

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Folinezuur Sandoz® 10 mg/ml, oplossing voor injectie

calciumfolinaat

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- 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 een van de 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 Folinezuur Sandoz 10 mg/ml, 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 FOLINEZUUR SANDOZ EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Folinezuur Sandoz bestaat uit een oplossing die calciumfolinaat als actief bestanddeel bevat, die behoort tot de groep geneesmiddelen die ontgiftigende stoffen genoemd worden.

Folinezuur Sandoz wordt gebruikt om de bijwerkingen van bepaalde geneesmiddelen die tegen kanker gebruikt worden te beperken of als er te veel geneesmiddel is toegediend bij volwassenen en kinderen. Calciumfolinaat werkt tegen geneesmiddelen die werkzaam zijn tegen folinezuur zoals methotrexaat. Dit wordt "Calciumfolinaat-rescue" genoemd.

Tevens wordt Folinezuur Sandoz in combinatie met het geneesmiddel 5-Fluorouracil (een geneesmiddel tegen kanker) gebruikt.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan bestaan uit uitslag, jeuk, moeilijke ademhaling en gezwollen gezicht, lippen, keel of tong.
- u lijdt aan bloedarmoede.

U dient geen Folinezuur Sandoz te gebruiken samen met bepaalde anti-kanker-geneesmiddelen, wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft (uw arts weet om welke middelen het hierbij gaat).

Folinezuur Sandoz dient alleen via intramusculaire of intraveneuze injectie toegediend te worden en mag niet intrathecaal worden toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- wanneer u epilepsie heeft
- wanneer de werking van uw nieren verminderd is

Raadpleeg uw arts als u tijdens de behandeling last krijgt van:

- diarree
- ontstekingen in de mond

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt.

- Middelen voor de behandeling van epilepsie
- 5-Fluorouracil (een antikankermiddel)
- Cotrimoxazol (een antibioticum)
- Pyrimethamine (een middel voor de behandeling van malaria)

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

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.

U mag geen Folinezuur Sandoz in combinatie met 5-fluorouracil toegediend krijgen als u zwanger bent of borstvoeding geeft, omdat het schadelijke effecten kan hebben op de baby.

U krijgt alleen Folinezuur Sandoz in combinatie met methotrexaat toegediend terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft als uw arts denkt dat dit noodzakelijk is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen aanwijzingen dat dit middel invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Folinezuur bevat natrium

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

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel 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.

Folinezuur Sandoz wordt uitsluitend toegediend door een arts of verpleegkundige onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapie. Folinezuur Sandoz kan gegeven worden als injectie of infusie in een ader of als injectie in een spier.

Volwassenen kinderen en ouderen:

De dosering is afhankelijk van het lichaamsoppervlak, van het type gebruikte antikankerbehandeling en van andere behandelingen die u mogelijk krijgt.

Als u verdere vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag het dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elke geneesmiddelen kan ook dit middel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Alle geneesmiddelen kunnen allergische reacties veroorzaken, hoewel ernstige allergische reacties zeer zelden voorkomen.

Raadpleeg direct uw arts

- als u plotseling last krijgt van een piepende ademhaling, problemen met ademen, gezwollen oogleden, gezicht of lippen, uitslag of jeuk (vooral als dit over het hele lichaam voorkomt).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

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

- ernstige allergische reactie – u kunt een plotse jeukende huiduitslag (netelroos) ervaren, zwelling van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel (wat moeite met slikken of ademen kan veroorzaken), en het gevoel te gaan flauwvallen. Dit is een ernstige bijwerking. U kunt dringend medische hulp nodig hebben.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- koorts

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000)

- slapeloosheid
- opwinding
- neerslachtigheid
- maagdarfstoornissen
- toename van het aantal aanvallen bij patiënten met epilepsie

Als u folinezuur Sandoz krijgt in combinatie met een geneesmiddel tegen kanker dat fluoropyrimidines bevat, is er een grotere kans dat u de volgende bijwerkingen van dit andere geneesmiddel ervaart:

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

- misselijkheid
- braken
- ernstige diarree
- uitdroging wat veroorzaakt kan zijn door diarree
- ontsteking van het slijmvlies van de darm en de mond (levensbedreigende aandoeningen zijn voorgekomen)
- vermindering van het aantal bloedcellen (waaronder levensbedreigende aandoeningen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- roodheid en zwelling van de handpalmen of de voetzolen wat schilfering van de huid kan veroorzaken (hand-voet-syndroom)

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

- verhoogd ammoniak gehalte in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. 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?

Uw arts of apotheker weet hoe Folinezuur Sandoz bewaard moet worden.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2 en 8 °C).

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht.

Opslagtijden en -condities tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C. 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

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is calciumfolinaat. Elke ampul of flacon bevat 10 mg/ml. De andere stoffen in dit middel zijn: natriumchloride en water voor injectie

Hoe ziet Folinezuur Sandoz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De oplossing is gevuld met amberkleurige glazen ampullen of amberkleurige glazen injectieflacons, afgesloten met een rubberen stop met een aluminium dop en in een doos gestoken.

Verpakkingsgrootten:

Ampullen: 5x30 mg, 5x50 mg, 5x100 mg oplossing voor injectie of infusie

Flacon: 1x100 mg, 1x200 mg, 1x300 mg, 1x350 mg, 1x800 mg oplossing voor injectie of infusie

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

Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH Almere, Nederland

Fabrikant:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

A-4866 Unterach

Oostenrijk

In het register ingeschreven onder:

Folinezuur Sandoz 10 mg/ml is in het register ingeschreven onder RVG 15827

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

Nederland: Folinezuur Sandoz 10 mg/ml, oplossing voor injectie

Verenigd Koninkrijk: Calcium Folate 10mg/ml Solution for Injection of Infusion

Deze bijsluiters is voor het laatst goedgekeurd november 2019.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik en verwerking

Voor eenmalig gebruik

Voor een intraveneus infuus mag calciumfolinaat vóór het gebruik verdund worden met een 0,9% natriumchloride oplossing of met een 5% glucose oplossing. (zie opslag en houdbaarheid)

Voorafgaand aan de toediening moet calciumfolinaat visueel geïnspecteerd worden. De oplossing voor injectie of infusie moet een heldere geelachtige oplossing zijn. Als de oplossing troebel is of partikels worden waargenomen moet de oplossing weggeworpen worden. Elk niet gebruikt gedeelte van de oplossing moet weggeworpen worden in overeenstemming met de lokale voorschriften.

Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden werden gemeld tussen injecteerbare vormen van calciumfolinaat en 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 neerslagvorming 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 neerslagvorming als de middelen opeenvolgend geïnjecteerd werden in een Y-site zonder Y- site 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, blijken onverenigbaar als ze gemengd worden in verschillende hoeveelheden en bij verschillende bewaartemperaturen (4 °C, 23 °C of 32 °C) in polyvinylchloride containers.

Foscarnet:

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

Toediening

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

Calciumfolinaat-rescue bij behandeling met methotrexaat:

Er wordt verwezen naar het toegepaste protocol met intermediaire of hoge dosis methotrexaat voor het bepalen van de dosis en de wijze van toediening van calciumfolinaat. 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.

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

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. 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 verzadigbare darmresorptie van calciumfolinaat.

De dosis en de duur van de calciumfolinaat-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 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 urinedebiet en alkalinisatie van de urine) een integraal onderdeel van de calciumfolinaat rescue-behandeling. De nierfunctie moet gevolgd worden door dagelijkse bepalingen van het serumcreatinine.

Achtenveertig 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 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 in chemotherapie:

Verschillende regimes 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 ouderen 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: Calciumfolinaat 200 mg/m² als intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door een bolus van 400 mg/m² 5-FU en een infuus van 5-FU (600 mg/m²) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijks schema: Calciumfolinaat 20 mg/m² als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een i.v. infuus gedurende een periode van 2 uur plus 500 mg/m² 5-FU in een intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het eind van het Calciumfolinaat infusie.

Maandelijks schema: Calciumfolinaat 20mg/m² als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m² als een i.v. infuus gedurende 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-FU als een i.v. bolusinjectie gedurende 5 aaneengesloten dagen.

Bij combinatie therapie met 5-Fluorouracil, kan een gewijzigde dosering van 5-FU 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 calciumfolinaat dosis is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli moet door de arts 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 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): na beëindiging van de trimetrexaat toediening, calciumfolinaat i.v. 40 mg/m² om de 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van Trimethoprim:

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

Toxiciteit van Pyrimethamine:

In geval van een te hoge dosering 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.

Opslag en houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

In gebruik stabiliteit na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van een oplossing voor intraveneuze infusie met 0,9% natriumchloride of met 5% glucose werd gedurende 24 uur aangetoond bij een temperatuur niet hoger dan 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan valt de houdbaarheidsstermijn en de bewaarcondities van de gebruiksklare oplossing onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mag niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C tenzij verdunning plaats vindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Speciale voorzorgmaatregelen bij opslag

Bewaren in de koelkast (2° - 8 °C).

Bewaar in de originele buitenverpakking beschermd tegen licht.