

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncofolic® 50 mg/ml, Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

7 ml Lösung enthalten 382,55 mg Folsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 350 mg Folsäure.

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung
Leicht gelbe, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Folsäure, 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 AnwendungDosierung**Folsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Behandlung**

Die Kombinationsbehandlung mit Folsäure, Dinatriumsalz und 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.

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

1. Wöchentliches Dosierungsschema**1.1 Fluorouracil in mittelhoher Dosierung**

500 mg/m² Folsäure (= 546,5 mg/m² Folsäure, Dinatriumsalz) als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden plus 600 mg/m² Fluorouracil als i.v. Bolusinjektion 1 Stunde nach Beginn der Infusion von Folsäure, 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 Fluorouracil-Dosis

Die Dosierung von 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 Fluorouracil in hoher Dosierung

500 mg/m² Folsäure (= 546,5 mg/m² Folsäure, Dinatriumsalz) als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 1–2 Stunden und anschließend 2.600 mg/m² 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 Fluorouracil-Dosierung

Die Dosierung von 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 Folsäure, Dinatriumsalz in mittelhoher Dosierung**

200 mg/m² Folsäure (= 218,6 mg/m² Folsäure, Dinatriumsalz) täglich, anschlie-

ßend 370 mg/m² 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 Fluorouracil-Dosierung

Die Dosierung von 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 Folsäure, Dinatriumsalz in niedriger Dosierung

20 mg/m² Folsäure (= 21,86 mg/m² Folsäure, Dinatriumsalz) täglich, anschließend 425 mg/m² 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 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 Fluorouracil in jedem Einzelfall um 10 % zu erhöhen.

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

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

Die prophylaktische Anwendung von Folsäure, 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 Folsäure, Dinatriumsalz folgen. Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen für die Dosierung und Art der Anwendung von Folsäure, Dinatriumsalz als Antidot bei hochdosierter Methotrexat-Therapie. Die folgenden Dosierungsempfehlungen sind daher als Beispiel dargestellt:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Beginn der Rescue

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

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

MTX-Konzentration im Serum 24–30 Stunden nach Gabe von MTX	Dosis Folsäure, Dinatrium- salz (mg/m ² Körperober- fläche) berechnet als Folin- säure und Dosierungs- intervall (Stunden)	Dauer der Behandlung
1,0 × 10 ⁻⁸ mol/l – 1,5 × 10 ⁻⁶ mol/l	10 bis 15 mg/m ² alle 6 Stunden	48 Stunden
1,5 × 10 ⁻⁶ mol/l – 5,0 × 10 ⁻⁶ mol/l	30 mg/m ² alle 6 Stunden	bis zu MTX-Konzentration im Serum von < 5 × 10 ⁻⁸ mol/l
> 5,0 × 10 ⁻⁶ mol/l	60 bis 100 mg/m ² alle 6 Stunden	bis zu MTX-Konzentration im Serum von < 5 × 10 ⁻⁸ mol/l

Ende der Rescue

Frühestens 72 Stunden nach Beginn der intravenösen Anwendung von Methotrexat. Bei Abschluss der Rescue sollte der Methotrexat-Konzentration im Serum unter 10⁻⁷ mol/l, vorzugsweise unter 10⁻⁸ mol/l liegen.

Eine „Over-Rescue“ kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen. Bei unzureichender Rescue können unter hochdosierter Methotrexat-Therapie erhebliche toxische Nebenwirkungen auftreten.

Art der Anwendung

Oncofolic wird intravenös entweder unverdünnt durch Injektion oder durch Infusion nach Verdünnung verabreicht. Folsäure, Dinatriumsalz darf nicht intrathekal angewendet werden.

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 Fluorouracil ist nicht angezeigt bei:

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

Eine Therapie mit Folsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit Fluorouracil darf bei Patienten, die gastrointestinale Toxizitätssymptome 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).

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 unter direkter Aufsicht eines in der Onkologie erfahrenen Arztes angewendet werden.

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.

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

Mit besonderer Vorsicht ist bei der Behandlung älterer oder geschwächter Patienten vorzugehen, da bei diesen unter Umständen das Risiko einer schweren Toxizität erhöht ist.

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 der Folsäure, Dinatriumsalz-Rescue 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. Eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung kann durch eine Flüssigkeitsansammlung in „dritten Räumen“ (d. h. Aszites, Pleuraerguss), Niereninsuffizienz, unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder durch die Verabreichung von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Salizylaten bedingt sein. Unter solchen Umständen kann eine höhere Dosierung von Folsäure, Dinatriumsalz oder eine verlängerte Verabreichung angezeigt sein.

Folsäure, Dinatriumsalz besitzt keine Wirkung auf nicht-hämatologische Toxizitäten von Methotrexat wie die Nephrotoxizität infolge Präzipitation des Wirkstoffs und/oder seiner Metaboliten in der Niere.

Mit Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon behandelte Epileptiker haben ein erhöhtes Anfallsrisiko infolge verringerter Konzentrationen der Antiepileptika im Plasma. Klinisches Monitoring, möglicherweise Bestimmung der Konzentrationen der Antiepileptika im Plasma und, falls notwendig, Anpassung von deren Dosierung während und nach Beendigung der Gabe von Folsäure, Dinatriumsalz wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folsäure, Dinatriumsalz ist ein Antidot von Folsäureantagonisten, z. B. Methotrexat. Nach der Anwendung von Methotrexat kann eine Überdosierung von Folsäure, Dinatriumsalz zu einem Verlust der Wirkung der Methotrexat-Therapie führen („Over-Rescue“).

Eine Begleitbehandlung mit Folsäure, Dinatriumsalz wirkt der antineoplastischen Wirkung von Methotrexat entgegen und verstärkt die zytotoxischen Wirkungen von Fluorouracil.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneistoffe erfordert Vorsichtsmaßnahmen: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin: Redu-

zierte Konzentrationen dieser Antikonvulsiva (Enzyminduktoren) im Plasma durch gesteigerte hepatische Metabolisierung, für die Folate ein Kofaktor sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Methotrexat ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Daher entfällt die Prävention von Folgen einer Methotrexat-Therapie.

Eine Kombinationstherapie mit Folsäure, Dinatriumsalz und Fluorouracil ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Über die Wirkungen von Folsäure 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

Es ist unwahrscheinlich, dass Folsäure, Dinatriumsalz die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Der Allgemeinzustand des Patienten ist wahrscheinlich von größerer Bedeutung als durch dieses Arzneimittel bedingte Wirkungen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2

Folsäure, Dinatriumsalz verstärkt die Toxizität von Fluorouracil (siehe Abschnitt 4.5).

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 anzuzeigen (siehe Angaben unten).

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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 Fluorouracil und Oncofolic kommen, sind die Anweisungen bei Überdosierung von Fluorouracil zu befolgen.

Tabelle 2:

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten Allergische Reaktionen – Sensibilisierung, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Urtikaria
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten Gastrointestinale Beschwerden nach hohen Dosierungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich Fieberreaktionen (nach parenteraler Gabe)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Folsäure 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.

Biochemische Grundlage für die Kombination von Folsäure, Dinatriumsalz und Fluorouracil:

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

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

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 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 Zusammenfassung 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-FU oder Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (siehe Abschnitt 6.6): Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 20–25 °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 2–8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °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, 7 ml, 8 ml, 10 ml oder 18 ml Injektions- oder 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- oder Infusionslösung kann mit 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Oncofolic ist kompatibel mit 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

06.2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt