

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VoriNa, oplossing voor injectie 25 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Een injectieflacon van 2 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 50 mg folinezuur
Een injectieflacon van 4 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 100 mg folinezuur
Een injectieflacon van 14 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 350 mg folinezuur
Een injectieflacon van 20 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 500 mg folinezuur
Een injectieflacon van 40 ml bevat dinatriumfolinaat overeenkomend met 1000 mg folinezuur

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere gele oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Folinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat:

Aangezien het doseringschema 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

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 2

methotrexaatprotocol het doseringschema 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:

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 methotrexaatinfusie 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

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 3

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 behandelingschema'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:

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 dosisbeperkende 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

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 4

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 6.3 en 6.6.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 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 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 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" alsook de samenvattingen van productkenmerken van methotrexaat- en 5-fluorouracil bevattende geneesmiddelen.

4.4 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

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 5

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 4.5 “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 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 lichamelijke 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.

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 6

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.

Een accidentele overdosis met een foliaatantagonist 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.

Dit product bevat natrium: 5.5 mg/ml Na⁺, equivalent aan 14.0 mg/ml en 0,24 mmol/ml NaCl, wat door patiënten op een gecontroleerd natrium dieet en bij gebruik bij kinderen in overweging genomen moet worden.

4.5 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 4.4 en 4.8).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werden geen adequate en goed gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij zwangere of zogende vrouwen. Geen formele toxiciteitstudies op de reproductie bij dieren werden uitgevoerd met

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 7

dinatriumfolinaat. Er zijn geen aanwijzingen 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 op het gebruik van dinatriumfolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Het gebruik van 5-fluorouracil is doorgaans gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding; dit is eveneens van toepassing bij het gecombineerde gebruik van dinatriumfolinaat en 5-fluorouracil.

Zie ook de Samenvattingen van Productkenmerken van geneesmiddelen die methotrexaat, andere folaatantagonisten en 5-fluorouracil bevatten.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dinatriumfolinaat uitgescheiden wordt in de menselijke moedermelk. dinatriumfolinaat kan gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding indien het noodzakelijk wordt geacht volgens de therapeutische indicaties.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer zelden (<1/10,000)

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Zeer zelden (<1/10,000)

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

Beide therapeutische indicaties:

Systeem Orgaanklasse (SOC)	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 8

Immuunsysteemaandoeningen					Allergische reacties, met inbegrip van anafylactoide/anafylactische reacties en urticaria	
Psychische stoornissen				Slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses		
Zenuwstelselaandoeningen				Verhoogde frequentie van aanvallen bij epileptica (zie ook rubriek 4.5)		
Maagdarmsstelselaandoeningen				Gastro-intestinale klachten na hoge doses		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Koorts werd gemeld na toediening van folinaat als oplossing voor		

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 9

			injectie.			
Combinatietherapie met 5-fluorouracil:						
Het veiligheidsprofiel is doorgaans afhankelijk van het toegepaste toedieningsschema van 5-fluorouracil wegens de verhoging van de door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit:						
System Orgaanklasse (SOC)	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						hyperamoniëmie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Beenmergfalen, waaronder fatale gevallen					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Mucositis, zoals stomatitis en cheilitis. Sterfgevallen hebben zich voorgedaan als gevolg van mucositis.					
Huid- en onderhuidaandoeningen		Palmo plantaire erythrodysesthesie				
Maandelijks schema:						
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken en misselijkheid					
Geen toename van andere door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteiten (zoals neurotoxiciteit).						
Wekelijks schema:						
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree met hogere graden van toxiciteit, en dehydratie,					

VoriNa oplossing voor injectie	
MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 21 januari 2016
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde : 10

	leidend tot hospitalisatie voor behandeling en 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 werden geen sequelen gemeld bij patiënten die significant meer dinatriumfolinaat hadden gekregen dan de aanbevolen dosering. Overmatige hoeveelheden dinatriumfolinaat kunnen evenwel het chemotherapeutische effect van foliumzuurantagonisten teniet doen.

In geval van een overdosering met de combinatie 5-fluorouracil en dinatriumfolinaat, moeten de richtlijnen voor een overdosering met 5-fluorouracil worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dinatriumfolinaat is het natriumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. Het is een actief metaboliet van folinezuur en een essentieel co-enzym voor de synthese van nucleïnezuren bij een cytotoxische behandeling.

Dinatriumfolinaat wordt frequent gebruikt voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de activiteit van folaatantagonisten zoals methotrexaat. Dinatriumfolinaat en folaatantagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de uitstroom van folaatantagonist gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door een repletie van de verminderde folaatpool. Dinatriumfolinaat 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.

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 11

Dinatriumfolinaat wordt ook frequent gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-FU) voor het vergroten van de cytotoxische activiteit. 5-FU inhibeert thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym betrokken in de biosynthese van pyrimidine, en folinaat verhoogt de inhibitie van TS door een verhoging van de intracellulaire folaatpool, waardoor het complex 5-FU-TS gestabiliseerd wordt en de activiteit vergroot wordt.

Ten slotte kan dinatriumfolinaat intraveneus toegediend worden voor de preventie en de behandeling van een folaatdeficiëntie als deze niet verhinderd of gecorrigeerd kan worden door de toediening van foliumzuur langs de orale weg. Dit kan het geval zijn bij een totale parenterale voeding en ernstige malabsorptiestoornissen. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van megaloblastaire anemie als gevolg van foliumzuurdeficiëntie als een orale toediening niet mogelijk is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een intramusculaire toediening van de waterige oplossing, is de systemische beschikbaarheid vergelijkbaar met een intraveneuze toediening. Lagere piekserumconcentraties (C_{max}) worden evenwel bereikt.

Distributie

Het distributievolume van folinezuur is niet bekend.

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

De AUC voor L-5-formyl-THF en 5-methyl-THF waren 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.

Biotransformatie

Dinatriumfolinaat is een racemisch mengsel waar 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.

Eliminatie

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

De totale terminale halveringstijd van de actieve metabolieten bedraagt ongeveer 6 uur (na intraveneuze en intramusculaire toediening).

80-90% met de urine (5- en 10-formyl-tetrahydrofolaten inactieve metabolieten), 5-8% met de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 12

Er zijn geen preklinische gegevens die als relevant worden beschouwd voor de klinische veiligheid, naast de gegevens opgenomen in andere gedeelten van de SPC-tekst.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat
Natriumhydroxide
Zoutzuur
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve die genoemd worden in rubriek 6.6.

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.

6.3 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.

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 13

Vanuit een microbiologisch oogpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksofslag 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/verduunning (etc) plaatsgevonden heeft in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Chemische en fysische gebruiksstabiliteit van mengsels van dinatriumfolinaat met 5-fluorouracil in PVC 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 gebruiksofslag 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/verduunning (etc) plaatsgevonden heeft in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 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.

VoriNa
oplossing voor injectie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 januari 2016
Bladzijde : 14

6.6 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 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.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 22722, oplossing voor injectie 25 mg/ml

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 24 februari 1999
Verlenging van de vergunning: 1 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 16 april 2016

0116.18v.ES