

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Folikabi 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg folinezuur als calciumfolinaat

Elke 5, 10, 20, 35, 50, 100 ml injectieflacon bevat 50, 100, 200, 350, 500 en 1000 mg folinezuur respectievelijk (als calciumfolinaat).

Hulpstof met bekend effect:

3,14 mg/ml tot 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Heldere, gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 6,5-8,5

Osmolaliteit: 225-325 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Calciumfolinaat is geïndiceerd:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat bij cytotoxische behandeling of bij een overdosis bij volwassenen en kinderen. Bij cytotoxische behandeling wordt deze procedure doorgaans 'calciumfolinaat rescue' genoemd;
- in combinatie met 5-fluorouracil bij cytotoxische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze en intramusculaire toediening. In geval van intraveneuze toediening dient niet meer dan 160 mg calciumfolinaat per minuut te worden toegediend vanwege het calciumgehalte van de oplossing.

Bij intraveneuze infusie kan het calciumfolinaat vóór gebruik worden verdund met 0,9% natriumchloride- of 5% glucoseoplossing. Zie tevens rubrieken 6.3 en 6.6.

Dosering

Calciumfolinaat rescue bij behandeling met methotrexaat

Aangezien het doseringsschema voor 'calciumfolinaat rescue' sterk afhankelijk is van de dosering en wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis, bepaalt het methotrexaatprotocol het doseringsschema voor calciumfolinaat rescue. Het beste kan dan ook het

toegepaste doseringsprotocol voor methotrexaat in intermediaire of hoge dosis worden geraadpleegd voor de dosering en de wijze van toediening van calciumfolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen als voorbeeld dienen voor behandeling bij volwassenen, ouderen en kinderen:

Calciumfolinaat rescue dient door middel van parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere maagdarmsstelselaandoeningen waarbij darmabsorptie niet verzekerd is. Doses hoger dan 25-50 mg dienen eveneens parenteraal te worden toegediend vanwege de verzadigbare darmabsorptie van calciumfolinaat.

Calciumfolinaat rescue is noodzakelijk wanneer methotrexaat wordt toegediend in doses hoger dan 500 mg/m² lichaamsoppervlakte en dient te worden overwogen bij doses van 100 mg - 500 mg/m² lichaamsoppervlakte.

De dosis en de duur van calciumfolinaat rescue zijn hoofdzakelijk afhankelijk van de aard en de dosis van de behandeling met methotrexaat, het optreden van toxiciteitsymptomen en de individuele excretiecapaciteit voor methotrexaat. In de regel bedraagt de eerste dosis calciumfolinaat 15 mg (6-12 mg/m²), toe te dienen 12 tot 24 uur (uiterlijk 24 uur) na het begin van het infuus met methotrexaat. Dezelfde dosis wordt toegediend elke 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 calciumfolinaat, zijn maatregelen voor het verzekeren van de snelle excretie van methotrexaat (behoud van een hoge urineproductie en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de calciumfolinaat rescue-behandeling.

De nierfunctie moet in de gaten worden gehouden worden door middel van dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

De residu concentratie van methotrexaat in het bloed dient 48 uur na het begin van de infusie met methotrexaat bepaald te worden. Indien de residu concentratie van methotrexaat hoger is dan 0,5 µmol/l, moeten de doseringen calciumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

| Residu concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat: | Aanvullend calciumfolinaat toedienen elke 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 cytotoxische therapie

Verskillende behandelingen en doseringen worden gebruikt zonder dat een bepaalde dosering optimaal is gebleken.

De volgende behandelingen zijn gebruikt bij volwassenen en ouderen bij de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens over het gebruik van deze combinaties bij kinderen:

Tweewekelijkse behandeling: Calciumfolinaat 200 mg/m² door middel van intraveneuze infusie in twee uur, gevolgd door een bolus van 400 mg/m² 5- fluorouracil en een infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m²) in 22 uur, op 2 opeenvolgende dagen, elke 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijkse behandeling: Calciumfolinaat 20 mg/m² door middel van intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een intraveneus infuus in 2 uur plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie halverwege of aan het eind van het infuus met calciumfolinaat.

Maandelijksse behandeling: Calciumfolinaat 20 mg/m² als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een intraveneus infuus in 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de combinatiebehandeling met 5-fluorouracil is mogelijk aanpassing van de dosering van 5-fluorouracil en behandelingsvrije interval noodzakelijk afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit, zoals beschreven in de productinformatie van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosering calciumfolinaat is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli dat wordt toegepast is ter beoordeling van de arts.

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine.

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: Gedurende een behandeling met trimetrexaat moet calciumfolinaat elke dag worden toegediend en gedurende 72 uur na de laatste toediening van trimetrexaat. Calciumfolinaat kan ofwel intraveneus worden toegediend in een dosering van 20 mg/m² in 5 tot 10 minuten elke 6 uur met een totale dagelijkse dosering van 80 mg/m², ofwel oraal in 4 doseringen van 20 mg/m² toegediend op gelijke tijdsintervallen. Dagelijkse doses van calciumfolinaat dienen te worden aangepast afhankelijk van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend bij trimetrexatdoseringen boven 90 mg/m² zonder gelijktijdige toediening van calciumfolinaat): na beëindigen van trimetrexaat, calciumfolinaat 40 mg/m² IV elke 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van trimethoprim:

- Na beëindigen van trimethoprim, 3-10 mg/dag calciumfolinaat tot herstel van een normaal bloedbeeld.

Toxiciteit van pyrimethamine:

- In geval van een hoge dosering pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage dosering, moet calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag gelijktijdig worden toegediend afhankelijk van het perifeer-bloedbeeld.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6..

Voor intraveneuze infusie, mag calciumfolinaat verdund worden met 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucose oplossing voor gebruik. Zie tevens rubrieken 6.3 en 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Pernicieuze anemie of andere anemieën veroorzaakt door vitamine B12-deficiëntie.

Wat betreft het gebruik van calciumfolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap of gedurende de periode dat borstvoeding wordt gegeven, zie rubriek 4.6 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding' en de Samenvatting van de Productkenmerken voor methotrexaat- en 5-fluorouracil- bevattende geneesmiddelen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciumfolinaat dient uitsluitend intramusculair of intraveneus toegediend te worden en mag niet intrathecaal toegediend worden. Er is melding gemaakt van overlijden bij intrathecale toediening van folinezuur na een intrathecale overdosis van methotrexaat.

Algemeen

Calciumfolinaat mag alleen toegediend worden met methotrexaat of 5-fluorouracil onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica.

Behandeling met calciumfolinaat kan pernicieuze anemie en andere anemieën maskeren die het gevolg zijn van een vitamine B12-deficiëntie.

Veel cytotoxische geneesmiddelen directe of indirecte remmers van de DNA synthese (zoals hydroxycarbamide, cytarabine, mecaptopurine en thioguanine) leiden tot macrocytose. Dergelijke macrocytose mag niet behandeld worden met folinezuur.

Bij epileptische patiënten die behandeld worden met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden bestaat het risico op de toename van de frequentie van epileptische aanvallen door een daling van de plasmaconcentraties van anti-epileptica. Klinische controle, mogelijk controle van de plasmaconcentraties en, indien nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel worden aanbevolen tijdens toediening van calciumfolinaat en na beëindiging daarvan (zie ook rubriek 4.5).

Calciumfolinaat/5-fluorouracil

Calciumfolinaat vergroot mogelijk het toxiciteitsrisico van 5-fluorouracil, vooral bij ouderen of verzwakte patiënten. De meest voorkomende verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die mogelijk dosisbeperkend zijn. Bij gecombineerd gebruik van calciumfolinaat en 5-fluorouracil moet de dosering van 5-fluorouracil meer verminderd worden in geval van toxiciteit dan wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Gecombineerde calciumfolinaat/5-fluorouracil behandeling mag niet gestart noch voortgezet worden bij patiënten met gastro-intestinale toxiciteitsymptomen, ongeacht de ernst, tot alle symptomen geheel verdwenen zijn.

Omdat diarree een teken kan zijn van gastro-intestinale toxiciteit, moeten patiënten met diarree nauwlettend gevolgd worden totdat de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Als diarree en/ of stomatitis optreedt, wordt geadviseerd om de dosering van 5-fluorouracil te verlagen totdat alle symptomen verdwenen zijn. Met name oudere patiënten en patiënten die weinig beweging krijgen door hun ziekte zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Daarom is bijzondere zorg geboden bij de behandeling van deze patiënten.

Bij oudere patiënten en patiënten die eerder radiotherapie ondergingen, wordt aanbevolen om te beginnen met een lagere dosering van 5-fluorouracil.

Calciumfolinaat mag niet worden gemengd met 5-fluorouracil in dezelfde intraveneuze injectie of infusie.

De calciumconcentraties moeten gecontroleerd worden bij patiënten die worden behandeld met de combinatie calciumfolinaat/5-fluorouracil, en calciumsupplementen moeten gegeven worden indien de calciumconcentraties laag zijn.

Calciumfolinaat/methotrexaat

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

Calciumfolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat, zoals de nefrotoxiciteit als gevolg van methotrexaat en/of precipitatie van metabolieten in de nieren. Bij patiënten met een vertraagde vroege eliminatie van methotrexaat bestaat een groot risico van omkeerbaar nierfalen en alle toxische effecten die samenhangen met methotrexaat (zie de Samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat). De aanwezigheid van pre-existente of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie wordt mogelijk in verband gebracht met een vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een langduriger gebruik van calciumfolinaat nodig maken.

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

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

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen neemt die interactie geven met methotrexaat (bijv. geneesmiddelen die mogelijk interfereren met de eliminatie van methotrexaat of met de binding daarvan aan serumalbumine) dient altijd rekening te worden gehouden indien afwijkende laboratoriumwaarden of klinische toxiciteit worden waargenomen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,14 mg/ml tot 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) natrium. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als calciumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. cotrimoxazol, pyrimethamine), kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist minder of geheel geneutraliseerd worden.

Calciumfolinaat kan het effect van anti-epileptica verminderen: 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 cofactoren zijn) (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige toediening van calciumfolinaat en 5-fluorouracil blijkt zowel de werkzaamheid als de toxiciteit van 5-fluorouracil te vergroten (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Er zijn geen reproductietoxiciteitonderzoeken bij dieren uitgevoerd met calciumfolinaat. Er zijn geen aanwijzingen dat foliumzuur schadelijke effecten induceert als het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap dient methotrexaat uitsluitend op strikte indicatie te worden toegediend, waarbij de voordelen van het middel voor de moeder moeten worden afgewogen tegen de mogelijke gevaren voor de foetus. Mocht behandeling met methotrexaat of andere folaatantagonisten plaatsvinden ondanks zwangerschap of het geven borstvoeding, zijn er geen beperkingen voor het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Het gebruik van 5-fluorouracil is over het algemeen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding; dit geldt ook voor het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat en 5-fluorouracil.

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat-, andere folaatantagonisten en 5-fluorouracil-bevattende geneesmiddelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of calciumfolinaat/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Calciumfolinaat kan gebruikt worden tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven wanneer dat noodzakelijk wordt geacht volgens de therapeutische indicaties.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Folikabi 10 mg/ml heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voor het aanduiden van de frequenties worden de volgende categorieën gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Beide therapeutische indicaties:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties, inclusief anafylactoïde reacties en urticaria

Psychische stoornissen

Zelden: slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: toename van frequentie van aanvallen bij patiënten met epilepsie (zie ook rubriek 4.5).

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: maagdarmstelselaandoeningen na hoge doses.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts is waargenomen na toediening van calciumfolinaat als oplossing voor injectie.

Combinatietherapie met 5-fluorouracil:

Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van de toegepaste behandeling met 5- fluorouracil vanwege toename van door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:

Maandelijksse behandeling:

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid en braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: (ernstige) mucosale toxiciteit.

Geen toename van andere door 5-fluorouracil geïnduceerde toxische effecten (zoals neurotoxiciteit).

Wekelijksse behandeling:

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree met hogere gradaties van toxiciteit en dehydratie, resulterend in ziekenhuisopname voor behandeling of zelfs overlijden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevolgen gemeld bij patiënten die aanzienlijk meer calciumfolinaat hadden gekregen dan de aanbevolen dosering. Overmatige hoeveelheden calciumfolinaat kunnen echter het chemotherapeutische effect van foliumzuurantagonisten tenietdoen.

Mocht zich overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en calciumfolinaat voordoen, dan moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Agentia voor het ontgiften van antineoplastische behandelingen;
ATC-code: V03AF03

Werkingsmechanisme

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. Het is een actieve metabooliet van folinezuur en een essentieel co-enzym voor de synthese van nucleïnezuren bij cytotoxische therapie.

Calciumfolinaat wordt frequent gebruikt voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de activiteit van folaatantagonisten, zoals methotrexaat. Calciumfolinaat en folaatantagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de uitstroom van folaatantagonisten gestimuleerd wordt. Het beschermt cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door repletie van de verminderde folaatpool. Calciumfolinaat fungeert als pregereduceerde bron van H4-folaat; het kan dan ook de blokkering door folaatantagonisten omzeilen en een bron vormen voor de diverse coenzymvormen van foliumzuur.

Calciumfolinaat wordt ook vaak gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-fluorouracil) om de cytotoxische werking ervan te verhogen. 5-fluorouracil remt thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym dat betrokken is bij de pyrimidinebiosynthese en calciumfolinaat verhoogt de TS remming, door de verhoging van de intracellulaire folaatpool, waardoor het 5-fluorouracil-TS complex wordt gestabiliseerd en de activiteit toeneemt.

Tot slot kan calciumfolinaat intraveneus worden toegediend voor de preventie en behandeling van folaatdeficiëntie als deze niet verhinderd of gecorrigeerd kan worden door orale toediening van foliumzuur. Dit kan het geval zijn gedurende totale parenterale voeding en ernstige malabsorptiestoornissen. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van megaloblastaire anemie veroorzaakt door foliumzuurdeficiëntie, als orale toediening niet haalbaar is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van de waterige oplossing is de systemische beschikbaarheid vergelijkbaar met die na intraveneuze toediening. Er worden echter lagere piekserumconcentraties (C_{max}) bereikt.

Metabolisme

Calciumfolinaat is een racemisch mengsel waarvan de L-vorm (L-5-formyltetrahydrofolaat, L-5-formylTHF) de actieve enantiomeer is.

De belangrijkste metabooliet van folinezuur is 5-methyl-tetrahydrofoliumzuur (5-methyl THF) dat overwegend in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

Distributie

Het distributievolume van folinezuur is niet bekend.

Piekserumconcentraties van de moederstof (D/L-5-formyl-tetrahydrofoliumzuur, folinezuur) worden 10 minuten na intraveneuze toediening bereikt.

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF was resp. $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l en 129 ± 112 mg.min/l, na een dosis van 25 mg. De inactieve D-isomeer is in hogere concentratie aanwezig dan L-5-formyl-tetrahydrofolaat.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt resp. 32-35 minuten voor de actieve L-vorm en 352-485 minuten voor de inactieve D-vorm.

De totale terminale halfwaardetijd van de actieve metabolieten bedraagt ongeveer 6 uur (zowel na intraveneuze als na intramusculaire toediening).

Excretie

80-90% wordt uitgescheiden in de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten als inactieve metabolieten), 5-8% wordt met de faeces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar die relevant zijn voor de klinische veiligheid behalve die informatie die in andere delen van de Samenvatting van de Productkenmerken is gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn onverenigbaarheden gemeld tussen de injecteerbare vormen van calciumfolinaat en de injecteerbare vormen van droperidol, fluorouracil, foscarnet en methotrexaat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 5 mg/0,5 ml; onmiddellijke precipitatie bij rechtstreekse vermenging in spuit gedurende 5 minuten bij 25°C gevolgd door 8 minuten centrifugeren.
2. Droperidol 2,5 mg/ 0,5 ml met calciumfolinaat 10 mg/0,5 ml; onmiddellijke precipitatie wanneer de geneesmiddelen opvolgend geïnjecteerd werden in een Y-verbinding zonder de Y-verbinding door te spoelen tussen de injecties.

Fluorouracil

Calciumfolinaat mag niet gemengd worden in hetzelfde infuus met 5-fluorouracil, omdat er neerslag kan ontstaan. 5-Fluorouracil 50 mg/ml met calciumfolinaat 20 mg/ml, met of zonder dextrose 5% in water, blijkt onverenigbaar wanneer gemengd in verschillende hoeveelheden en bij bewaring bij 4°C, 23°C of 32°C in polyvinylchloride containers.

Foscarnet

De vorming van een troebele, gele oplossing is gemeld wanneer foscarnet 24 mg/ml wordt gemengd met calciumfolinaat 20 mg/ml.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na eerste opening: Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle niet gebruikte oplossing weg na het eerste gebruik.

Na verdunning:

Indien verdund volgens de aanwijzingen met 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucose oplossing zijn de chemische en fysische 'in-use' stabiliteit aangetoond indien beschermd tegen licht.

Chemische en fysische 'in-use' stabiliteit na verdunning tot 1,5 mg/ml met of 0,9% natriumchloride of 5% glucose oplossing is aangetoond tot 24 uur, beiden bij kamertemperatuur (25°C) en 2°C-8°C, indien beschermd tegen licht.

Chemische en fysische stabiliteit na verdunning tot 0,2 mg/ml met 0,9% natriumchloride oplossing werd aangetoond tot 24 uur bij 2°C-8°C, indien beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de totale 'in use' bewaarduur en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon bevat 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml, 100 ml oplossing voor injectie/infusie in amberkleurige Ph.Eur. type I glazen injectieflacon met chloorbutylrubberen stop en verzegeld met een respectievelijk, rode, gele, paarse, witte, bruine of oranje flip-off aluminium ring.

Verpakkingsgroottes:

Verpakkingen met 1 injectieflacon, 5 injectieflacons of 10 injectieflacons voor alle volumes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Calciumfolinaat moet voor toediening visueel geïnspecteerd worden. De oplossing voor injectie of infusie moet helder en gelig zijn. Wanneer het troebel is of er worden deeltjes waargenomen, moet de oplossing weggegooid worden. Calciumfolinaat oplossing is voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1,
Bad Homburg v.d.H. 61352,

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116190

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 2015

Datum van hernieuwing van de vergunning: 15 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 15 november 2023