

 24. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calcium folinate "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33347

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Calcium folinate "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 10 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 50 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 10 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 100 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 20 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 200 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 30 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 300 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 50 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 500 mg folininsyre.

Hvert hætteglas med 100 ml opløsning indeholder calciumfolinathydrat svarende til 1000 mg folininsyre.

Hver 1 mg folininsyre svarer til 1,08 mg calciumfolinat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 3,15 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions‑/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller gullig opløsning, fri for synlige partikler.

pH mellem 6,5 og 8,5.

Osmolalitet 260‑310 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Calciumfolinat er indiceret:

- til at formindske toksicitet og modvirke virkningen af folinsyreantagonister såsom methotrexat i cytotoksisk behandling og overdosering hos voksne og børn. I cytotoksisk behandling er denne behandling kendt som "calciumfolinat‑rescue".

- i kombination med 5‑fluorouracil i cytotoksisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Calciumfolinat‑rescue ved methotrexatbehandling**

Da doseringsregimet for calciumfolinat‑rescue i stor grad afhænger af dosering og administrationsmåde for mellem- eller højdoser methotrexat, vil protokollen for methotrexatbehandlingen bestemme doseringsregimet for calciumfolinat‑rescue‑behand­lingen. Derfor skal der henvises til aktuelle mellem- eller højdoser methotrexatprotokol, når calciumfolinats dosering og administrationsmåde skal bestemmes.

Følgende retningslinjer kan illustrere dosisregimer brugt til voksne, ældre og børn:

Calciumfolinat‑rescue skal gives parenteralt hos patienter med malabsorptions‑syndromer eller andre gastrointestinale lidelser, hvor enteral absorption ikke kan garanteres. Doser over 25‑50 mg skal gives parenteralt for at undgå enteral mætning af calciumfolinats absorption.

Calciumfolinat‑rescue er påkrævet, når methotrexat gives i doser som overskrider 500 mg/m2 legemsoverflade og bør overvejes ved doser på 100-500 mg/m2 legemsoverflade.

Dosering og varighed af calciumfolinat‑rescue afhænger primært af behandlingstype og dosering af methotrexat, forekomsten af toksicitetssymptomer samt af patientens individuelle udskillelseskapacitet af methotrexat. Det anbefales, at første dosis af calciumfolinat på 15 mg (6‑12 mg/m2) gives over 12‑24 timer (maximalt 24 timer) efter opstart af methotrexatinfusionen. Samme dosis gives hver 6. time over en 72 timers periode. Efter flere parenterale doser kan behandlingen overgå til oral form.

Ud over administrationen af calciumfolinat er tiltag som at sikre hurtig udskillelse af methotrexat (opretholdelse af høj urinproduktion og alkalisering af urinen) en væsentlig del af calciumfolinat‑rescue‑behandlingen. Nyrefunktionen bør monitoreres ved daglige målinger af serumkreatinin.

48 timer efter starten af methotrexatinfusionen skal methotrexats residualniveau måles. Hvis det tilbageværende methotrexatniveau er > 0,5 µmol/l, skal calciumfolinatdoseringen tilpasses efter følgende skema:

|  |  |
| --- | --- |
| Methotrexats residualniveau i blodet 48 timer efter opstart af methotrexat: | Ekstra calciumfolinat, som skal administreres hver 6. time i 48 timer eller indtil methotrexatniveauet er under 0,05 µmol/l: |
| ≥ 0,5 µmol/l | 15 mg/m² |
| ≥ 1,0 µmol/l | 100 mg/m² |
| ≥ 2,0 µmol/l | 200 mg/m² |

**I kombination med 5‑fluorouracil i cytotoksisk behandling**

Forskellige regimer og forskellige doser har været benyttet, uden at der er fundet nogen optimal dosis.

Følgende regimer har været brugt til voksne og ældre i behandlingen af fremskreden eller metastaseret colorektalcancer og gives her som eksempler. Der findes ingen data vedrørende brug af disse kombinationer hos børn:

*Regimer to gange hver måned:* Calciumfolinat 200 mg/m2 givet som intravenøs infusion over 2 timer, efterfulgt af en bolus på 400 mg/m2 5‑fluorouracil og en 22 timers intravenøs infusion af 5‑fluorouracil (600 mg/m2) i 2 på hinanden følgende dage, hver 2. uge på dag 1 og 2.

*Ugentlige regimer:* Calciumfolinat 20 mg/m2 givet som intravenøs bolusinjektion eller 200‑500 mg/m2 ved intravenøs infusion over 2 timer, plus 500 mg/m2 5‑fluorouracil som en intravenøs bolusinjektion givet midtvejs under eller ved afslutningen af calciumfolinatinfusionen.

*Månedlige regimer:* Calciumfolinat 20 mg/m2 givet som intravenøs bolusinjektion eller 200‑500 mg/m2 ved intravenøs infusion over 2 timer, øjeblikkeligt efterfulgt af 425 eller 370 mg/m2 5‑fluorouracil som en intravenøs bolusinjektion i løbet af 5 på hinanden følgende dage.

Afhængig af patientens tilstand, klinisk respons og dosisbegrænsende toksicitet, som beskrevet i produktresuméet for 5‑fluorouracil, kan modificering af 5‑flurouracil‑doseringer og behandlingsfrie intervaller være nødvendigt ved brug af calciumfolinat i kombination med 5‑fluorouracil. En reduktion af calciumfolinatdoseringen er ikke påkrævet.

Antallet af gentagne cyklusser vurderes af lægen.

**Antidot til folinsyreantagonisterne trimetrexat, trimethoprim og pyrimethamin**

*Trimetrexattoksicitet:*

* Forebyggelse: Calciumfolinat bør gives dagligt under behandling med trimetrexat samt i 72 timer efter sidste dosis af trimetrexat. Calciumfolinat kan gives enten intravenøst i en dosis på 20 mg/m2 i 5‑10 minutter hver 6. time (total daglig dosis på 80 mg/m2), eller gives oralt á 4 doser på 20 mg/m2 givet med lige store tidsintervaller. Den daglige dosis af calciumfolinat bør justeres afhængig af trimetrexats hæmatologisk toksicitet.
* Overdosering (opstår formodentligt ved trimetrexat doser over 90 mg/m2 uden samtidig administration af calciumfolinat): Efter seponering af trimetrexat gives calciumfolinat intravenøst i en dosis på 40 mg/m2 hver 6. time i 3 dage.

*Trimethoprimtoksicitet:*

* Efter seponering af trimethoprim gives calciumfolinat i en dosis på 3‑10 mg dagligt, indtil der er opnået normale blodværdier.

*Pyrimethamintoksicitet:*

* Ved høje doser af pyrimethamin eller forlænget behandling med lave doser skal der sideløbende gives 5‑50 mg calciumfolinat dagligt afhængig af de perifere blodprøveværdier.

Administration

Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

I tilfælde af intravenøs administration må der ikke injiceres mere end 160 mg calciumfolinat pr. minut på grund af opløsningens calciumindhold.

Calcium folinate "Kalceks" kan fortyndes før brug til intravenøs fusion. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Perniciøs anæmi eller andre anæmier, som skyldes B12‑vitaminmangel.

Ved brug af calciumfolinat med methotrexat eller 5‑fluorouracil under graviditet og amning, se pkt. 4.6 og produktresuméer for lægemidler, som indeholder methotrexat og 5‑fluorouracil.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Calciumfolinat må kun bruges intramuskulært eller intravenøst, og det må ikke gives intratekalt. Der har været indberettet dødsfald, når folininsyre er blevet administreret intratekalt efter en intratekal overdosering med methotrexat.

Generelt

Calciumfolinat må kun anvendes sammen med methotrexat eller 5‑fluorouracil under direkte tilsyn af en læge med erfaring i brug af kemoterapeutika mod cancer.

Calciumfolinatbehandling kan skjule perniciøs anæmi og andre anæmier på grund af B12‑mangel.

Mange cytotoksiske lægemidler – direkte eller indirekte DNA syntesehæmmere (fx hydroxycarbamid, cytarabin, mercaptopurin og thioguanin) – medfører makrocytose. Sådanne makrocytoser må ikke behandles med folininsyre.

Hos patienter med epilepsi, som behandles med phenobarbital, phenytoin, primidon og succinimider, er der en risiko for en øget anfaldshyppighed på grund af de antiepileptiske lægemidlers reducerede plasmakoncentration. Der anbefales klinisk monitorering, eventuelt også monitorering af plasmakoncentrationerne og, hvis nødvendigt, dosistilpasning af antiepileptiske lægemidler under calciumfolinatadministrationen samt efter afsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Calciumfolinat/5‑fluorouracil

Calciumfolinat kan forstærke toksicitetsrisikoen af 5‑fluorouracil, især hos ældre og svækkede patienter. De mest almindelige manifestationer er leukopeni, mucosit, stomatit og/eller diarré, som kan være dosisbegrænsende. Når calciumfolinat og 5‑fluorouracil anvendes i kombination, skal 5‑fluorouracil doseringen reduceres i større grad i tilfælde af toksicitet, end når 5‑fluorouracil bruges alene.

Kombineret 5‑fluorouracil/calciumfolinat-behandling må ikke initieres eller fortsættes hos patienter med symptomer med gastrointestinal toksicitet, uden hensyn til sværhedsgraden, før disse symptomer er helt forsvundet.

Da diarré kan være et tegn på gastrointestinal toksicitet, skal patienter med diarré monitoreres nøje, indtil symptomerne helt er forsvundet, da der kan opstå en hurtig klinisk forværring, der medfører døden. Hvis der forekommer diarré og/eller stomatit, anbefales det at reducere dosis af 5‑fluorouracil, indtil symptomerne er fuldstændig forsvundet.

Ældre og patienter, som på grund af sygdom har lav fysisk aktivitet, er særligt udsatte for toksicitet. Derfor skal der udvises særlig hensyn ved behandling af disse patienter.

Hos ældre patienter og patienter, som forudgående har været i strålebehandling, anbefales det at starte med en reduceret dosis af 5‑fluorouracil.

Calciumfolinat må ikke blandes med 5‑fluorouracil i samme intravenøse injektion eller -infusion.

Calciumniveauerne skal monitoreres hos patienter, som får kombinationsbehandling med 5‑fluorouracil og calciumfolinat, og der skal gives calciumtilskud, hvis calciumniveauerne er for lave.

Calciumfolinat/methotrexat

For specifikke oplysninger om reduktion af methotrexattoksicitet, se produktresumé for methotrexat.

Calciumfolinat har ingen virkning på methotrexats non‑hæmatologiske toksiciteter såsom nefrotoksicitet hidrørende fra udfældninger af methotrexat og/eller metabolitter i nyrerne. Patienter, som udviser forsinket tidlig elimination af methotrexat, udvikler sandsynligvis reversibelt nyresvigt og andre toksiciteter associeret med methotrexat (se produktresumé for methotrexat). Tidligere eksisterende- eller methotrexat‑induceret nyreinsufficiens er potentielt associeret med forsinket udskillelse af methotrexat, og kan øge behovet for højere doser eller en forlænget anvendelse af calciumfolinat.

Overdrevne doser calciumfolinat skal undgås, da de kan svække methotrexats antitumoraktivitet, særligt i CNS‑tumorer hvor calciumfolinat akkumuleres ved gentagne cyklusser.

Resistens mod methotrexat som følge af nedsat membrantransport indikerer også resistens mod calciumfolinat‑rescue, da begge disse lægemidler benytter samme transportsystem.

En utilsigtet overdosis med en folinatantagonist, så som methotrexat, skal behandles som en medicinsk nødsituation. Når tidsintervallet mellem administration af methotrexat og calciumfolinat‑rescue øges, aftager calciumfolinats toksicitetshæmmende virkning.

Muligheden for at patienten tager andre lægemidler, der interagerer med methotrexat (fx lægemidler, der påvirker methotrexats eliminering eller binder sig til serumalbumin) skal altid overvejes, når der observeres unormale laboratoriefund, eller når der observeres klinisk toksicitet.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 3,15 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,16 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Når calciumfolinat gives sammen med en folinsyreantagonist (fx co‑trimoxazol, pyrimethamin, øvrige antibiotika med en folinsyreantagonistisk virkning, methotrexat), kan folinsyreantagonistens virkning enten være reduceret eller fuldstændig neutraliseret.

Calciumfolinat kan nedsætte virkningen af antiepileptika: phenobarbital, phenytoin, primidon og succinimider, og derved øge hyppigheden af anfald (nedsat plasmaniveau af enzyminducerende antikonvulsive lægemidler kan ses, fordi levermetabolismen er øget, da folater er en af co‑faktorerne) (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af calciumfolinat og 5‑fluoruracil har vist at forøge virkningen og toksiciteten af 5‑fluoruracil (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede kliniske studier på gravide eller ammende kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er dog ingen indikationer, som tyder på, at folininsyre inducerer skadelige virkninger, hvis det administreres under graviditet. Under graviditet må methotrexat kun administreres på strenge indikationer, hvor fordelene ved behandlingen for moderen bliver afvejet mod de mulige farer for fostret. Hvis behandling med methotrexat eller andre folatantagonister finder sted til trods for graviditet, er der ingen begrænsninger med hensyn til brugen af calciumfolinat for at nedsætte toksiciteten eller modvirke bivirkningerne.

5‑fluorouracil er generelt kontraindiceret under graviditet og amning. Dette gælder også for brug af calciumfolinat i kombination med 5‑fluorouracil.

Se produktresuméer for lægemidler som indeholder methotrexat, andre folatantagonister og 5‑fluorouracil.

Amning

Det vides ikke, om calciumfolinat udskilles i human brystmælk. Calciumfolinat kan ordineres under amning, når det vurderes at være nødvendigt i overensstemmelse med den terapeutiske indikation.

Fertilitet

Calciumfolinat er et mellemprodukt i omsætningen af folinsyre og forekommer naturligt i kroppen. Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser med calciumfolinat hos dyr.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ingen evidens for, at calciumfolinat har en effekt på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden defineres iht. MedDRA: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Alle terapeutiske indikationer**

Immunsystemet

*Meget sjælden:* Allergiske reaktioner heriblandt anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner, urticaria.

Psykiske forstyrrelser

*Sjælden:* Insomni, agitation og depression efter høje doser.

Nervesystemet

*Sjælden:* Øget hyppighed af anfald hos epileptikere (se pkt. 4.5).

Mave‑tarm‑kanalen

*Sjælden:* Mave‑tarm‑lidelser efter høje doser.

Hud og subkutane væv

*Ikke kendt:* Stevens‑Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Hos patienter, der får folininsyre i kombination med andre midler, der vides at være forbundet med disse tilstande. Nogle tilfælde kan være med dødeligt udfald. Det kan ikke udelukkes, at folininsyre har bidraget til forekomsten af SJS/TEN.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Ikke almindelig:* Feber.

**Kun ved kombinationsbehandling med 5‑fluorouracil**

Sikkerhedsprofilen afhænger generelt af det anvendte 5‑fluorouracilregime pga. den øgede 5‑fluorouracil‑inducerede toksicitet.

Blod og lymfesystem

*Meget almindelig:* Knoglemarvssvigt, heriblandt med dødeligt udfald.

Metabolisme og ernæring

*Ikke kendt:* Hyperammonæmi.

Hud og subkutane væv

*Almindelig*: Palmoplantar erytrodysæstesi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Meget almindelig:* Mucositis, herunder stomatitis og cheilitis. Der er forekommet dødsfald som følge af mucositis.

**Månedligt regime**

Mave‑tarm‑kanalen

*Meget almindelig:* Kvalme, opkastning og diarré.

Ingen øgning af andre 5‑fluorouracil inducerede toksiciteter (fx neurotoksicitet).

**Ugentligt regime**

Mave‑tarm‑kanalen

*Meget almindelig:* Diarré med højere grad af toksicitet og dehydrering med sygehusindlæggelse for behandling og endda død til følge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk‑forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK‑2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet følger hos patienter, som har fået signifikant mere calciumfolinat end den anbefalede dosis. Overdrevent store mængder af calciumfolinat kan dog ophæve folinsyreantagonisters kemoterapeutiske virkning.

Skulle overdosering af en kombination af 5‑fluoruracil og calciumfolinat opstå, skal instruktionerne for overdosering af 5‑fluoruracil følges.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Afgiftningsmidler ved cytostatika‑behandling, ATC‑kode: V03AF03.

Calciumfolinat er et calciumsalt af 5‑formyl tetrahydrofolinsyre. Det er en aktiv metabolit af folininsyre og et essentiel co-enzym for nukleinsyresyntese i cytotoksisk behandling.

Calciumfolinat anvendes ofte for at reducere toksiciteten og modvirke virkningen af folatantagonister såsom methotrexat. Calciumfolinat og folatantagonister bruger samme membrantransporter og konkurrerer om transport ind i cellerne, sådan at folatantagonist efflux stimuleres. Calciumfolinat beskytter også cellerne fra folatantagonisters virkninger ved at genopbygge det mindskede folatlager. Calciumfolinat fungerer som en præ‑reduceret kilde af H4‑folat; det kan derfor gå uden om folatantagonistblokaderne og være med til at fungere som en kilde for folinsyres forskellige co‑enzymformer.

Calciumfolinat bruges ofte i biokemisk modulering af fluoropyridin (5‑fluorouracil) for at fremme dets cytotoksiske aktivitet. 5‑fluorouracil hæmmer thymidylatsyntasen, et essentielt enzym for biosyntesen af pyrimidin, og calciumfolinat fremmer thymidylatsyntasen‑hæmningen, ved at øge det intracellulære folatlager, og dermed stabilisere 5‑fluorouracil‑thymidylatsyntasen‑komplekset og øge aktiviteten.

Calciumfolinat kan også administreres intravenøst for at forhindre og behandle folatmangel, når dette ikke kan forebygges eller korrigeres ved oral administration af folinsyre. Dette kan være tilfældet ved total parenteral ernæring og alvorlig malabsorptionslidelser. Det er også indiceret ved behandling af megaloblastisk anæmi p.g.a. folinsyremangel, når oral administration ikke er mulig.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter en intramuskulær administration af en vandig opløsning, er systemisk biotilgængelighed sammenlignelig med en intravenøs administration. Der opnås dog lavere maksimal serumkoncentration (Cmax).

Fordeling

Fordelingsvolumen af folininsyre er ikke kendt. Maksimal serumkoncentration af udgangsstoffet (D/L‑5‑formyl‑tetrahydrofolinsyre, folininsyre) opnås 10 minutter efter intravenøs administration.

AUC for L‑5‑formyl‑THF og 5‑methyl‑THF var hhv. 28,4 ± 3,5 mg.min/l og 129 ± 112 mg.min/l efter en dosis på 25 mg. Den inaktive D‑isomer er til stede i højere koncentrationer end L‑5‑formyltetrahydrofolat

Biotransformation

Calciumfolinat er et racemat hvor L‑formen (L‑formyltetrahydrofolat, L‑5‑formyl‑THF) er den aktive enantiomer. Hovedmetabolitten af folininsyre er 5‑methyl‑tetrahydrofolinsyre (5‑methyl‑THF), som hovedsagelig dannes i leveren og intestinal mucosa.

Elimination

Elimineringshalveringstiden er henholdsvis 32‑35 minutter for den aktive L‑form og 352‑485 min for den inaktive D‑form. Den samlede terminale halveringstid for de aktive metabolitter er ca. 6 timer (efter intravenøs og intramuskulær administration). 80‑90 % udskilles med urinen som inaktive metabolitter (5- og 10‑formyl‑tetrahydrofolat), 5‑8 % udskilles med fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet, karcinogenicitet, fertilitet og præ-/postnatale udviklingsstudier er ikke blevet udført med calciumfolinat.

Embryo-føtal reproduktionstoksicitetsundersøgelser er blevet udført på rotter og kaniner. Rotter blev doseret op til 1 800 mg/m2, hvilket er 9 gange den maksimalt anbefalede humane dosis, og kaniner blev doseret op til 3 600 mg/m2, hvilket er 18 gange den maksimalt anbefalede humane dosis. Der blev ikke observeret nogen fostertoksicitet hos rotter. Ved den maksimale dosis hos kaniner var der en stigning i embryonale resorptioner og ingen andre negative virkninger på embryo-føtal udvikling. Der blev ikke observeret resorptioner i dosisgrupper ved 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH‑justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der er indberettet uforligelighed mellem injicerbare former af calciumfolinat og injicerbare former af droperidol, 5‑fluorouracil, foscarnet og methotrexat.

*Droperidol*

* Droperidol 1,25 mg/0,5 ml sammen med calciumfolinat 5 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning efter direkte blanding i sprøjten i 5 minutter ved 25 °C efterfulgt af 8 minutters centrifugering.
* Droperidol 2,5 mg/0,5 ml med calciumfolinat 10 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning, når lægemidlerne injiceres lige efter hinanden i et Y‑stykke uden at skylle sidearmen imellem injektionerne.

*Fluorouracil*

Calciumfolinat må ikke blandes i den samme infusion som 5‑fluorouracil, da der kan ske udfældning. Fluorouracil 50 mg/ml med calciumfolinat 20 mg/ml med eller uden 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion, har vist sig at være uforligeligt, blandet i forskellige mængder og opbevaret i beholdere af polyvinylklorid ved 4 °C, 23 °C eller 32 °C.

*Foscarnet*

Der er indberettet dannelse af en uklar, gullig opløsning, når foscarnet 24 mg/ml blandes med calciumfolinat 20 mg/ml.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter åbning af hætteglas: skal produktet straks anvendes.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 4 dage ved 25 °C (beskyttet mod lys) og ved 2 til 8 °C efter fortynding med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede præparat bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2 til 8 °C efter fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre åbning/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, så er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml eller 100 ml opløsning fyldt i klare hætteglas (glas), der er lukket med gummipropper af brombutyl, som er forseglet med flip‑off‑forseglinger af aluminium. Hætteglassene er pakket i yderkartoner.

Pakningsstørrelser:

1, 5 eller 10 hætteglas á 5 ml

1 eller 10 hætteglas á 10 ml

1 eller 10 hætteglas á 20 ml

1 eller 10 hætteglas á 30 ml

1 eller 10 hætteglas á 50 ml

1 eller 10 hætteglas á 100 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Brug ikke lægemidlet, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (fx partikler). Der må kun anvendes klare opløsninger fri for synlige partikler.

Fortynding til intravenøs infusion

For at administrere dosis til en given patient skal der aseptisk trækkes den passende mængde Calcium folinate "Kalceks" 10 mg/ml injektions‑/infusionsvæske, opløsning, fra hætteglasset og derefter fortyndes det med en af de kompatible opløsninger, der er nævnt nedenfor.

For opbevaringsforhold og holdbarhed efter fortynding, se pkt. 6.3.

Til intravenøs infusion kan fortyndes med:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion

- 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69147

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-