

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung
Wirkstoff: Dinatriumfolinat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml VoriNa Injektionslösung enthält Dinatriumfolinat entsprechend 25,00 mg Folin-säure

Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält Dinatriumfolinat entsprechend 50 mg Folin-säure

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält Dinatriumfolinat entsprechend 100 mg Folin-säure

Eine Durchstechflasche mit 14 ml enthält Dinatriumfolinat entsprechend 350 mg Folin-säure

Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält Dinatriumfolinat entsprechend 500 mg Folin-säure

Eine Durchstechflasche mit 40 ml enthält Dinatriumfolinat entsprechend 1000 mg Folin-säure

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare gelbe Lösung, frei von Partikeln.

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 Vorgehen allgemein bekannt als „Folinat-Rescue“.
- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Folinsäure-Rescue in der Methotrexat-Therapie:

Da das Dosierungsschema der Folinat-Rescue stark von der Anwendungsart und -methode 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 Anwendungsart und -methode von Folinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

Soweit diese Protokolle die Calciumfolinat-Dosierungen aufführen, kann Calciumfolinat durch Dinatriumfolinat (VoriNa) unter Verwendung derselben Folinat-Dosis ersetzt werden.

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

Die parenterale Anwendung der Folinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointes-

tinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt ist. Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Dinatriumfolinat sollten Dosierungen von über 25–50 mg parenteral verabreicht werden.

Die Folinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg – 500 mg/m² Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer der Folinat-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 Dinatriumfolinat 15 mg (6–12 mg/m²) 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 Dinatriumfolinat sind Maßnahmen, die eine prompte Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen (Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses und Alkalisierung des Urins), integrale Bestandteile der Folinat-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 Dinatriumfolinat-Dosierungen 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 ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie:

Fortgeschrittenes oder metastasiertes 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:

Zweiwöchentliches Therapieprotokoll: Folinat mit 200 mg/m² als intravenöse Infusion

über 2 Stunden, gefolgt von 5-FU als Bolus mit 400 mg/m² und 22 Stunden Infusion von 5-FU (600 mg/m²) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: Folinat 20 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion oder 200–500 mg/m² als i.v.-Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m² 5-Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion in der Mitte oder am Ende der Folinatinfusion.

Monatliches Therapieprotokolle: Folinat 20 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion oder 200–500 mg/m² als i.v.-Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden unmittelbar gefolgt von 425 mg/m² oder 370 mg/m² 5-Fluorouracil als i.v.-Bolusinjektion während 5 aufeinander folgenden Tagen.

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 Dinatriumfolinat-Dosierung ist nicht notwendig.

Die Anzahl der durchzuführenden Wiederholungszyklen liegt in der Entscheidung des behandelnden Arztes.

Antidot gegen die Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim und Pyrimethamin:

Trimetrexat-Toxizität:

- Prävention: Dinatriumfolinat sollte während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden. Dinatriumfolinat kann entweder intravenös in einer Dosierung von 20 mg/m² über 5 bis 10 Minuten alle 6 Stunden bis zum Erreichen einer täglichen Gesamtdosis von 80 mg/m² gegeben werden oder oral aufgeteilt auf täglich 4 Dosen von je 20 mg/m² in gleichen Zeitabständen. Die täglichen Dinatriumfolinat-Dosen sollten in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.
- Überdosierung (möglicherweise auftretend bei Trimetrexat-Dosen von über 90 mg/m² ohne begleitende Dinatriumfolinat-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat, Gabe von Dinatriumfolinat 40 mg/m² i.v. alle 6 Stunden für 3 Tage.

Trimethoprim-Toxizität:

- Nach dem Absetzen von Trimethoprim: Gabe von Dinatriumfolinat 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 Dinatriumfolinat mit 5 bis 50 mg/Tag, basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewandt werden.

VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

Zur intravenösen Infusion kann Dinatriumfolinat vor Gebrauch mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung, Hartmanns-Lösung oder 5 %iger Glucose-Lösung verdünnt werden. Siehe auch Abschnitte 6.3 und 6.6.

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.
- Perniziöse Anämie oder andere Anämien durch Vitamin B₁₂-Mangel.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen durch Dinatriumfolinat und Methotrexat oder 5-Fluorouracil siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Methotrexat- und 5-Fluorouracil-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-Fluorouracil nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewandt werden.

Eine Behandlung mit Dinatriumfolinat 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 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 antiepileptischen Arzneimittel, zunimmt. Während der Anwendung von Dinatriumfolinat und nach dem Absetzen wird eine klinische Überwachung, möglicherweise eine Überwachung der Plasmaspiegel, und, falls notwendig, eine Dosisanpassung des Antiepileptikums empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“).

Dinatriumfolinat/5-Fluorouracil

Dinatriumfolinat 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 Dina-

triumfolinat 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 Dinatriumfolinat sollte bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Toxizität, unabhängig vom Schweregrad, weder eingeleitet noch aufrechterhalten werden, bis der Patient keine Symptome mehr zeigt.

Da Diarrhö ein Zeichen gastrointestinaler Toxizität sein kann, müssen Patienten, die sich mit einer Diarrhö vorstellen, 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-FU zu reduzieren, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Besonders Ältere und Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung in einem schlechten Allgemeinzustand sind, unterliegen einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser Toxizitäten. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten besondere Vorsicht geboten.

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

Dinatriumfolinat/Methotrexat

Für spezielle Einzelheiten zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC/Fachinformation) von Methotrexat.

Dinatriumfolinat 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 Dinatriumfolinat notwendig machen.

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

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransportes legt auch eine Resistenz gegen die Folsäure-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 Dinatriumfolinat-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Dinatriumfolinat als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

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

Dieses Arzneimittel enthält Natrium: 5,5 mg/ml Na⁺, entsprechend 14,0 mg/ml oder 0,24 mmol/ml Natriumchlorid. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten und im Fall der Anwendung bei Kindern berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Dinatriumfolinat kann die Effekte antiepileptischer Arzneimittel: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Succinimid 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 auch die Abschnitte 4.4. und 4.8).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Schwangeren oder Stillenden durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie von Dinatriumfolinat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Folsäure 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 Dinatriumfolinat 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 Dinatriumfolinat mit 5-Fluorouracil.

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben der unerwünschten Ereignisse werden gemäß den folgenden Kategorien definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Beide therapeutische Indikationen:

Siehe nebenstehende Tabellen

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 bisher keine Berichte vor über Folgen bei Patienten, die wesentlich mehr als die empfohlene Dosis Dinatriumfolinat erhalten haben. Jedoch können exzessive Mengen von Dinatriumfolinat den chemotherapeutischen Effekt von Folsäure-Antagonisten aufheben.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanz, die der Toxizität einer zytostatischen Behandlung entgegenwirkt, ATC-Code: V03AF06

Dinatriumfolinat ist das Natriumsalz der 5-Formyl-tetrahydrofolsäure. Es ist ein ak-

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems					<i>Sehr selten, einschließlich Einzelfälle:</i> Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Urticaria
Psychiatrische Erkrankungen				Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen	
Erkrankungen des Nervensystems				Anstieg der Anfallshäufigkeit bei Epileptikern (siehe auch Abschnitt 4.5)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Gastrointestinale Störungen nach hohen Dosen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle			Nach der Anwendung von Dinatriumfolinat 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:

Systemorganklasse	Häufigkeit				
Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Monatliches Therapieprotokoll:					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen und Übelkeit				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	(Schwere) muköse Toxizität				
Keine Verstärkung der anderen durch 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität).					
Wöchentliches Therapieprotokoll:					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall höheren Schweregrades und Dehydrierung, die eine stationäre Einweisung für die Behandlung erforderlich machen und sogar zum Tod führen können.				

tiver Metabolit der Folsäure und ein essentielles Koenzym der Nukleinsäuresynthese in der zytotoxischen Therapie.

Dinatriumfolinat wird häufig angewendet, um die Toxizität von Folat-Antagonisten,

wie Methotrexat herabzusetzen und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Dinatriumfolinat und Folat-Antagonisten teilen sich denselben Membrantransport-Carrier und konkurrieren um den Transport in die Zellen,

VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung

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. Dinatriumfolinat dient als vorreduzierte Quelle von H4-Folat; es kann daher die Blockade durch den Folat-Antagonisten umgehen und eine Quelle für die verschiedenen Koenzym-Formen der Folsäure darstellen.

Dinatriumfolinat wird auch häufig zur biochemischen Modulation von Fluorouracil (5-FU) genutzt, um dessen zytotoxische Aktivität zu erhöhen. 5-FU hemmt die Thymidilat-Synthase (TS), ein Schlüsselenzym, das an der Pyrimidin-Biosynthese beteiligt ist, und Dinatriumfolinat verstärkt die Hemmung von TS durch die Erhöhung des intrazellulären Folatpools, was den 5-FU/TS-Komplex stabilisiert und dessen Aktivität erhöht.

Schließlich kann intravenöses Dinatriumfolinat zur Prävention und Behandlung des Folatmangels angewandt werden, wenn diesem nicht durch die orale Anwendung von Folsäure vorgebeugt bzw. dieser nicht korrigiert werden kann. Dies kann bei vollständiger parenteraler Ernährung und schweren Malabsorptionsstörungen der Fall sein. Es ist auch angezeigt zur Behandlung der Megaloblasten-Anämie durch Folsäuremangel, wenn die orale Anwendung nicht möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach intramuskulärer Anwendung der wässrigen Lösung ist die systemische Verfügbarkeit der intravenösen Anwendung vergleichbar. Jedoch werden niedrigere Spitzen-Serumwerte (C_{max}) erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Folsäure ist nicht bekannt.

Die Spitzen-Serumspiegel der Muttersubstanz (D/L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, Folsäure) werden 10 Minuten nach i.v.-Anwendung erreicht.

Die AUC für L-5-Formyl-THF und 5-Methyl-THF betragen nach einer Dosis von 25 mg $28,4 \pm 3,5 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$ und $129 \pm 112 \text{ mg} \cdot \text{min/l}$. Das inaktive D-Isomer liegt in höheren Konzentrationen vor als L-5-Formyl-tetrahydrofolat.

Biotransformation

Dinatriumfolinat ist ein Racemat, in dem die L-Form (L-5-Formyl-tetrahydrofolsäure, L-5-Formyl-THF) das aktive Enantiomer ist. Das metabolische Hauptprodukt der Folsäure ist 5-Methyl-tetrahydrofolsäure (5-Methyl-THF), die vorwiegend in der Leber und der intestinalen Mukosa produziert wird.

Elimination

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

Die gesamte terminale Eliminationshalbwertszeit für den aktiven Metaboliten beträgt etwa 6 Stunden (nach intravenöser oder intramuskulärer Anwendung).

Ausscheidung

80–90% werden mit dem Urin (5- und 10-Formyl-tetrahydrofolat, inaktive Metabo-

liten) und 5–8% mit den Fäces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumhydroxid, verdünnte Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Über Inkompatibilitäten zwischen den injizierbaren Formen von Dinatriumfolinat und den injizierbaren Formen von Droperidol, Foscarnet und Methotrexat wurde berichtet.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml mit (Calcium) folinat 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 (Calcium) folinat 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.

Foscarnet

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im ungeöffneten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung (0,5 mg/ml), verdünnt mit 0,9%iger Natriumchloridlösung, 5%iger Glucoselösung oder Hartmanns-Lösung in PVC-Infusionsbeuteln (0,5 mg/ml) wurde für 24 Stunden bei 15 °C–25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, 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 bis 8 °C aufzubewahren.

Die chemische und physikalische Stabilität der Mischung von Folsäure, Dinatriumsalz mit 5-Fluorouracil in PVC-Infusionsbeuteln und Glasflaschen zur Infusion wurde für 5 Tage bei 15 °C–25 °C nachgewiesen.

Verschiedene Mischungsverhältnisse von VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung und

5-Fluorouracil 50 mg/ml Injektionslösung resultierend in den folgenden Konzentrationen wurden getestet:

Konzentration (mg/ml) in der fertigen Mischung	
Folsäure, Dinatriumsalz	5-Fluorouracil
16,7	16,7
7,1	35,8
4,6	40,8

Aus mikrobiologischer Sicht müssen diese Mischungen sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Mischung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit einem Nennvolumen von 2, 4, 14, 20 und 40 ml aus farblosem Glas Typ 1 (Ph.Eur.) mit einem an der Innenseite mit inertem Fluoropolymer beschichteten Butylkautschukstopfen und Aluminiumbördelkappe bedeckt mit einer Polypropylen-Flip-off-Kappe.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche zu je 2 ml, 4 ml, 14 ml, 20 ml bzw. 40 ml

Packungen mit 25 Durchstechflaschen zu je 2 ml

Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu je 4 ml bzw. 14 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche zu je 2 ml, 4 ml, 14 ml, 20 ml bzw. 40 ml als Klinikpackungen

Folgende Bündelpackungen sind erhältlich: 10 Durchstechflaschen zu je 2 ml, 3 Durchstechflaschen zu je 14 ml, 15 Durchstechflaschen zu je 14 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung kann mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung oder Hartmanns-Lösung verdünnt werden. Dieses Arzneimittel kann mit 5-Fluorouracil gemischt werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Jeder ungebrauchte Teil der Lösung muss entsorgt werden. Vor der Anwendung sollte Dinatriumfolinat visuell geprüft werden. Die Lösung zur Injektion oder Infusion sollte eine klare und gelbliche Lösung sein. Wenn eine Trübung oder Partikel beobachtet werden, muss die Lösung verworfen werden. Dina-

triumfolinatlösung zur Injektion oder Infusion ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Deutschland

Telefon: +49 (0)89 43 77 77-0
Telefax: +49 (0)89 43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

51414.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

11. Oktober 2001/17. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt