

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Voxsio 22,22 mg/ml Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml der Lösung enthält 22,22 mg Levofolinsäure (als Calciumlevofolinat-Hydrat).

1 Tropfen der Lösung enthält 1 mg Levofolinsäure (als Calciumlevofolinat-Hydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen.  
Klare, farblose bis gelbliche Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Voxsio 22,22 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist angezeigt bei Kindern und Erwachsenen:

- bei Folatmangelzuständen, die diätetisch nicht beherrschbar sind.
- als Methotrexat- (MTX), Trimetrexat-, Trimethoprim- oder Pyrimethamin-Antidot nach therapeutisch beabsichtigter hoher Dosis oder unabsichtlicher Überdosierung mit dem Folsäure-Analogon MTX oder den Folsäure-Antagonisten Trimetrexat, Trimethoprim oder Pyrimethamin.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die Höchstdosis (eine orale Einzeldosis) beträgt 22,5 mg aufgrund der sättigbaren intestinalen Resorption (siehe Abschnitt 5.2).

**Behandlung von Folatmangel**

Die empfohlene Dosis von Levofolinsäure beträgt 3–5 mg (entspricht 3–5 Tropfen) alle 24 Stunden, in der Regel für 10–15 Tage. Im Falle eines anhaltenden Folatmangels kann nach Ermessen des Arztes eine längere Dauer erforderlich sein.

**Calciumlevofolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie**

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

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

Die Calciumlevofolinat-Rescue muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder anderen gastrointestinalen Störungen, bei denen die enterale Absorption nicht sichergestellt ist, durch parenterale Anwendung erfolgen. Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Calciumlevofolinat sollten Dosierungen von über 12,5 bis 25 mg parenteral verabreicht werden.

Die Calciumlevofolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer der Calciumlevofolinat-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 Calciumlevofolinat 3 bis 6 mg/m<sup>2</sup> betragen, welche 12 bis 24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der Methotrexat-Infusion gegeben wird. Die gleiche Dosis wird während der folgenden 72 Stunden alle 6 Stunden verabreicht. Nach mehreren parenteralen Dosen kann auf die orale Form übergegangen werden. Bei Erwachsenen entspricht die unter Berücksichtigung der Körperoberfläche empfohlene Dosis etwa 8 mg (8 Tropfen).

Zusätzlich zur Anwendung von Calciumlevofolinat sind Maßnahmen, die eine prompte Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen (Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses und Alkalisierung des Urins), integrale Bestandteile der Calciumlevofolinat-Rescue. Die Nierenfunktion muss durch tägliche Messungen des Serumkreatinins überwacht werden.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion muss der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l ist, müssen die Calciumlevofolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Anwendung:	Calciumlevofolinat, das zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewendet werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>

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

- Trimethoprim-Toxizität:
  - Nach Absetzen von Trimethoprim muss eine Dosis von 2 bis 5 mg/Tag (entspricht 2 bis 5 Tropfen) Calciumlevofolinat bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes gegeben werden.
- Pyrimethamin-Toxizität:
  - Im Falle einer Hochdosistherapie mit Pyrimethamin oder bei längerer Behandlung mit niedrigen Dosen muss zeitgleich Calciumlevofolinat mit einer Dosis zwischen 3 und 25 mg/Tag (entspricht 3 bis 25 Tropfen), basierend auf den Ergebnissen des peripheren Blutbildes, angewendet werden.
- Trimetrexat-Toxizität:
  - Prävention: Calciumlevofolinat muss während einer Behandlung mit Trimetrexat und während der 72 Stunden nach der letzten Trimetrexat-Dosis täglich gegeben werden.

Calciumlevofolinat kann oral in täglich 4 Dosen von je 10 mg/m<sup>2</sup> in gleichen Zeitabständen gegeben werden. Die täglichen Calciumlevofolinat-Dosen müssen in Abhängigkeit von der hämatologischen Toxizität von Trimetrexat angepasst werden.

- Überdosierung (möglicherweise auftretend bei Trimetrexat-Dosen von über 90 mg/m<sup>2</sup> ohne begleitende Calciumfolinat-Anwendung): nach dem Absetzen von Trimetrexat muss Calciumlevofolinat 20 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Stunden für 3 Tage gegeben werden.

Art der Anwendung

- Entfernen der Schutzkappe.
- Die Flasche wird über Kopf gehalten.
- Vor der ersten Anwendung wird die Dosierpumpe mit zehn Pumpstößen aktiviert. Für alle weiteren Anwendungen ist die Dosierpumpe sofort einsatzbereit.
- Die Dosis wird auf einen Löffel gegeben. Ein Tropfen enthält 1 mg des Wirkstoffs.
- Die gezählten Tropfen werden oral eingenommen.
- Die Tropfen können auf nüchternen Magen oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kontraindiziert bei perniziöser Anämie oder anderen megaloblastären Anämien, die auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zurückzuführen sind. Hämatologische Remissionen können zwar eintreten, die neurologischen Manifestationen bleiben jedoch progredient.

Hinsichtlich der Behandlung schwangerer oder stillender Frauen mit Calciumlevofofolinat und Methotrexat siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln.

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

##### Allgemein

Eine Behandlung mit Calciumlevofofolinat kann eine perniziöse Anämie und andere megaloblastäre Anämien, die durch Vitamin-B<sub>12</sub>-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 Levofolinsäure behandelt werden.

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

##### Calciumlevofofolinat/Methotrexat

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

Levofolinsäure sollte zusammen mit Methotrexat nur unter der direkten Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika bei Krebserkrankungen hat, angewendet werden.

Eine versehentliche Überdosierung eines Folat-Analogons wie Methotrexat muss umgehend als medizinischer Notfall behandelt werden. Je länger das Zeitintervall zwischen der Methotrexat-Anwendung und der Levofolinsäure-Rescue ist, desto geringer ist die Wirksamkeit von Levofolinsäure als Gegenmaßnahme zur Verminderung der Toxizität.

Calciumlevofofolinat 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. 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 Calciumlevofofolinat notwendig machen.

Die Möglichkeit, dass der Patient andere Medikamente einnimmt, die mit Methotrexat interagieren (z. B. Medikamente, die die Ausscheidung von Methotrexat oder die Bindung an Serumalbumin beeinträchtigen können), sollte immer in Betracht gezogen werden, wenn Laboranomalien oder klinische Toxizitäten beobachtet werden.

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

Methotrexat-Resistenz als Folge eines verminderten Membrantransports legt auch eine Resistenz gegen die Levofolinsäure-Rescue nahe, da beide Arzneimittel den gleichen Transportmechanismus nutzen.

##### Labortests

Methotrexat/Calciumlevofofolinat

- Serum-Kreatininkonzentration und Serum-Methotrexatkonzentration: Mindestens einmal täglich.
- Urin-pH-Wert: Bei Überdosierung von Methotrexat oder verzögerter Ausscheidung angemessene Überwachung, um die Aufrechterhaltung eines pH-Wertes  $\geq 7,0$  sicherzustellen.

##### Angaben zu sonstigen Bestandteilen:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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

Folate können in hoher Dosis die antiepileptischen Effekte von Phenobarbital, Phenytoin, Primidon 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 Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die gleichzeitige Verabreichung von Chloramphenicol und Levofolinsäure bei Patienten mit Folatmangel kann zu einem Antagonismus der hämatopoetischen Reaktion auf Levofolinsäure führen.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Levofolinsäure mit 5-Fluorouracil wurde eine erhöhte Toxizität von 5-Fluorouracil gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Vorläufigen Daten aus Tier- und Humanstudien zufolge sind bei gleichzeitiger intrathekalen Verabreichung von Methotrexat und d,l-Folinsäure die im Liquor erreichten Methotrexat-Konzentrationen aufgrund des Eindringens geringer Mengen von 5-Methyltetrahydrofolat (Metabolit der d,l-Folinsäure) in den Liquor 1 bis 3 Mal niedriger als üblich. Hohe Dosen von Levofolinsäure können daher die Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Methotrexat verringern.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt.

Tierstudien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt jedoch keine Hinweise, dass Folinsäure schädliche Wirkungen hervorruft, wenn sie während der Schwangerschaft gegeben wird.

Während der 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, angewendet werden.

Erfolgt eine Behandlung mit Methotrexat oder Folat-Antagonisten trotz Schwangerschaft oder Stillzeit, gibt es hinsichtlich der Anwendung von Calciumlevofofolinat zur Verringerung der Toxizität oder um den Effekten entgegenzuwirken, keine Beschränkungen.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Methotrexat- und Folat-Antagonisten-enthaltenden Arzneimitteln.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Calciumlevofofolinat in die Muttermilch übergehen. Calciumlevofofolinat kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies im Rahmen der therapeutischen Indikationen als notwendig erachtet wird.

**Fertilität**

Levofolinsäure ist ein Zwischenprodukt im Folsäure-Metabolismus und kommt natürlich im Körper vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Calciumlevofolinat an Tieren durchgeführt.

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

Voxsio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Tabelle der unerwünschten Wirkungen

Die MedDRA-Klassifizierung nach Systemorganklassen ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Häufigkeiten wurden nach der folgenden Klassifizierung bewertet:

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).

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten berichtet, die Levofolinsäure in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhielten, die bekanntermaßen mit diesen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden; einige davon tödlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Levofolinsäure in diesen Fällen dazu beigetragen hat.

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel; Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika  
ATC-Code: V03AF04

Wirkmechanismus

Levofolinsäure ist die aktive Form der Folsäure.

Levofolinsäure ist das pharmakologisch aktive Isomer der 5-Formyltetrahydrofolsäure. Levofolinsäure muss nicht durch das Enzym Dihydrofolat-Reduktase reduziert werden, um an Reaktionen teilzunehmen, die Folate als Quelle von Ein-Kohlenstoff-Einheiten in biosynthetischen Prozessen verwenden. Levofolinsäure durchquert die Zellmembranen durch aktiven und passiven Transport.

Die Verabreichung von Levofolinsäure kann normale Zellen "retten" und so die Toxizität von Folsäure-Analoga wie Methotrexat oder Folsäure-Antagonisten verhindern, die durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase wirken. Es wirkt auch als biochemischer Modulator, der die therapeutische und toxische Wirkung von antineoplastischen Fluoropyrimidinen wie 5-Fluorouracil verstärkt. 5-Fluorouracil wird in 5-Fluor-2'-desoxyuridin-5'-phosphat (Fd UMP) umgewandelt, das bei hohen Konzentrationen von 5,10-Methylenetetrahydrofolat mit diesem und der Thymidylatsynthetase einen stabilen ternären Komplex bildet und so die Thymidinsynthese verhindert.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bioverfügbarkeit und Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levofolinsäure (15 mg) unterscheidet sich statistisch nicht von der einer äquivalenten Dosis (30 mg) von d,l-Folinsäure (74,3 % gegenüber 65,4 %). Die orale Absorption von Levofolinsäure ist bei Dosen über 22,5 mg sättigbar. In einer Pilotstudie, in der die Absorption von Levofolinsäure bei oralen Dosen zwischen 15 und 30 mg untersucht wurde, war die absolute Bioverfügbarkeit bei Probanden, die Dosen von 15 und 22,5 mg erhielten, ähnlich (76,0 % vs. 72,4 %). Bei den Probanden, die eine Dosis von 15 und 30 mg erhielten, nahm die Absorption der hohen Dosis deutlich ab (73,6 % vs. 36,7 %). Diese Ergebnisse bestätigen die bereits bekannte sättigbare Absorption von Folaten.

Systemorganklasse	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Unruhe (Agitiertheit) und Depression*		
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle und/oder Synkope		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fieber

\*nach Verabreichung hoher Dosen

Nach Verabreichung von 2,5, 7,5 und 12,5 mg-Dosen in Form von Calciumlevofofolinat-Tabletten betrug das Verhältnis der AUC (Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve) von 5-Methyl-THF 1, 2,8 und 5, was auf einen dosisproportionalen Anstieg der AUC hinweist.

Die absolute Bioverfügbarkeit von intramuskulär verabreichter d,l-Folinsäure beträgt 100 %. Die Bioverfügbarkeit und Absorption von intramuskulär verabreichter Levofolinsäure wurden nicht untersucht.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung einer Dosis von 15 mg an gesunde männliche Probanden lag die C<sub>max</sub> von THF bei 383 ng/ml und die t<sub>max</sub> bei 2,7 Stunden. Die C<sub>max</sub> von I-5-Methyl-THF erreichte 267 ng/ml und die mittlere Zeit bis zum Erreichen dieser Konzentration (t<sub>max</sub>) betrug 2,9 Stunden. Die Halbwertszeit von Gesamt-THF und I-5-Methyl-THF betragen 4,9 bzw. 6,2 Stunden.

Nach schneller intravenöser Verabreichung einer Dosis von 15 mg an gesunde männliche Freiwillige betrug die C<sub>max</sub> von Tetrahydrofolat (Gesamt-THF) 1,722 ng/ml. Die mittlere Serumkonzentration von I-5-Methyl-THF lag bei 275 ng/ml und die t<sub>max</sub> bei 0,9 Stunden. Die Halbwertszeit von Gesamt-THF und I-5-Methyl-THF betrug 5,1 bzw. 6,8 Stunden.

Biotransformation

*In vivo* wird Levofolinsäure in I-5-Methyltetrahydrofolinsäure (5-MTHF) umgewandelt, die die erste zirkulierende aktive Form von reduziertem Folat ist. Levofolinsäure und 5-Methyl-THF werden intrazellulär durch das Enzym Folylpolyglutamat-Synthase polyglutamiert. Folylpolyglutamate sind aktiv und nehmen an biochemischen Reaktionen teil, die reduzierte Folate erfordern.

Elimination

Levofolinsäure und 5-Methyl-THF werden über die Nieren ausgeschieden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zu Genotoxizität, Karzinogenität, Fertilität und prä-/ postnataler Entwicklung wurden mit Calciumfolinat nicht durchgeführt.

Studien zur embryo-fetalen Reproduktionstoxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Ratten wurde eine Dosis von bis zu 1 800 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, was dem 9-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht, und Kaninchen wurde eine Dosis von bis zu 3 600 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, was dem 18-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entspricht. Bei Ratten wurde keine embryo-fetale Toxizität festgestellt. Bei der maximalen Dosis bei Kaninchen gab es eine Erhöhung der embryonalen Resorptionsrate, und es gab keine anderen nachteiligen Auswirkungen

auf die embryo-fetale Entwicklung. In Dosisgruppen mit dem 6-fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis wurden keine Resorptionen festgestellt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natrium-D-gluconat (E 576)  
Natriumhydroxid-Lösung (3,8 %) (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure 3,6 % (zur pH-Wert-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen kann der Inhalt 12 Wochen bei Lagerung im Kühlschrank (zwischen 2 °C und 8 °C) verwendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (zwischen 2 °C und 8 °C). Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Arzneimittel ist in den folgenden Verschlusssystemen erhältlich:

- Glasflasche mit 3K<sup>®</sup>-Pumpsystem, verschlossen mit einer blau gefärbten Schutzkappe. Jede Flasche enthält 20 ml der Lösung.
- Weiße Kunststoffflasche aus HDPE mit einem 3K<sup>®</sup>-Pumpsystem und einer blauen Schutzkappe. Jede Flasche enthält 20 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

INFECTOPHARM Arzneimittel  
und Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Straße 1  
64646 Heppenheim (Bergstraße)  
Deutschland  
Tel.: 062 52/95 70 00  
Fax: 062 52/95 88 44  
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7013489.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24.11.2025

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig