

Gerenvoieerde versie

**RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rescuvolin 10 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rescuvolin bevat calciumfolinaat, het formylderivaat van tetrahydrofoliumzuur in de vorm van het calciumzout.

Elke ml Rescuvolin 10 mg/ml oplossing voor injectie bevat 10,8 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 10,0 mg folinezuur.

Elke 5 ml flacon bevat 54 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 50 mg folinezuur.

Elke 10 ml flacon bevat 108 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 100 mg folinezuur.

Elke 20 ml flacon bevat 216 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 200 mg folinezuur.

Elke 30 ml flacon bevat 324 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 300 mg folinezuur.

Elke 50 ml flacon bevat 540 mg calciumfolinaat, overeenkomend met 500 mg folinezuur.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 0,14 mmol (3,22 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Rescuvolin 10 mg/ml, oplossing voor injectie is een heldere, gele oplossing vrij van deeltjes.

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 een cytotoxische behandeling of bij een overdosis bij volwassenen en kinderen. Bij een cytotoxische behandeling is deze procedure doorgaans gekend als "calciumfolinaat-rescue"
- in combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische therapie.

RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Calciumfolinaat mag alleen intramusculair of intraveneus en niet intrathecaal worden toegediend.

Overlijden werd gemeld bij het intrathecaal toedienen van folinezuur na een intrathecale overdosis met methotrexaat.

In geval van intraveneuze toediening mag niet meer dan 160 mg calciumfolinaat per minuut geïnjecteerd worden wegens het calciumgehalte van de oplossing.

Voor een intraveneus infuus mag calciumfolinaat vóór het gebruik verdund worden met een 0,9% natriumchloride oplossing of met een 5% glucose oplossing. Zie ook rubrieken 6.3 en 6.6.

Dosering

Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat

Aangezien het doseringschema van de rescue-behandeling met calciumfolinaat sterk afhankelijk is van de dosis en de wijze van toediening van methotrexaat in intermediaire of hoge dosis, zal het methotrexaatprotocol het doseringschema van de rescue-behandeling met calciumfolinaat 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 calciumfolinaat.

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

Calciumfolinaat-rescue dient door parenterale toediening te gebeuren bij patiënten met malabsorptiesyndromen of andere gastro-intestinale stoornissen waarbij de darmresorptie niet gewaarborgd is. Doses hoger dan 25-50 mg moeten eveneens parenteraal worden toegediend wegens de verzaadigbare darmresorptie van calciumfolinaat.

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

De dosis en de duur van de 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. Doorgaans bedraagt de eerste dosis calciumfolinaat 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 calciumfolinaat, zijn maatregelen voor het verzekeren van de snelle excretie van methotrexaat (behoud van een hoog urine output en alkalinisatie van de urine) een integraal

Gerenvooiderde versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 13 mei 2022
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 3

onderdeel van de calciumfolinaat rescue-behandeling. De nierfunctie moet gevolgd worden door middel van dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

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

Residuale concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat:	Bijkomend calciumfolinaat 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 cytotoxische behandeling

Verschillende regimes en doseringen worden gebruikt, echter er is geen optimale dosering of regime vastgesteld.

De volgende regimes werden gebruikt bij volwassenen en ouderen voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde colorectale kanker en worden gegeven als voorbeelden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van calciumfolinaat in combinatie met 5-fluorouracil bij kinderen:

Tweemaandelijks regime: calciumfolinaat 200 mg/m² als intraveneuze infusie gedurende twee uur, gevolgd door een intraveneuze bolus van 400 mg/m² 5-fluorouracil en een intraveneus infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m²) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijks regime: calciumfolinaat 20 mg/m² als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende een periode van 2 uur plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het eind van de calciumfolinaat infusie.

Maandelijks regime: calciumfolinaat 20 mg/m² als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een intraveneus infuus gedurende 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 aaneengesloten dagen.

Bij de combinatietherapie met 5-fluorouracil kan een gewijzigde dosering van 5-fluorouracil of een wijziging van de behandelingsintervallen noodzakelijk zijn, 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 dosis calciumfolinaat is niet vereist.

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 13 mei 2022
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 4

Het aantal herhaalcycli moet door de clinicus worden bepaald.

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: gedurende de therapie met trimetrexaat moet calciumfolinaat elke dag worden toegediend en gedurende 72 uur na de laatste toediening van trimetrexaat. Calciumfolinaat kan worden toegediend zowel als intraveneuze toediening met een dosering van 20 mg/m² gedurende 5 tot 10 minuten elke 6 uur met een totale dosis van 80 mg/m², of oraal toegediend met 4 doseringen van 20 mg/m² op gelijke tijdsintervallen. Dagelijkse dosering van calcium of calciumfolinaat moet worden aangepast, op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend met trimetrexaat dosering boven 90 mg/m² zonder gelijktijdige toediening van calciumfolinaat): calciumfolinaat moet intraveneus worden toegediend in een dosering van 40 mg/m² om de 6 uur gedurende 3 dagen volgend op het beëindigen van de trimetrexaat behandeling.

Toxiciteit van trimethoprim:

- na beëindiging van de trimethoprim toediening dient calciumfolinaat intraveneus te worden toegediend in een dosering van 3-10 mg/dag tot herstel van een normaal bloedbeeld.

Toxiciteit van pyrimethamine:

- in geval van hoge dosis pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage dosering, moet calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag gelijktijdig worden toegediend gebaseerd op de resultaten van het bloedbeeld van het perifere bloed.

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.

Betreffende het gebruik van calciumfolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil gedurende zwangerschap of borstvoeding, zie rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" en de samenvattingen van productkenmerken van methotrexaat- en 5-fluorouracil bevattende geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciumfolinaat mag alleen intramusculair of intraveneus toegediend worden en mag niet intrathecaal toegediend worden. Overlijden werd gemeld bij intrathecale toediening van folinezuur na een intrathecale overdosis methotrexaat.

Algemeen

Calciumfolinaat mag alleen toegediend worden met methotrexaat of 5-fluorouracil en onder

Gerenvooidere versie

**RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

rechtstreekse supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica.

Calciumfolinaat behandeling kan pernicieuze anemie en andere anemieën die het gevolg zijn van een vitamine B₁₂-deficiëntie maskeren.

Veel cytotoxische geneesmiddelen (rechtstreekse of onrechtstreekse 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 de epileptische aanvallen wegens een daling van de plasmaconcentraties van de anti-epileptica. Klinische opvolging, mogelijk opvolging van de plasmaconcentraties en, zo nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel tijdens de toediening van calciumfolinaat en na de stopzetting, worden aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

Calciumfolinaat/5-fluorouracil

Calciumfolinaat kan de toxiciteit van 5-fluorouracil versterken, vooral bij ouderen of verzwakte patiënten. De meest voorkomende verschijnselen die tot dosisbeperking kunnen leiden, zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree. In gevallen van toxiciteit wanneer calciumfolinaat en 5-fluorouracil in combinatie gebruikt worden, moet de dosis van 5-fluorouracil meer verminderd worden dan in gevallen van toxiciteit wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Gecombineerde 5-fluorouracil/calciumfolinaat 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 zorgvuldig gecontroleerd worden totdat de symptomen volledig verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verslechtering, leidend tot overlijden, kan optreden. Als er diarree en/of stomatitis optreden, wordt er geadviseerd om de dosering van 5-fluorouracil te verlagen totdat alle symptomen verdwenen zijn. Oudere en verzwakte patiënten met een lage graad van lichamelijk functioneren door hun ziekte zijn met name vatbaar voor deze toxiciteit. Daarom moet er zorgvuldig gecontroleerd worden bij de behandeling van deze patiënten.

Bij oudere patiënten en bij patiënten die voorafgaand radiotherapie ondergingen, wordt er geadviseerd om te beginnen met een verlaagde dosering van 5-fluorouracil.

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

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

Gerenvooidere versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Calciumfolinaat/methotrexaat

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) 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 vroegtijdige eliminatie van methotrexaat kunnen omkeerbaar nierfalen en andere toxische effecten geassocieerd met methotrexaat voorkomen (zie de SmPC van methotrexaat). De aanwezigheid van een voorafbestaande of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie is mogelijk geassocieerd met een vertraagde excretie van methotrexaat en kan hogere doses of een langduriger gebruik van calciumfolinaat vereisen.

Overmatige doses calciumfolinaat moeten vermeden worden aangezien dit de antitumorale activiteit van methotrexaat kan verminderen, vooral bij tumoren van het centrale zenuwstelsel waar calciumfolinaat 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.

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 calciumfolinaat-rescue groter wordt, vermindert de doeltreffendheid van calciumfolinaat 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.

Hulpstoffen

Natrium

5 ml flacons:

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

10 ml flacons:

Dit geneesmiddel bevat 32,2 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

20 ml flacons:

Dit geneesmiddel bevat 64,4 mg natrium per flacon, overeenkomend met 3,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Gerenvooidere versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

30 ml flacons:

Dit geneesmiddel bevat 96,6 mg natrium per flacon, overeenkomend met 4,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

50 ml flacons:

Dit geneesmiddel bevat 161 mg natrium per flacon, overeenkomend met 8,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Calciumfolinaat 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 4.4 en 4.8).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij zwangere of zogende vrouwen. Geen formele toxiciteitstudies op de reproductie bij dieren werden uitgevoerd met calciumfolinaat. Er is geen aanwijzing dat foliumzuur schadelijke effecten heeft in geval van toediening tijdens de zwangerschap.

Tijdens de zwangerschap mag methotrexaat enkel toegediend worden in strikte indicaties, waarbij de voordelen van het middel voor de moeder moeten afgewogen worden tegen de mogelijke gevaren voor de foetus. Als een behandeling met methotrexaat of andere folaatantagonisten plaatsvindt ondanks een zwangerschap of borstvoeding, zijn er geen beperkingen voor het gebruik van calciumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Gebruik van 5-fluorouracil tijdens zwangerschap en borstvoeding is doorgaans gecontra-indiceerd; dit omvat ook het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat met 5-fluorouracil.

Zie ook de SmPC's van geneesmiddelen die methotrexaat, andere folaatantagonisten en 5-fluorouracil bevatten.

Borstvoeding

Het is niet bekend of calciumfolinaat uitgescheiden wordt in de menselijke moedermelk.

Calciumfolinaat kan gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding indien het noodzakelijk wordt

RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

geacht volgens de therapeutische indicaties.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat calciumfolinaat een effect heeft op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Alle therapeutische indicaties:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden

Allergische reacties, inclusief anafylactoïde/anafylactische reacties en urticaria.

Psychische stoornissen

Zelden

Slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden

Gastro-intestinale aandoeningen na hoge doses.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden

Verhoogde frequentie van aanvallen bij patiënten met epilepsie (zie ook rubriek 4.5).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms

Koorts werd gemeld na toediening van calciumfolinaat als oplossing voor injectie.

Combinatietherapie met 5-fluorouracil:

Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van het toegepaste toedieningsregime van 5-fluorouracil wegens de verhoging van de door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:

Gerenvoieerde versie

**RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend

Hyperammoniëmie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak

Beenmergfalen, waaronder fatale gevallen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak

Mucositis, zoals stomatitis en cheilitis. Sterfgevallen hebben zich voorgedaan als gevolg van mucositis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom.

Maandelijks regime:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak

Braken en misselijkheid.

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

Wekelijks regime:

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak

Diarree met hogere gradaties van toxiciteit en dehydratie, welke ziekenhuisopname voor behandeling en zelfs de dood tot gevolg kan hebben.

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 werden geen gevolgen gemeld bij patiënten die significant meer calciumfolinaat hadden gekregen dan de aanbevolen dosering. Overmatige hoeveelheden calciumfolinaat kunnen evenwel het chemotherapeutische effect van foliumzuurantagonisten tenietdoen.

RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Indien een overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en calciumfolinaat optreedt, moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden, zie hiervoor de Samenvatting van de Productkenmerken van 5-fluorouracil bevattende producten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: agentia voor het ontgiften van antineoplastische behandelingen, ATC-code: V03AF03.

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

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 efflux van folaatantagonist gestimuleerd wordt. Calciumfolinaat beschermt de cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door een 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 co-enzym-vormen van foliumzuur.

Calciumfolinaat wordt ook vaak gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-fluorouracil) om de cytotoxische werking te verhogen. 5-fluorouracil remt thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym betrokken bij de pyrimidine-biosynthese 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.

Ten slotte kan calciumfolinaat intraveneus toegediend worden voor de preventie en behandeling van een 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 megaloblastische anemie veroorzaakt door de foliumzuurdeficiëntie, als orale toediening niet mogelijk 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.

Gerenvooiderde versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Metabolisme

Calciumfolinaat is een racemisch mengsel waarvan de L-vorm (L-5-formyl-tetrahydrofolaat, L-5-formyl-THF) de actieve enantiomeer is.

De belangrijkste metaboliet 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) worden 10 minuten na intraveneuze toediening bereikt.

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF waren resp. $28,4 \pm 3,5$ mg/l.min en 129 ± 11 mg/l.min, 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 als de inactieve metabolieten 5- en 10-formyl-tetrahydrofolaat, 5-8% wordt in de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek relevant voor de klinische veiligheid, naast de gegevens die in andere gedeelten van deze SmPC te vinden zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden werden gemeld tussen injecteerbare vormen van calciumfolinaat en injecteerbare vormen van droperidol, fluorouracil, foscarnet en methotrexaat.

Droperidol

Gerenvoieerde versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml met calciumfolinaat 5 mg/0,5 ml; onmiddellijke neerslag bij rechtstreeks mengen in de 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 neerslag als de geneesmiddelen achtereenvolgens geïnjecteerd werden in een Y-verbinding zonder de Y-verbinding te spoelen tussen de injecties.

Fluorouracil

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

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml met calciumfolinaat 20 mg/ml: de vorming van een troebele, gele oplossing is gemeld.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid in ongeopende verpakkingen

2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de flacon

Alleen voor eenmalig toediening. Elk niet gebruikt gedeelte van de oplossing moet direct na het eerste gebruik weggegooid worden.

Houdbaarheid na verdunnen volgens voorschrift

Na verdunnen volgens de voorschriften met de aanbevolen infusievloeistoffen, 0,9% NaCl oplossing of 5% Glucose oplossing, is de fysisch-chemische gebruiksstabiliteit van de verdunde oplossing gedurende 72 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C) aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunnen heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Bewaar de glazen flacon in de buitenverpakking.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Gerenvoieerde versie

RESCUVOLIN 10 MG/ML oplossing voor injectie	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 13 mei 2022
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 13

Kleurloze Type I glazen flacons met chloorbutylrubber stop, Type I met aluminium buigzame stop. Flacons bevatten 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml en 50 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootte: 1 flacon per omdoos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Rescuvolin 10 mg/ml oplossing voor injectie is alleen bedoeld voor eenmalige toediening. Elk niet gebruikt gedeelte van de oplossing moet direct na het eerste gebruik weggegooid worden. Voor intraveneuze infusie kan calciumfolinaat voor toediening verdund worden volgens de voorschriften met de aanbevolen infusievloeistoffen, 0,9% NaCl oplossing of 5% Glucose oplossing.

De toediening van Rescuvolin 10 mg/ml oplossing voor injectie is afhankelijk van het individuele doseerschema. Zie ook rubriek 4.2. In het geval van intraveneuze toediening mag, door de hoeveelheid calcium in de oplossing, niet meer dan 160 mg calciumfolinaat per minuut geïnjecteerd worden.

Vóór de toediening moet de steriele oplossing voor injectie visueel geïnspecteerd worden op helderheid, het voorkomen van partikels, verkleuring en het uiterlijk van de verpakking. De oplossing mag alleen gebruikt worden als deze helder is en de verpakking onbeschadigd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 17416

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 1995

Gerenvooidere versie

**RESCUVOLIN 10 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Datum van laatste verlenging: 1 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 t/m 4.6 en 4.8 t/m 5.3: 28 juli 2022

0522.23v.LD