinat): nach Absetzen von Trimetrexat, Gabe von Dinatriumfolinat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

- Nach Absetzen von Trimethoprim, Gabe von 3–10 mg/Tag Dinatriumfolinat bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes.

Pyrimethamin-Toxizität:

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Perniziöse Anämie oder andere Anämien durch Vitamin-B12-Mangel

Hinsichtlich der Anwendung von Dinatriumfolinat mit Methotrexat oder 5-FU während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6 und Fachinformation (SPC)

von Methotrexat- und 5-FU-haltigen Arzneimitteln.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

##### Allgemein

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

Die Behandlung mit Dinatriumfolinat kann zu einer Maskierung einer perniziösen Anämie oder anderer Anämien, die Folge eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels sind, führen.

Viele zytotoxische Arzneimittel – direkte oder indirekte Inhibitoren der DNA-Synthese – führen zu einer Makrozytose (Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Thioguanin). Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Folsäure behandelt werden.

Bei Epileptikern, die mit Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Succinimiden behandelt werden, besteht das Risiko, dass die Häufigkeit der Anfälle bedingt durch eine Abnahme der Plasmakonzentrationen der Antiepileptika, zunimmt. Während der Anwendung und nach dem Absetzen von Dinatriumfolinat werden eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

1 ml Injektionslösung enthält 0,24 mmol (5,42 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

##### Dinatriumfolinat/5-FU

Dinatriumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-FU, insbesondere bei älteren oder geschwächten Patienten verstärken. Die häufigsten Manifestationen, die dosislimitierend sein können, sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und/oder Diarrhoe. Wenn Dinatriumfolinat und 5-FU in Kombination angewandt werden, muss die 5-FU-Dosierung stärker reduziert werden als bei alleiniger 5-FU-Gabe.

Die Kombinationsbehandlung mit 5-FU und Dinatriumfolinat sollte weder begonnen noch aufrechterhalten werden bei Patienten mit einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, bis alle Symptome vollständig verschwunden sind.

Da Diarrhoe ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, sollten Patienten, die unter Diarrhoe leiden sorgfältig überwacht werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind, da eine rasche klinische, zum Tode führende Verschlechterung auftreten kann. Kommt es zum Auftreten einer Diarrhoe und/oder Stomatitis ist es ratsam, die Dosis von 5-FU zu reduzieren, bis die

Symptome vollständig abgeklungen sind. Insbesondere ältere Patienten und Patienten, die sich auf Grund ihrer Krankheit in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, sind anfällig für diese Toxizitäten. Deshalb sollte bei der Behandlung solcher Patienten besondere Vorsicht geboten sein.

Bei älteren Patienten und Patienten, die sich einer vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen haben, wird empfohlen, mit einer verringerten Dosis 5-FU zu beginnen.

##### Dinatriumfolinat/Methotrexat

Bezüglich spezifischer Einzelheiten zur Reduktion der Toxizität von Methotrexat beachten Sie bitte die Fachinformation von Methotrexat.

Dinatriumfolinat hat keinen Einfluss auf die nicht-hämatologischen Toxizitäten von Methotrexat wie Nephrotoxizität, die Folge einer Ausfällung von Methotrexat und/oder Metaboliten in der Niere ist. Patienten mit einer verzögerten frühen Ausscheidung von Methotrexat entwickeln wahrscheinlich ein reversibles Nierenversagen und alle mit Methotrexat verbundenen Toxizitäten (bitte beachten Sie die Fachinformation von Methotrexat). Das Vorhandensein einer vorbestehenden oder Methotrexat-induzierten Niereninsuffizienz ist möglicherweise mit einer verzögerten Exkretion von Methotrexat verbunden und kann die Notwendigkeit von höheren Dosen oder einer länger andauernden Gabe von Dinatriumfolinat erforderlich machen.

Zu hohe Dosen Dinatriumfolinat müssen vermieden werden, da dies die antitumorale Aktivität von Methotrexat beeinträchtigen kann, insbesondere bei ZNS-Tumoren, in denen sich Dinatriumfolinat nach wiederholten Behandlungszyklen ansammelt.

Eine Methotrexat-Resistenz in Folge eines verminderten Membrantransportes lässt gleichzeitig auf eine Resistenz gegenüber Folinat-Rescue schließen, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus haben.

Eine versehentliche Überdosierung mit einem Folsäureantagonisten wie Methotrexat sollte als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Gabe und dem Folinat-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Dinatriumfolinat als Gegenmaßnahme.

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Dinatriumfolinat zusammen mit einem Folsäureantagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) verabreicht wird, kann die Wirksamkeit des Folsäureantagonisten entweder vermindert oder vollständig aufgehoben sein.

Dinatriumfolinat kann die Wirkung der Antiepileptika Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und der Succinimide vermindern und so die Anfallshäufigkeit erhöhen (eine Verminderung der Plasmaspiegel von enzyminduzierenden Antikonvulsiva kann beobachtet werden, da der hepatische Metabolismus erhöht ist, weil Folate einer der Cofaktoren sind) (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Dinatriumfolinat und 5-FU hat gezeigt, dass die Wirksamkeit und Toxizität von 5-FU verstärkt wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es sind keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren und Stillenden durchgeführt worden. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxizität mit Folinat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Folsäure schädliche Wirkung besitzt, wenn sie während der Schwangerschaft angewendet wird. Während der Schwangerschaft sollte Methotrexat nur nach strenger Indikationsstellung, bei der der Nutzen des Arzneimittels gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden sollte, verabreicht werden. Sollte trotz Schwangerschaft oder Stillzeit eine Behandlung mit Methotrexat oder einem anderen Folsäureantagonisten erfolgen, gibt es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich des Gebrauchs von Dinatriumfolinat zur Verminderung der Toxizität oder um den Effekten entgegenzuwirken.

Die Anwendung von 5-FU ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit generell kontraindiziert; dies gilt auch für die kombinierte Anwendung von Dinatriumfolinat und 5-FU.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen von Methotrexat, anderen Folsäureantagonisten und 5-FU-haltigen Arzneimitteln.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dinatriumfolinat in die menschliche Muttermilch übergeht. Dinatriumfolinat kann während der Stillzeit angewandt werden, wenn es gemäß der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

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

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass Dinatriumfolinat Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	> 1/10
häufig	> 1/100 und < 1/10
gelegentlich	> 1/1.000 und < 1/100
selten	> 1/10.000 und < 1/1000
sehr selten	< 1/10.000 oder unbekannt

#### Beide therapeutische Indikationen

Erkrankungen des Immunsystems  
Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider/anaphylaktischer Reaktionen und Urtikaria.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes  
Selten: gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen.

Erkrankungen des Nervensystems  
Selten: Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: nach Anwendung von Dinatriumfolinat als Injektionslösung wurde Fieber beobachtet.

#### Kombinationstherapie mit 5-FU

Im Allgemeinen hängt das Sicherheitsprofil vom angewandten Therapieschema für 5-FU ab, bedingt durch die Verstärkung der durch 5-FU induzierten Toxizitäten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  
Nicht bekannt: Hyperammonämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkversagen, einschließlich tödlicher Fälle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Mucositis, einschließlich Stomatitis und Cheilitis. Todesfälle sind in Folge von Mucositis aufgetreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

#### Monatliches Therapieschema

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes  
Sehr häufig: Erbrechen und Übelkeit

Keine Verstärkung anderer, durch 5-FU induzierter Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität).

#### Wöchentliches Therapieschema

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes  
Sehr häufig: Diarrhoe höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung zur Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tode führen können.

#### 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über die Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis an Dinatriumfolinat erhalten haben, vor. Jedoch können exzessive Mengen an Dinatriumfolinat zu einer Aufhebung des chemotherapeutischen Effekts der Folsäureantagonisten führen.

Im Falle einer Überdosierung der Kombination 5-FU und Dinatriumfolinat sollten die Maßnahmen bei Überdosierung von 5-FU befolgt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika.

ATC-Code: V03AF06

Dinatriumfolinat ist das Natriumsalz der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Es ist eine aktive Form der Folsäure und ein essentielles Coenzym der Nucleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie. Dinatriumfolinat wird häufig verwendet, um die Toxizität der Folsäureantagonisten wie Methotrexat zu vermindern und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Dinatriumfolinat und Folsäureantagonisten teilen sich denselben Membrantransport-Carrier und konkurrieren um den Transport in die Zellen, was den Efflux des Folsäureantagonisten stimuliert. Es schützt die Zellen vor der Wirkung der Folsäureantagonisten auch durch die Füllung des Pools reduzierter Folate. Dinatriumfolinat dient als vorreduzierte H4-Folat-Quelle; es kann somit die Blockade durch den Folsäureantagonisten umgehen und eine Quelle für die verschiedenen Coenzymform der Folsäure darstellen.

Dinatriumfolinat wird auch häufig zur biochemischen Modulation von Fluorouracil (5-FU) verwendet, um dessen zytotoxische Aktivität zu verstärken. 5-FU inhibiert die Thymidylatsynthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidinsynthese beteiligt ist, und Dinatriumfolinat verstärkt die Inhibition der TS durch Erhöhung des intrazellulären Folat-Pools, was den 5-FU-TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

Schließlich kann Dinatriumfolinat zur Prävention und Behandlung eines Folatmangels verabreicht werden, wenn dieser nicht durch die Gabe von oraler Folsäure verhindert oder behoben werden kann. Dies kann während parenteraler Ernährung und schwerwiegenden Malabsorptionsstörungen der Fall sein. Es ist auch indiziert für die Behandlung megaloblastärer Anämie, die auf einem Mangel an Folsäure beruht, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Absorption

Nach intramuskulärer Verabreichung der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit vergleichbar mit der einer intravenösen Verabreichung. Es werden jedoch niedrigere Spitzenserumwerte ( $C_{max}$ ) erreicht.

#### Metabolismus

Dinatriumfolinat ist ein Racemat, in dem die L-Form (L-5-Formyl-Tetrahydrofolat, L-5-Formyl-THF) das aktive Enantiomer ist.

Der Hauptmetabolit der Folsäure ist 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-Methyl-THF), die vorwiegend in der Leber und der intestinalen Mukosa produziert wird.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Folsäure ist nicht bekannt.

Spitzenserumwerte der Muttersubstanz (D/L-5-Formyl-Tetrahydrofolsäure, Folsäure) werden 10 Minuten nach der i.v.-Gabe erreicht.

Die AUC von L-5-Formyl-THF und 5-Methyl-THF betragen nach einer Dosis von 25 mg  $28,4 \pm 3,5$  min  $\times$  mg/l und  $129 \pm 112$  min  $\times$  mg/l. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Dosen als L-5-Formyl-Tetrahydrofolat vor.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für die aktive L-Form beträgt 32–35 Minuten beziehungsweise 352–485 Minuten für die inaktive D-Form.

Die gesamte terminale Halbwertszeit des aktiven Metaboliten beträgt etwa 6 Stunden (nach intravenöser und intramuskulärer Injektion).

#### Ausscheidung

Zu 80–90 % mit dem Urin (5- und 10-Formyl-Tetrahydrofolate, inaktive Metaboliten), 5–8 % mit den Faeces.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine präklinischen Daten, die über die Daten, die in anderen Abschnitten der Fachinformation genannt sind, hinausgehen und als relevant für die klinische Sicherheit angesehen werden.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumlactat-Lösung (60 %)

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

**Ribosofol®** darf nicht mit anderen als den unter 6.6 erwähnten Arzneistoffen gemischt werden.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 24 Monate

Bei Verdünnung mit einer der in Abschnitt 6.6 genannten Infusionsflüssigkeiten: 24 Stunden

In dem aus Elastomer bestehenden Reservoir der Infusionspumpe zusammen mit 5-FU: 24 Stunden, anschließend während der Verabreichung 24 Stunden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnet: bei 2–8 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Bei Verdünnung mit den unter Abschnitt 6.6 genannten Infusionsflüssigkeiten: bei 2–8 °C lagern, vor Licht schützen. Nicht einfrieren.

Im Reservoir der Infusionspumpe zusammen mit 5-FU: im Kühlschrank (2–8 °C, nicht einfrieren) und anschließend während der Behandlung: keine speziellen Lagerungshinweise. Das Reservoir der Infusionspumpe muss aus Elastomer bestehen.

Bei Verdünnung mit den empfohlenen Infusionsflüssigkeiten, 0,9 % (m/v) Natriumchlorid- oder 5 % (m/v) Glucose-Lösung, gemäß der Richtlinien, wurde die chemische und physikalische Stabilität für 72 Stunden unter Lichtschutz bei 2–8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Anwendungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, sollte diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis: Klare Glasdurchstechflaschen (Typ I)

Verschluss: mit Fluoropolymer überzogene Brombutyl-Gummistopfen, mit Aluminium-bördelverschluss

Durchstechflaschen mit 2 ml, 10 ml, 20 ml Lösung

Packungen mit 1 Durchstechflasche N 1

Packungen mit 5 Durchstechflaschen N 1

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor der Anwendung sollte Dinatriumfolinat visuell geprüft werden. Die Injektions- oder Infusionslösung sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Werden Trübungen oder Partikel beobachtet, sollte die Lösung verworfen werden. Dinatriumfolinat zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Jeder unverbrauchte Rest der Lösung sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

**Ribosofol® 50 mg/ml Injektions- und Infusionslösung** ist verdünnt oder unverdünnt kompatibel mit Glucose- oder NaCl-Lösungen, kompatibel mit (Materialien von) allgemein verwendeten Infusionssystemen.

Das Arzneimittel kann mit 5-FU-Lösung 50 mg/ml gemischt werden. Das Gemisch kann mit Natriumchlorid 0,9 % zur Injektion gemischt werden und mittels Infusionspumpe mit einem Behälter aus Elastomer verabreicht werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8,  
8A e 8B-Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

64001.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. August 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2016

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt