

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 augustus 2020

1.3.1: Bijsluiter

Bladzijde : 1

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

VoriNa, oplossing voor injectie 25 mg/ml
folinezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is VoriNa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS VoriNa EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

VoriNa behoort o.a. tot de groep van de antidota. Dit zijn middelen die de schadelijke werking van andere stoffen tegengaan. VoriNa wordt door uw arts als injectie of infusie toegediend. VoriNa wordt gebruikt om de bijwerkingen van een behandeling of overdosering met het geneesmiddel methotrexaat in hoge doseringen tegen te gaan. VoriNa wordt enkel uren na methotrexaat toegediend, nadat methotrexaat zijn werking voldoende heeft kunnen uitvoeren.

Tevens wordt VoriNa in combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil gebruikt bij een bepaalde vorm van darmkanker (gemetastaseerd colorectaal carcinoom). Deze therapie mag echter alleen gebruikt worden onder de directe supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica. Tenslotte wordt VoriNa ook gebruikt om een folaattekort te voorkomen of te behandelen, alleen wanneer de toediening van foliumzuur tabletten niet mogelijk is.

Gebruiken

- voor het verminderen van de schadelijkheid en werking van bepaalde geneesmiddelen (zoals methotrexaat) bij kinderen en volwassenen
- in combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil voor de behandeling van bepaalde vormen van

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 2

kanker.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Gebruik VoriNa niet

- als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- wanneer u bloedarmoede heeft als gevolg van een tekort aan vitamine B₁₂ (bijv. pernicieuze anemie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- wanneer u een natriumbepert dieet gebruikt. VoriNa bevat 5,5 mg natrium (Na⁺) per ml. Met deze hoeveelheid moet ook rekening gehouden worden wanneer VoriNa wordt toegediend aan kinderen.
- wanneer u VoriNa in combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil gebruikt en u krijgt last van diarree of slijmvliesontsteking (mucositis) (zie rubriek 4. "Mogelijke bijwerkingen"). Uw arts kan in dit geval besluiten de dosering 5-fluorouracil te verminderen of de behandeling stop te zetten. Vooral ouderen en verzwakte patiënten zijn vatbaar voor deze bijwerkingen
- wanneer u gelijktijdig met methotrexaat behandeld wordt; VoriNa mag niet gelijktijdig met methotrexaat worden gebruikt, omdat VoriNa de werking van methotrexaat volledig kan tegengaan. VoriNa wordt daarom altijd ná de behandeling met methotrexaat toegepast (zie ook rubriek 3 "Hoe gebruikt u dit middel?")
- wanneer u eerder bent bestraald en VoriNa in combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil krijgt; uw arts zal de dosering 5-fluorouracil verlagen
- wanneer u VoriNa ontvangt in combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil en uw arts merkt dat de hoeveelheid calcium in uw bloed afneemt; uw arts zal u extra calcium voorschrijven
- wanneer u bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie gebruikt; epileptische aanvallen kunnen vaker voorkomen (zie ook "Gebruik met andere geneesmiddelen" en rubriek 4. "Mogelijke bijwerkingen")
- wanneer u bepaalde geneesmiddelen tegen kanker gebruik, zoals hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine en thioguanine; deze geneesmiddelen kunnen een afwijking in uw bloedbeeld veroorzaken (macrocytose), welke niet behandeld mag worden met VoriNa
- wanneer de werking van uw nieren verminderd is en u VoriNa in combinatie met het geneesmiddel methotrexaat gebruikt; uw arts kan besluiten de dosering VoriNa te verhogen of een langduriger gebruik adviseren.

Neem contact op met uw arts als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast VoriNa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 3

mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De in deze rubriek genoemde geneesmiddelen kunnen bij u bekend zijn onder een andere naam, vaak de merknaam. In deze rubriek wordt alleen de naam van de werkzame stof genoemd en niet de merknaam. Kijk daarom altijd goed op de verpakking of in de bijsluiter wat de werkzame stof is van de geneesmiddelen die u gebruikt of onlangs hebt gebruikt.

Soms beïnvloeden geneesmiddelen die tegelijk worden gebruikt elkaars werking en/of bijwerking. Dit wordt wisselwerking genoemd. Een wisselwerking kan optreden bij gelijktijdig gebruik van deze oplossing voor injectie met:

- 5-fluorouracil (een middel tegen bepaalde vormen van kanker). De werking en de bijwerkingen van 5-fluorouracil worden versterkt. VoriNa en 5-fluorouracil worden vaak opzettelijk samen gebruikt. De bijwerkingen zijn dan echter ook sterker.
- een foliumzuurantagonist zoals cotrimoxazol, pyrimethamine of methotrexaat. De werking van de foliumzuurantagonist kan afnemen of volledig worden tegengegaan. VoriNa en methotrexaat worden vaak opzettelijk samen gebruikt;
- fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimides (bepaalde middelen tegen epilepsie). De werking van deze middelen kan verzwakt zijn waardoor eerder epileptische aanvallen op kunnen treden.

Vertel uw arts als u deze of andere (genees)middelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

De effecten van VoriNa op het ongeboren kind zijn niet bekend. VoriNa mag daarom alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer dit strikt noodzakelijk is. Dit zal door uw arts worden beoordeeld. Dit advies geldt tevens wanneer u VoriNa in combinatie met het geneesmiddel methotrexaat gebruikt. Wanneer u VoriNa gebruikt in combinatie met 5-fluorouracil is gebruik tijdens de zwangerschap niet toegestaan vanwege de schadelijke effecten van 5-fluorouracil.

Borstvoeding

Het is niet bekend of VoriNa overgaat in de moedermelk. VoriNa dient alleen gegeven te worden tijdens de periode van borstvoeding wanneer dit strikt noodzakelijk is. Dit zal door uw arts worden beoordeeld. Wanneer u VoriNa gebruikt in combinatie met 5-fluorouracil wordt gebruik tijdens de periode van borstvoeding afgeraden vanwege de schadelijke effecten van 5-fluorouracil.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 4

Er zijn geen gegevens bekend dat VoriNa invloed zou hebben op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken.

VoriNa bevat natrium

2 ml injectieflacon en 4 ml injectieflacon:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

14 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 77 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

20 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 110 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

40 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 220 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosering kan van patiënt tot patiënt verschillen, aangezien deze op grond van uw lichaamsoppervlak wordt berekend. Uw arts zal bepalen welke dosering voor u de beste is. In het algemeen is het doseringsschema als volgt:

Ná een behandeling met een gemiddelde tot hoge dosering methotrexaat

Volwassenen, ouderen en kinderen:

In het algemeen wordt als eerste dosis 15 mg (6-12 mg/m² lichaamsgewicht) VoriNa gegeven. Deze dosis wordt 12-24 uur (uiterlijk 24 uur) na de start van de methotrexaatinfusie gegeven. Dezelfde dosis wordt om de 6 uur gegeven gedurende een periode van 72 uur. Na toediening van enkele injecties of infusies kan worden overgestapt op tabletten.

In combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil voor de behandeling van een bepaalde vorm van darmkanker (gemetastaseerd colorectaal carcinoom)

Volwassenen en ouderen

- tweewekelijks schema op twee achtereenvolgende dagen elke twee weken: 200 mg/m² VoriNa als twee uur durend infuus, gevolgd door een injectie van 400 mg/m² 5-fluorouracil en 600 mg/m² 5-

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 5

fluorouracil als infusie gedurende 22 uur.

- wekelijks schema: 20 mg/m² VoriNa als enkelvoudige injectie, of 200-500 mg/m² VoriNa als een twee uur durend infuus plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als intraveneuze injectie tijdens of na de infusie van VoriNa.
- maandelijks schema: één keer in de maand gedurende 5 opeenvolgende dagen: 20 mg/m² VoriNa als éénmalige injectie of 200 tot 500 mg/m² in een twee uur durend infuus, onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als éénmalige injectie.

Om de schadelijke werking van trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine tegen te gaan

Schadelijke werking van trimetrexaat (geneesmiddel dat wordt gebruikt bij bepaalde longontstekingen, vooral bij patiënten met AIDS):

Om de schadelijkheid van trimetrexaat te voorkómen, krijgt u tijdens de behandeling met trimetrexaat elke dag en tot 72 uur na de laatste dosis van trimetrexaat, VoriNa toegediend. Uw arts zal u VoriNa als 5 tot 10 minuten durend infuus toedienen in een dosis van 20 mg/m². Om de 6 uur zal uw arts VoriNa opnieuw toedienen, zodat u in totaal 80 mg/m² per dag krijgt toegediend. Het is ook mogelijk dat u in plaats van een infuus tabletten krijgt. Per keer krijgt u een dosis van 20 mg/m² en u krijgt deze tabletten viermaal per dag, gelijk verdeeld over de dag. Uw arts kan besluiten om u een andere dosering te geven.

Wanneer u een te hoge dosis trimetrexaat heeft gekregen, zal uw arts u na het stopzetten van trimetrexaat VoriNa toedienen. VoriNa wordt gedurende 3 dagen om de 6 uur via een ader toegediend in een dosis van 40 mg/m².

Schadelijke werking van trimethoprim (een antibioticum gebruikt bij bepaalde infecties):

Na het stopzetten van de behandeling met trimethoprim, zult u 3-10 mg VoriNa per dag krijgen. Uw arts zal bepalen hoe lang deze behandeling nodig is.

Schadelijke werking van pyrimethamine (geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van malaria en bij een infectie veroorzaakt door een parasiet, toxoplasmose):

Wanneer u een hoge dosis pyrimethamine krijgt of wanneer u pyrimethamine gedurende een lange periode krijgt, zal gelijktijdig 5 tot 50 mg VoriNa per dag worden toegediend.

Heeft u teveel van dit middel gebruikt?

Als er meer VoriNa is toegediend dan is aanbevolen, zal uw arts een geëigende behandeling geven. Indien u een ernstige overdosering vermoedt, dient u direct een arts of apotheker te waarschuwen. Bij een te hoge dosering kunnen effecten ontstaan zoals beschreven in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen". Indien VoriNa gebruikt wordt in combinatie met methotrexaat kan een overdosering van VoriNa de effecten van methotrexaat verminderen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer een dosis is overgeslagen kan, indien gebruikt in combinatie met methotrexaat, het schadelijke effect van methotrexaat tot uiting komen (zie de bijsluiter van methotrexaat).

Neem bij twijfel contact op met uw arts.

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 6

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Wanneer plotseling wordt gestopt met het gebruik van VoriNa kunnen, indien gebruikt in combinatie met methotrexaat, de bijwerkingen van methotrexaat optreden, die door VoriNa juist worden tegengegaan. Het is daarom beter niet ineens te stoppen met het gebruik van VoriNa.

Neem bij twijfel altijd contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen krijgt:

- Diarree
- Mucositis

Dit kunnen ernstige bijwerkingen zijn. Het is mogelijk dat uw arts besluit te behandeling te staken.

De volgende bijwerkingen kunnen onder meer voorkomen:

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Koorts

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- Slapeloosheid
- Geprikkeldheid
- Neerslachtigheid (depressie) na toediening van hoge doses. Bij het gelijktijdig gebruik van bepaalde middelen bij epilepsie neemt de frequentie van aanvallen zelden toe (zie ook rubriek 2. "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?" en "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").
- Maagdarmaandoeningen na toediening van hoge doses VoriNa.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- Allergische reacties, inclusief een plotseling onwel zijn, gevoel van angst, rillingen, jeuk, bleekheid of juist roodheid, zweten, soms benauwdheid, snelle hartslag en shock (anafylactische of anafylactoïde reactie) en huiduitslag met hevige jeuk (urticaria).

In combinatie met het geneesmiddel 5-fluorouracil kunnen ook de volgende bijwerkingen optreden:

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 augustus 2020

1.3.1: Bijsluiter

Bladzijde : 7

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Afname van de hoeveelheid bloedcellen (waaronder levensbedreigende situaties)
- Ontsteking van het mond- en maag/darmslijmvlies (levensbedreigende situaties hebben zich voorgedaan)
- Diarree (mogelijk ernstig wat tot uitdroging kan leiden), braken en misselijkheid.

Vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 gebruikers)

- Roodheid en zwelling aan de handpalmen en voetzolen wat ertoe kan leiden dat de huid loslaat (hand-voetsyndroom)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegeven niet worden bepaald)

- Toegenomen hoeveelheid ammoniak in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht..

