

## **ANNEX I**

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,  
STERKTES VAN HET GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN,  
HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN,  
VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LIDSTATEN**

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>             | <u>Naam</u>                     | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u>       | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Verpakking</u> | <u>Inhoud/concentratie</u> | <u>Verpakkingsgrootte</u> |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|
| Oostenrijk      | Wyeth Lederle Pharma GmbH<br>Storchengasse 1<br>A-1150 Wien<br>Oostenrijk | Leucovorin                      | 3 mg/1 ml      | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 3 mg/ml                    | 10                        |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 10 mg/1 ml     | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1                         |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 30 mg/3 ml     | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1                         |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 50 mg/5 ml     | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1, 25                     |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 100 mg/10 ml   | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1, 25                     |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 200 mg/20 ml   | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1, 25                     |
|                 |                                                                           | Leucovorin                      | 300 mg/30 ml   | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1, 25                     |
|                 |                                                                           |                                 |                |                                  |                       |                   |                            |                           |
| België          | AHP Pharma S.A.,<br>Rue du Bosquet 15,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>België | Ledervorin Calcium 3 mg/1 ml    |                | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 3 mg/ml                    | 6                         |
|                 |                                                                           | Ledervorin Calcium 50 mg/5 ml   |                | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Ampul             | 10 mg/ml                   | 1, 10                     |
|                 |                                                                           | Ledervorin Calcium 100 mg/10 ml |                | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Injectieflacon    | 10 mg/ml                   | 1, 10                     |
|                 |                                                                           | Ledervorin Calcium 300 mg/30 ml |                | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Injectieflacon    | 10 mg/ml                   | 1                         |
|                 |                                                                           | Ledervorin Calcium 500 mg/50 ml |                | Oplossing voor injectie IV of IM |                       | Injectieflacon    | 10 mg/ml                   | 1                         |
|                 |                                                                           |                                 |                |                                  |                       |                   |                            |                           |

|           |                                                                        |                |                |                                     |          |                |          |                   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|----------|----------------|----------|-------------------|
| Duitsland | Wyeth Pharma GmbH<br>Wienburgstr. 207, D<br>48159 Munster<br>Duitsland | Leucovorin     | 30 mg          | Poeder voor oplossing voor injectie | IV of IM | Injectieflacon | 30 mg    | 1, 5, 10          |
|           |                                                                        | Leucovorin     | 3 mg/1 ml      | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 3 mg/ml  | 1, 5, 10, 50, 100 |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 10 mg/1 ml     | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 100 mg/10 ml   | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 300 mg/30 ml   | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 10 mg/ml | 1                 |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 300 mg/30 ml   | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 500 mg/50 ml   | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 900 mg/90 ml   | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Calciumfolinat | 1000 mg/100 ml | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Leucovorin     | 30 mg/3 ml     | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |
|           |                                                                        | Leucovorin     | 50 mg/5 ml     | Oplossing voor injectie             | IV, IM   | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10    |

|            |              |                         |        |                |          |                |
|------------|--------------|-------------------------|--------|----------------|----------|----------------|
| Leucovorin | 100 mg/10 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 100 mg/10 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 200 mg/20 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10 |
| Leucovorin | 200 mg/20 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10 |
| Leucovorin | 300 mg/30 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10 |
| Leucovorin | 300 mg/30 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 2, 3, 5, 10 |
| Leucovorin | 10 mg/1 ml   | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 20 mg/2 ml   | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 30 mg/3 ml   | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 50 mg/5 ml   | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul          | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |
| Leucovorin | 100 mg/10 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10       |

|             |                                                                                      |                   |                                        |        |                |          |          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|--------|----------------|----------|----------|
|             | Leucovorin                                                                           | 200 mg/20<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
|             | Leucovorin                                                                           | 250 mg/25<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
|             | Leucovorin                                                                           | 300 mg/30<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
|             | Leucovorin                                                                           | 500 mg/50<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
|             | Leucovorin                                                                           | 900 mg/90<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
|             | Leucovorin                                                                           | 1000 mg/100<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1, 5, 10 |
| Griekenland | Leucovorin/Lederle                                                                   | 100 mg/10<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1        |
|             | Wyeth Hellas SA<br>126 Kyprou 1 25th<br>Martiou Str.<br>164 52 Athens<br>Griekenland | 200 mg/20<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1        |
|             | Leucovorin/Lederle                                                                   | 30 mg             | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 30 mg    | 1        |
| Ierland     | Lederfolin                                                                           | 350 mg/35<br>ml   | Oplossing voor injectie                | IV, IM | Injectieflacon | 10 mg/ml | 1        |
|             | Cyanamid of Great<br>Britain LTD<br>Fareham Road<br>Gosport<br>Hampshire PO13        | 350 mg            | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM | Injectieflacon | 350 mg   | 1        |

0AS

|                                                                                                                |                     |                    |                 |                                        |          |                |           |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------------|----------|----------------|-----------|-------|
| Luxemburg<br>AHP Pharma S.A.,<br>Rue du Bosquet 15,<br>1348 Louvain-la-<br>Neuve<br>België                     | Verenigd Koninkrijk | Lederfolin         | 15 mg           | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM   | Injectieflacon | 15 mg     | 1     |
|                                                                                                                |                     | Lederfolin         | 30 mg           | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM   | Injectieflacon | 30 mg     | 1     |
|                                                                                                                |                     | Lederfolin         | 3 mg/1 ml       | Oplossing voor injectie                | IV, IM   | Ampul          | 3 mg/ml   | 10    |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 3 mg/1 ml       | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Ampul          | 3 mg/ml   | 6     |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 50 mg/5 ml      | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Ampul          | 10 mg/ml  | 1, 10 |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 100 mg/10<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1, 10 |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 300 mg/30<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 500 mg/50<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |
|                                                                                                                |                     | Ledervorin Calcium | 5 mg/2 ml       | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Ampul          | 2.5 mg/ml | 1     |
| Portugal<br>Teofarma s.r.l.<br>Head Office : via<br>F.lli Cervi 8<br>I-27010 Valle<br>Salimbene (PV)<br>Italië |                     | Lederfoline        | 50 mg/5 ml      | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |
|                                                                                                                |                     | Lederfoline        | 100 mg/10<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |
|                                                                                                                |                     | Lederfoline        | 200 mg/20<br>ml | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |
|                                                                                                                |                     | Lederfoline        |                 | Oplossing voor injectie                | IV of IM | Injectieflacon | 10 mg/ml  | 1     |

|                        |                                                                                                                       |                       |                                        |                                        |                                                                 |                                                 |           |   |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|---|
|                        | Lederfoline                                                                                                           | 300 mg/30 ml          | Oplossing voor injectie                | IV of IM                               | Injectieflacon                                                  | 10 mg/ml                                        | 1         |   |
|                        | Lederfoline                                                                                                           | 350 mg/35 ml          | Oplossing voor injectie                | IV of IM                               | Injectieflacon                                                  | 10 mg/ml                                        | 1         |   |
|                        | Lederfoline                                                                                                           | 500 mg/50 ml          | Oplossing voor injectie                | IV of IM                               | Injectieflacon                                                  | 10 mg/ml                                        | 1         |   |
| Spanje                 | Wyeth Farma S.A.<br>Ctra. Burgos, km 23<br>Devio Algete, km 1<br>28700 S. Sebastian<br>de los Reyes<br>Madrid, Spanje | Lederfolin            | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV of IM                               | Poeder :<br>Injectieflacon<br>Water voor<br>injectie :<br>Ampul | Poeder : 50 mg<br>Water voor<br>injectie : 5 ml | 1         |   |
|                        |                                                                                                                       | Lederfolin            | 350 mg                                 | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV                                                              | Injectieflacon                                  | 350 mg    | 1 |
|                        |                                                                                                                       | Lederfolin            | 3 mg/ 1 ml                             | Oplossing voor injectie                | IM                                                              | Ampul                                           | 3 mg/1 ml | 6 |
| Verenigd<br>Koninkrijk | Cyanamid of Great<br>Britain LTD<br>Fareham Road<br>Gosport<br>Hampshire PO3 0AS<br>Verenigd Koninkrijk               | Lederfolin            | Oplossing voor injectie                | IV, IM                                 | Injectieflacon                                                  | 10 mg/ml                                        | 1         |   |
|                        |                                                                                                                       | Lederfolin            | 350 mg                                 | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM                                                          | Injectieflacon                                  | 350 mg    | 1 |
|                        |                                                                                                                       | Calcium<br>Leucovorin | 15 mg                                  | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM                                                          | Injectieflacon                                  | 15 mg     | 1 |
|                        |                                                                                                                       | Calcium<br>Leucovorin | 30 mg                                  | Poeder voor oplossing<br>voor injectie | IV, IM                                                          | Injectieflacon                                  | 30 mg     | 1 |

|                       |           |                         |        |       |         |    |
|-----------------------|-----------|-------------------------|--------|-------|---------|----|
| Calcium<br>Leucovorin | 3 mg/1 ml | Oplossing voor injectie | IV, IM | Ampul | 3 mg/ml | 10 |
|-----------------------|-----------|-------------------------|--------|-------|---------|----|

## **BIJLAGE II**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LEDERFOLINE (en aanverwante namen - zie bijlage I)**

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. De stof is een actieve metaboliet van folinezuur en een onmisbaar co-enzym voor de synthese van nucleïnezuur bij sommige vormen van cytotoxische therapie. Het product is al 50 jaar bekend en wordt vooral toegepast op voorschrift van medisch oncologen.

Frankrijk heeft voor Lederfoline (en aanverwante productnamen) bij het EMEA een verwijzingsverzoek ingediend wegens afwijkingen van de nationaal erkende samenvattingen van de productkenmerken, vooral met betrekking tot de rubrieken “Indicaties”, “Dosering” en “Contra-indicaties” van de samenvatting van de productkenmerken.

Uitgaande van de redenen voor het verwijzingsverzoek, bestudeerde het CPMP de harmonisering van de samenvattingen van de productkenmerken, met name wat betreft de therapeutische indicaties, de dosering en de contra-indicaties.

De volgende aspecten met betrekking tot de kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid zijn aan de orde gekomen:

- Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er zijn geen significante knelpunten met betrekking tot de kwaliteit aan het licht gekomen en de farmaceutische gegevens in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de lidstaten op nationaal niveau moeten worden ingevoegd wanneer zij de geharmoniseerde SPC in gebruik nemen.

- Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Het gebruik van calciumfolinaat bij methotrexaatbehandeling en in combinatie met 5-fluorouracil (vooral bij colorectale kanker) wordt als courant beschouwd, al bestaan er uiteenlopende posologische benaderingen, vooral voor het laatstgenoemde medicament. Ook wordt calciumfolinaat erkend als antidotum tegen de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine. Ten slotte kan calciumfolinaat intraveneus worden toegediend voor preventie en behandeling van folaatdeficiëntie, wanneer deze niet kan worden voorkomen of behandeld door orale toediening van foliumzuur.

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

De contra-indicatie in geval van pernicioze anemie of andere vormen van anemie voortvloeiend uit vitamine-B12-deficiëntie is bevestigd. De rubriek over zwangerschap en borstvoeding is herzien op grond van de overweging dat de aanbevelingen vooral afhankelijk zijn van het gebruik in combinatie met cytotoxische therapie. Er zijn geen andere punten met betrekking tot veiligheid naar voren gekomen, maar van de rubrieken over contra-indicaties, speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik, interacties, zwangerschap en borstvoeding en ongewenste bijwerkingen is de redactie verduidelijkt en geconformeerd aan de richtlijnen voor de samenvatting van de productkenmerken.

### **Baten/risico-overwegingen**

In een periode van meer dan 50 jaar is ervaring opgebouwd met het klinisch gebruik en de veiligheid van calciumfolinaat. Op grond van de door de houders van vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) overgelegde documenten en de binnen het comité gevoerde wetenschappelijke discussies is het CPMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van calciumfolinaat (oplossing voor injectie en poeder voor oplossing voor injectie) positief is voor de overeengekomen en geharmoniseerde indicaties.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN PRODUCTKENMERKEN**

Overwegende dat

- de verwijzing harmonisering van de samenvattingen van de productkenmerken beoogde;
- de door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken beoordeeld is op grond van de overgelegde documenten en de binnen het comité gevoerde wetenschappelijke discussie,

adviseert het CPMP wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvan de samenvatting van de productkenmerken is weergegeven in bijlage III voor Lederfoline en aanverwante namen (zie bijlage I).

### **ANNEX III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

EMEA/CPMP/3736/03

11/21

©EMEA 2003

**NOTA: DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.**

**DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Lederfoline en aanverwante namen> <sterkte> <farmaceutische vorm>

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Elk injectieflacon van <X ml> oplossing bevat <Y mg/ml> folinezuur in de vorm van calciumfolinaat.>

<Elk injectieflacon met poeder bevat <X mg> folinezuur in de vorm van calciumfolinaat. Na oplossing bedraagt de concentratie <Y mg/ml>.>

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

<Oplossing voor injectie>

<Poeder voor oplossing voor injectie>

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

*(De secties aangeduid met [...] zijn niet van toepassing voor de 3 mg/1 ml en 5 mg/2 ml sterktes.)*

### 4.1 Therapeutische indicaties

Calciumfolinaat 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 “calciumfolinaat-rescue”;
- [in combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische therapie.]

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Enkel 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.

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 rubriek 6.3 en 6.6.

#### 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 best 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, bejaarden 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 groter dan 25-50 mg moeten parenteraal worden toegediend wegens de verzadigbare darmresorptie van calciumfolinaat.*

Calciumfolinaat-rescue is noodzakelijk indien methotrexaat toegediend wordt in doses van meer dan 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte en moet overwogen worden bij doses van 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte.

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/m<sup>2</sup>) 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.

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 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 <sup>2</sup>                                                                                                                      |
| ≥ 1.0 µmol/l                                                                                                 | 100 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                     |
| ≥ 2.0 µmol/l                                                                                                 | 200 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                     |

[In combinatie met 5-fluorouracil bij een cytotoxische behandeling:

Verschuillende schema's en verschuillende 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: calciumfolinaat 200 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door een bolus van 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> en een infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dagen 1 en 2.

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

Maandelijks schema: calciumfolinaat 20 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m<sup>2</sup> in intraveneuze infusie gedurende 2 uur, onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m<sup>2</sup> 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, het klinisch respons en de dosisbeperkende toxiciteit zoals vermeld in de productkenmerken van 5-fluorouracil. Een vermindering van de dosis calciumfolinaat is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli moet door de clinicus worden bepaald.]

Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine:

Toxiciteit van trimetrexaat:

- Preventie: calciumfolinaat moet tijdens de behandeling met trimetrexaat elke dag toegediend worden en gedurende 72 uur na de laatste dosis trimetrexaat. Calciumfolinaat kan ofwel intraveneus toegediend worden in een dosis van 20 mg/m<sup>2</sup> gedurende 5 tot 10 minuten om de 6 uur tot een totale dagelijkse dosis van 80 mg/m<sup>2</sup>, ofwel oraal met 4 doses van 20 mg/m<sup>2</sup> toegediend op gelijke tijdsintervallen. De dagelijkse doses calciumfolinaat moeten aangepast worden op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- 
- Overdosering (mogelijk optredend met doses trimetrexaat boven 90 mg/m<sup>2</sup> zonder gelijktijdige toediening van calciumfolinaat): na het stopzetten van trimetrexaat, calciumfolinaat 40 mg/m<sup>2</sup> IV om de 6 uur gedurende 3 dagen.

Toxiciteit van trimethoprim:

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

Pyrimethamine:

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Gekende overgevoeligheid voor calciumfolinaat of voor één van de bestanddelen.
- Pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>.

Betreffende het gebruik van calciumfolinaat met methotrexaat [of 5-fluorouracil] tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding, zie rubriek 4.6 "Zwangerschap en borstvoeding" alsook de samenvattingen van productkenmerken van methotrexaat- [en 5-fluorouracil] bevattende geneesmiddelen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**Calciumfolinaat 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

Calciumfolinaat 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 calciumfolinaat kan een pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>, maskeren.

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

Bij epileptische patiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden bestaat het risico op een toename van de frequentie van aanvallen wegens een daling van de plasmaconcentraties van de anti-epileptische middelen. Klinische opvolging, mogelijk opvolging van de plasmaconcentraties en, zo nodig, aanpassing van de dosis van het anti-epileptische middel tijdens de toediening van calciumfolinaat en na de stopzetting, wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.5 Interacties).

#### [Calciumfolinaat/5-fluorouracil]

Calciumfolinaat kan het toxiciteitsprofiel van 5-fluorouracil versterken, meer bepaald bij bejaarde of verzwakte patiënten. De meest frequente verschijnselen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree, die dosisbeperkend kunnen zijn. Als calciumfolinaat 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/calciumfolinaat mag niet gestart noch voortgezet worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, totdat al deze symptomen volledig verdwenen zijn.

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

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

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

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

#### Calciumfolinaat/methotrexaat

Zie de SPK 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 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 de SPK 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 calciumfolinaat vereisen.

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 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.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Als calciumfolinaat wordt toegediend in combinatie met een foliumzuurantagonist (bijv. co-trimoxazole, 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 werkzaamheid en de toxiciteit van 5-fluorouracil te vergroten [(zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8)].

#### **4.6 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 calciumfolinaat. 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 calciumfolinaat 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 calciumfolinaat en 5-fluorouracil.]

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

### *Borstvoeding*

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

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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**

*[Beide therapeutische indicaties:]*

### Immuunsysteemstoornissen

Zeer zelden (<0,01%): allergische reacties, met inbegrip van anafylactoïde reacties en urticaria.

### Psychiatrische stoornissen

Zelden (0,01-0,1%): slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses.

### Gastro-intestinale stoornissen

Zelden (0,01-0,1%): gastro-intestinale klachten na hoge doses.

### Neurologische stoornissen

Zelden (0,01-0,1%): verhoogde frequentie van aanvallen bij epileptica (zie ook rubriek 4.5 Interacties...).

### Algemene stoornissen en aandoeningen ter hoogte van de toedieningsplaats

Weinig frequent (0,1-1%): koorts werd gemeld na toediening van calciumfolinaat als oplossing voor injectie.

*[Combinatietherapie met 5-fluorouracil:]*

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

Maandelijks schema:

### Gastro-intestinale stoornissen

Zeer frequent (>10%): braken en misselijkheid.

### Algemene stoornissen en aandoeningen ter hoogte van de toedieningsplaats

Zeer frequent (>10%): (ernstige) toxiciteit ter hoogte van de slijmvliezen.

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

Wekelijks schema:

### Gastro-intestinale stoornissen

Zeer frequent (>10%): diarree met hogere graden van toxiciteit, en dehydratatie, leidend tot hospitalisatie voor behandeling en zelfs overlijden.]

## **4.9 Overdosering**

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

[In geval van een overdosering met de combinatie 5-fluorouracil en calciumfolinaat, 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.

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofoliumzuur. Het is een actief metaboliet van folinezuur en een essentieel co-enzym voor de synthese van nucleïne-zuren 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 uitstroom van folaatantagonist gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van folaatantagonisten door een repletie van de verminderde folaatpool. Calciumfolinaat fungeert als prege-reduceerde 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 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 calciumfolinaat 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 calciumfolinaat 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 gegevens**

#### **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.

#### **Metabolisme**

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

Het 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 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  $129 \pm 112$  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 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).

#### Excretie

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

(nationaal te implementeren)

### 6.2 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 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 calciumfolinaat 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.

#### Fluorouracil

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

#### Foscarnet

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

### 6.3 Houdbaarheid

(nationaal te implementeren)

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij 2°C - 8°C (in koelkast).

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de originele verpakking om te beschermen tegen licht.

(nationaal te implementeren)

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

Vóór de toediening moet calciumfolinaat 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 weggegooid worden. Een calciumfolinaat oplossing voor injectie of infusie is enkel bedoeld voor éénmalig gebruik. Elk niet gebruikt gedeelte van de oplossing moet weggegooid worden in overeenstemming met de lokale voorschriften.

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

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**