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Farmaceutische vorm en inhoud

VoriNa is een oplossing voor injectie en bevat 25 mg/ml folinezuur als dinatriumfolinaat, overeenkomend met 50 mg folinezuur (2 ml injectieflacon), 100 mg (4 ml injectieflacon), 350 mg (14 ml injectieflacon), 500 mg (20 ml injectieflacon) of 1000 mg (40 ml injectieflacon)

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 8

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is dinatriumfolinaat overeenkomend met resp. 50 mg (2 ml), 100 mg (4 ml), 350 mg (14 ml), 500 mg (20 ml) en 1000 mg (40 ml) folinezuur.
Elke ml oplossing voor injectie bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 25,00 mg folinezuur.
- De andere stoffen zijn natriumchloride, natriumcitraat, natriumhydroxide, verdund zoutzuur, water voor injectie.

Hoe ziet VoriNa er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oplossing voor injectie

VoriNa, oplossing voor injectie is een heldere, gele oplossing vrij van deeltjes.

VoriNa is verpakt in kleurloze Type I glazen injectieflacons met butylrubberen stop en een aluminium zegel bedekt met een polypropyleen trekstop.

De injectieflacons bevatten 2, 4, 14, 20 of 40 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten: omdoos met 1 injectieflacon van 2, 4, 14, 20 of 40 ml of omdoos met 10 injectieflacons van 4, 14, 20 of 40 ml. De omdozen met 1 injectieflacon worden verpakt in inpakfolie in de volgende hoeveelheden: 10 injectieflacons van 2 ml, 3 injectieflacons van 14 ml, 15 injectieflacons van 14 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

PHARMACHEMIE B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Fabrikanten:

PHARMACHEMIE B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

In het register ingeschreven onder

RVG 22722, oplossing voor injectie 25 mg/ml

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

België VoriNa 25 mg/ml oplossing voor injectie

Duitsland VoriNa 25 mg/ml Injektionslösung

Ierland VoriNa 25 mg/ml, solution for injection

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020
Bladzijde : 9

Nederland VoriNa, oplossing voor injectie 25 mg/ml

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 22 oktober 2020

0820.20v.JK

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020
Bladzijde : 10

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsoefenaren in de gezondheidszorg.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml VoriNa oplossing voor injectie bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 25,00 mg folinezuur.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 50 mg folinezuur

Elke injectieflacon van 4 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 100 mg folinezuur

Elke injectieflacon van 14 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 350 mg folinezuur

Elke injectieflacon van 20 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 500 mg folinezuur

Elke injectieflacon van 40 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 1000 mg folinezuur

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek "lijst van hulpstoffen".

KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

Dinatriumfolinaat is aangewezen:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat bij een cytotoxische behandeling of een overdosis bij volwassenen en kinderen. Bij een cytotoxische behandeling is deze procedure doorgaans gekend als "folinaat-rescue"
- in combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische therapie.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

Folinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat:

Aangezien het doseringsschema van de rescue-behandeling met dinatriumfolinaat sterk afhankelijk is van de dosis en de wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis, zal het methotrexaatprotocol het doseringsschema van de rescue-behandeling met folinaat bepalen. Het is dan ook het beste naar het toegepaste protocol met methotrexaat aan intermediaire of hoge dosis te verwijzen voor het bepalen van de dosis en de wijze van toediening van dinatriumfolinaat.

Wanneer de dosering is gebaseerd op calcium folinaat in deze protocollen, kan in plaats van calcium folinaat, dinatriumfolinaat (VoriNa) gebruikt worden in dezelfde folinaat dosering.

De volgende richtlijnen kunnen als illustratie dienen voor behandelingen gebruikt bij volwassenen, bejaarden en kinderen:

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 11

Folinaat-rescue dient door parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere gastro-intestinale stoornissen waarbij de darmresorptie niet gewaarborgd is. Doses groter dan 25-50 mg moeten parenteraal worden toegediend wegens de verzadigbare darmresorptie van dinatriumfolinaat.

Folinaat-rescue is noodzakelijk indien methotrexaat toegediend wordt in doses van meer dan 500mg/m² lichaamsoppervlakte en moet overwogen worden bij doses van 100 mg - 500 mg/m² lichaamsoppervlakte.

De dosis en de duur van de folinaat-rescue is hoofdzakelijk afhankelijk van de aard en de dosis van de behandeling met methotrexaat, het optreden van toxiciteitsymptomen en de individuele excretiecapaciteit voor methotrexaat. Doorgaans bedraagt de eerste dosis dinatriumfolinaat 15 mg (6-12 mg/m²) toe te dienen 12 tot 24 uur (ten laatste 24 uur) na het begin van het infuus met methotrexaat. Dezelfde dosis wordt toegediend om de 6 uur gedurende een periode van 72 uur. Na toediening van verschillende parenterale doses, kan overgegaan worden op de orale vorm.

Naast de toediening van dinatriumfolinaat, zijn maatregelen voor het verzekeren van de snelle excretie van methotrexaat (behoud van een hoog urinedebiet en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de folinaat rescue-behandeling. De nierfunctie moet gevolgd worden door dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

48 uur na het starten van de methotrexatinfusie dient de residuale concentratie van methotrexaat bepaald te worden. Indien de residuale concentratie van methotrexaat groter is dan 0,5 µmol/l moeten de doses dinatriumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

Rest concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat:	Bijkomend dinatriumfolinaat toe te dienen om de 6 uur gedurende 48 uur of totdat de concentratie van methotrexaat lager is dan 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 combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische behandeling:

Verschillende schema's en verschillende doseringen worden gebruikt, zonder dat een bepaalde dosering de optimale dosering bleek te zijn.

De volgende behandelingsschema's werden gebruikt bij volwassenen en bejaarden voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deze combinaties bij kinderen:

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 12

Tweewekelijks schema: folinaat 200 mg/m² in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door een bolus van 5-fluorouracil 400 mg/m² en een infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m²) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dagen 1 en 2.

Wekelijks schema: folinaat 20 mg/m² in intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, plus 500 mg/m² 5-fluorouracil in intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het einde van de folinaat infusie.

Maandelijks schema: folinaat 20 mg/m² in intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil in intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Bij de combinatietherapie met 5-fluorouracil kan een aanpassing van de 5-fluorouracil dosering en van de behandelingsintervallen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbepurende toxiciteit zoals vermeld in de productkenmerken van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosis dinatriumfolinaat is niet vereist. Het aantal herhaalcycli moet door de arts worden bepaald.

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine:

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: dinatriumfolinaat moet tijdens de behandeling met trimetrexaat elke dag toegediend worden en gedurende 72 uur na de laatste dosis trimetrexaat. Dinatriumfolinaat kan ofwel intraveneus toegediend worden in een dosis van 20 mg/m² gedurende 5 tot 10 minuten om de 6 uur tot een totale dagelijkse dosis van 80 mg/m², ofwel oraal met 4 doses van 20 mg/m² toegediend op gelijke tijdsintervallen. De dagelijkse doses dinatriumfolinaat moeten aangepast worden op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend met doses trimetrexaat boven 90 mg/m² zonder gelijktijdige toediening van dinatriumfolinaat): na het stopzetten van trimetrexaat, dinatriumfolinaat 40 mg/m² IV om de 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van trimethoprim:

- Na het stopzetten van trimethoprim, 3-10 mg/dag dinatriumfolinaat tot het herstel van een normaal bloedbeeld.

Toxiciteit van pyrimethamine:

- In geval van hoge dosis pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage doses, moet gelijktijdig dinatriumfolinaat 5 tot 50 mg/dag worden toegediend, afhankelijk van de resultaten van het bloedbeeld van het perifere bloed.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze of intramusculaire toediening.

Voor een intraveneus infuus mag dinatriumfolinaat vóór het gebruik verdund worden met een 0,9% natriumchloride oplossing, Hartmann's oplossing of met een 5% glucose oplossing. Zie ook rubrieken

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 13

“Houdbaarheid” en “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies”.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies”.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B₁₂.

Betreffende het gebruik van dinatriumfolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding, zie rubriek "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" alsook de samenvattingen van productkenmerken van methotrexaat- en 5-fluorouracil bevattende geneesmiddelen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dinatriumfolinaat mag enkel intramusculair of intraveneus geïnjecteerd worden, en mag niet intrathecaal toegediend worden. Overlijden werd gemeld wanneer folinezuur intrathecaal werd toegediend na een intrathecale overdosis methotrexaat.

Algemeen

Dinatriumfolinaat mag met methotrexaat of 5-fluorouracil enkel gebruikt worden onder de rechtstreekse supervisie van een clinicus met ervaring in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker.

Een behandeling met dinatriumfolinaat kan een pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B₁₂, maskeren.

Vele cytotoxische geneesmiddelen - rechtstreekse of onrechtstreekse inhibitoren van de DNA-synthese - leiden tot macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). Dergelijke macrocytose mag niet behandeld worden met folinezuur.

Bij epileptische patiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden bestaat het risico op een toename van de frequentie van aanvallen wegens een daling van de plasmaconcentraties van de anti-epileptische middelen. Klinische opvolging, mogelijk opvolging van de plasmaconcentraties en, zo nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel tijdens de toediening van dinatriumfolinaat en na de stopzetting, wordt aanbevolen (zie ook rubriek “Interacties”).

Dinatriumfolinaat/5-fluorouracil

Dinatriumfolinaat kan het toxiciteitsprofiel van 5-fluorouracil versterken, vooral bij bejaarde of verzwakte patiënten. De meest frequente verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 14

dosisbeperkend kunnen zijn. Als dinatriumfolinaat en 5-fluorouracil in combinatie worden gebruikt, moet de dosis 5-fluorouracil in geval van toxiciteit meer verminderd worden dan als 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Een combinatietherapie met 5-fluorouracil/dinatriumfolinaat mag niet gestart noch voortgezet worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, totdat al deze symptomen volledig verdwenen zijn.

Omdat diarree een teken kan zijn van gastro-intestinale toxiciteit, moeten patiënten met diarree nauwlettend gevolgd worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Indien diarree en/of stomatitis optreden, wordt aanbevolen de dosis 5-fluorouracil te verminderen totdat de symptomen volledig verdwenen zijn. Vooral bejaarden en patiënten met een lage graad van lichamelijk functioneren wegens hun ziekte, zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Om die reden is bijzondere voorzichtigheid vereist bij de behandeling van deze patiënten.

Bij bejaarde patiënten en patiënten die een preliminaire radiotherapie hebben ondergaan, wordt aanbevolen te beginnen met een verminderde dosis 5-fluorouracil.

Het calcium niveau moet gecontroleerd worden bij patiënten die een behandeling met gecombineerd 5-fluorouracil/folinezuur ondergaan en calcium supplementen moeten worden verstrekt indien het calcium niveau laag is.

Dinatriumfolinaat/methotrexaat

Zie de SPC van methotrexaat voor specifieke details over het verminderen van de toxiciteit van methotrexaat.

Dinatriumfolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat, zoals de nefrotoxiciteit als gevolg van methotrexaat en/of een metabole neerslag in de nieren. Bij patiënten met een vertraagde vroegtijdige eliminatie van methotrexaat kunnen omkeerbaar nierfalen en alle toxiciteiten geassocieerd met methotrexaat voorkomen (zie Module 1.3.1 van methotrexaat). De aanwezigheid van een voorafbestaande of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie kan gepaard gaan met een vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een meer langdurig gebruik van dinatriumfolinaat vereisen.

Overmatige doses dinatriumfolinaat moeten vermeden worden aangezien dit de antitumorale activiteit van methotrexaat kan verminderen, vooral bij tumoren van het centraal zenuwstelsel waar dinatriumfolinaat zich na herhaalde toediening accumuleert.

Resistentie tegen methotrexaat als gevolg van een verminderd membraantransport impliceert ook een resistentie tegen een rescue-behandeling met folinezuur aangezien beide middelen gebruik maken van hetzelfde transportsysteem.

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020
Bladzijde : 15

Een accidentele overdosis met een folaatantagonist zoals methotrexaat moet als een medische noodsituatie behandeld worden. Naarmate het tijdsinterval tussen de toediening van methotrexaat en de folinaat-rescue groter wordt, vermindert de doeltreffendheid van dinatriumfolinaat om de toxiciteit tegen te gaan.

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen neemt die interageren met methotrexaat (bijv. geneesmiddelen die interfereren met de eliminatie van methotrexaat of met zijn binding aan serumalbumine) dient altijd overwogen te worden indien abnormale laboratoriumwaarden of klinische toxiciteit worden waargenomen.

2 ml injectieflacon en 4 ml injectieflacon:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

14 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 77 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

20 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 110 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

40 ml injectieflacon

Dit geneesmiddel bevat 220 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als dinatriumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. co-trimoxazol, pyrimethamine) kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist verminderd of geheel geneutraliseerd zijn.

Dinatriumfolinaat kan het effect van anti-epileptica verminderen, zoals fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimiden, en kan de frequentie van aanvallen verhogen (een daling van de plasmaconcentraties van enzyminducerende anticonvulsiva kan waargenomen worden omdat het levermetabolisme verhoogd is aangezien folaten één van de co-factoren zijn) (zie ook rubrieken "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" en "Bijwerkingen").

Gelijktijdige toediening van dinatriumfolinaat en 5-fluorouracil bleek de werkzaamheid en de toxiciteit van 5-fluorouracil te vergroten (zie rubrieken "Dosering" en "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" en "Bijwerkingen").

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 16

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriumcitraat, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve die genoemd worden in rubriek "Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies". Onverenigbaarheden werden gemeld tussen injecteerbare vormen van dinatriumfolinaat en injecteerbare vormen van droperidol, foscarnet en methotrexaat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met (calcium)folinaat 5 mg/0,5 ml, onmiddellijke neerslag bij rechtstreeks mengen in spuit gedurende 5 minuten bij 25°C, gevolgd door 8 minuten centrifugering.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml met (calcium)folinaat 10 mg/0,5 ml, onmiddellijke neerslag als de middelen sequentieel geïnjecteerd werden in een Y-vormige site zonder de Y-tak te spoelen tussen de injecties.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml met natriumfolinaat 20 mg/ml: vorming van een gele troebele oplossing werd gemeld.

Houdbaarheid

Houdbaarheid in ongeopende verpakkingen

3 jaar

Houdbaarheid na verdunning

Chemische en fysieke gebruiksstabiliteit van het product verdund tot 0,5 mg/ml met 0,9% Natriumchloride intraveneuze infusie oplossing, 5% Glucose intraveneuze infusie oplossing of Hartmann's oplossing in PVC infuus zakken (0.5 mg/ml) is aangetoond gedurende 24 uur bij 15-25°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksoverlevings tijd en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning (etc) plaatsgevonden heeft in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Chemische en fysieke gebruiksstabiliteit van mengsels van dinatriumfolinaat met 5-fluorouracil in PVC

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 augustus 2020

1.3.1: Bijsluiter

Bladzijde : 17

infuuszakken en in glazen infuusflacons is aangetoond voor 5 dagen bij 15-25°C. Verschillende hoeveelheden VoriNa injectie 25 mg/ml met 5-Fluorouracil injectie 50 mg/ml zijn getest en gaven de volgende concentraties:

Concentratie mg/ml in het eindmengsel	
Dinatriumfolinaat	5-fluorouracil
16,7	16,7
7,1	35,8
4,6	40,8

Vanuit een microbiologisch oogpunt moeten deze mengsels onmiddellijk gebruikt worden. Indien mengsels niet onmiddellijk gebruikt worden, zijn de gebruiksoverlevings tijd en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 8 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C), tenzij reconstitutie/verdunding (etc) plaatsgevonden heeft in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons met een nominaal volume van 2, 4, 14, 20 en 40 ml, kleurloos glas type 1 (Ph.Eur) voorzien van butylrubber stopper, die aan de binnenkant voorzien is van een inerte fluoro-polymere coating en met een aluminiumzegel voorzien van een polypropyleen schijf.

Handelsvormen: Doos met 1 injectieflacon à 2, 4, 14, 20 of 40 ml of doos met 25 injectieflacons à 2 ml, of doos met 10 injectieflacons à 4, 14, 20 of 40 ml. Individuele dozen met 1 injectieflacon verpakt in makkelijk te verwijderen plastic in de volgende hoeveelheden: 10 injectieflacons van 2 ml, 3 injectieflacons van 14 ml, 15 injectieflacons van 14 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

VoriNa 25 mg/ml, oplossing voor injectie kan worden verdund met 0.9% NaCl oplossing of 5% glucose-oplossing of Hartmann's oplossing. Dit medische product kan gemengd worden met 5-fluorouracil.

Het geneesmiddel is slechts voor eenmalig gebruik geschikt. Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden. Vóór de toediening moet dinatriumfolinaat visueel geïnspecteerd worden. De oplossing voor injectie of infusie moet een heldere en geelachtige oplossing zijn. Als een troebel

VORINA
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1: Bijsluiter

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 18

voorkomen of partikels worden waargenomen, moet de oplossing weggeworpen worden. Een dinatriumfolinaat oplossing voor injectie of infusie is enkel bedoeld voor eenmalig gebruik. Elk niet gebruikt gedeelte van de oplossing moet weggeworpen worden in overeenstemming met de lokale voorschriften.