

 21. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calciumfolinat "Fresenius Kabi", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

 29455

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Calciumfolinat "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 10 mg folininsyre i form af calciumfolinat.

Hvert 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml og 100 ml hætteglas indeholder henholdsvis 50 mg, 100 mg, 200 mg, 350 mg, 500 mg og 1000 mg folininsyre (i form af calciumfolinat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

3,14 mg/ml til 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning

 Klar, gullig opløsning, fri for synlige partikler.

 pH: 6,5-8,5.

 Osmolalitet: 225-325 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Calciumfolinat er indiceret:

* til at reducere toksicitet og modvirke effekten af folinsyreantagonister som 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 indgivelsesmåde**

Kun til intravenøs og intramuskulær administration. I tilfælde af intravenøs administration må der ikke injiceres mere end 160 mg calciumfolinat pr. minut på grund af calcium­indholdet i opløsningen.

Til intravenøs infusion kan calciumfolinat fortyndes med 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning før brug. Se også pkt. 6.3 og 6.6.

**Dosering**

*Calciumfolinat-rescue ved methotrexatbehandling*

Da doseringsregimet for calciumfolinat i stor grad afthænger af doseringen og administrationsmåde for mellem- eller højdoser methotrexat, vil protokollen for methotrexatbehandlingen bestemme doseringsregimet for calciumfolinat-rescue-behandlingen. Der bør derfor henvises til aktuelle mellem- eller højdoser methotrexatprotokol, når dosering og administrationsmåde af calciumfolinat 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 absorptionen af calciumfolinat.*

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 bør residualniveauet af methotrexat måles. Hvis det tilbageværende methotrexatniveau er >0,5 µmol/l, bør 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 ved cytotoksisk behandling*

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

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:

Regime hver 2. 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/mg2) 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 i.v infusion over 2 timer, øjeblikkeligt efterfulgt af 425 eller 370 mg/m2 5-fluorouracil som en i.v 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 nødvendig 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 hæmatologisk toksicitet af trimetrexat.
* 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 normale blodværdier er opnået.

*Pyrimethamintoksicitet:*

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

**Administration**

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Calciumfolinat kan fortyndes med 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning før brug til intravenøs infusion. Se pkt. 6.3 og 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 afsnit 4.6 og produktresuméer for lægemidler, som indeholder methotrexat og 5-fluorouracil.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Calciumfolinat bør kun bruges intramuskulært eller intravenøst, og det må ikke gives intratekalt.

Der har været rapporteret dødsfald, når folininsyre er blevet administreret intratekalt efter en intratekal overdosering med methotrexat.

Generelt

Calciumfolinat bør kun anvendes sammen med methotrexat eller 5-fluorouracil under direkte tilsyn af en læge med erfaring i brug af kemoterapeutiske midler mod cancer.

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

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

Hos patienter med epilepsi, som behandles med phenobarbital, phenytoin, primidon og succinimider, er der en risiko for en øget anfaldsfrekvens på grund af reduceret plasmakoncentration af antiepileptiske lægemidler. 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 bør 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, må patienter med diarré omhyggeligt monitoreres, indtil symptomerne helt er forsvundet, da en hurtig klinisk forværring kan opstå og medføre døden. Hvis diarré og/eller stomatit optræder, 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 specielt udsatte for toksicitet. Derfor bør der tages 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 bør monitoreres hos patienter, som får kombinationsbehandling med 5-fluorouracil og calciumfolinat, og calciumtilskud bør gives, hvis calciumniveauerne er for lave.

Calciumfolinat/methotrexat

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

Calciumfolinat har ingen effekt på non-hæmatologiske toksiciteter af methotrexat så som nefrotoksicitet hidrørende fra udfældninger af methotrexat og/eller metabolitter i nyrerne. Patienter, som udviser forsinket tidlig elimination af methotrexat, udvikler sandsynligvis reversibel 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.

Store doser calciumfolinat skal undgås, da de kan svække antitumoraktiviteten af methotrexat, specielt i CNS-tumorer hvor calciumfolinat akkumuleres ved gentagne cyklusser.

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

En utilsigtet overdosis med en folinatantagonist, så som methotrexat, bør behandles som en medicinsk nødsituation. Når tidsintervallet mellem administration af methotrexat og calciumfolinat-rescue øges, aftager den toksicitetshæmmende effekt af calciumfolinat.

Muligheden for at patienten tager anden medicin, der interagerer med methotrexat (f.eks. medicin, der påvirker elimineringen af methotrexat eller som binder sig til serumalbumin) bør altid overvejes, når der observeres unormale laboratoriefund, eller når klinisk toksicitet observeres.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 3,14 mg/ml til 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) natrium. Dette skal tages i betragtning for patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

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

Når calciumfolinat gives sammen med en folinsyreantagonist (f.eks. co-trimoxazol, pyrimethamin), kan effekten af folinsyreantagonisten enten være reduceret eller fuldstændig neutraliseret.

Calciumfolinat kan nedsætte virkningen af antiepileptika: phenobarbital, primidon, phenytoin 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 også pkt. 4.4 og 4.8).

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 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede kliniske studier på gravide eller ammende kvinder. Der har ikke været udført formelle reproduktionstoksiske dyrestudier med calciumfolinat. Der er ingen indikationer, som tyder på, at folinsyre inducerer skadelige effekter, hvis det administreres under graviditet.

Under graviditet skal 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 alligevel finder sted til trods for graviditet eller amning (se produktresumé for det aktuelle lægemiddel), findes 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 modermælk. Calciumfolinat må kun ordineres under amning, når det vurderes at være nødvendig i overensstemmelse med den terapeutiske indikation.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Frekvenserne er defineret ud fra følgende konvention:

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).

**Begge terapeutiske indikationer**

*Immunsystemet*

Meget sjælden:

Allergiske reaktioner inklusive anafylaktoide reaktioner og urticaria.

*Psykiske forstyrrelser*

Sjælden:

Søvnløshed, agitation og depression efter høje doser.

*Nervesystemet*

Sjælden:

Øget hyppighed af anfald hos epileptikere (se afsnit 4.5).

*Mave-tarmkanalen*

Sjælden:

Gastrointestinale lidelser efter høje doser.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig:

Feber er blevet observeret efter administration af calciumfolinat som injektionsvæske.

**Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil**

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

***Månedligt regime***

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig:

Opkastning og kvalme.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig:

(alvorlig) slimhindetoksicitet.

Ingen øgning af andre 5-fluorouracil inducerede toksiciteter (f.eks. 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

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet følger hos patienter, som har modtaget signifikant mere calciumfolinat end den anbefalede dosis. Imidlertid kan usædvanlig store mængder af calciumfolinat ophæve den kemoterapeutiske effekt af folinsyreantagonist.

Skulle overdosering af en kombination af 5-fluoruracil og calciumfolinat opstå, bør instruktionerne for overdosering af 5-fluoruracil følges.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AF 03. Afgiftningsmidler ved cytostatika-behandling.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

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

Calciumfolinat bruges ofte i biokemisk modulering af fluoropyridin (5-FU) for at fremme dets cytotoksiske aktivitet. 5-FU hæmmer thymidylatsyntasen (TS), et essentielt enzym for biosyntesen af pyrimidin, og calciumfolinat fremmer TS-hæmningen, ved at øge det intracellulære folatlager, og dermed stabilisere 5-FU-TS 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 imidlertid lavere maksimal serumkoncentration (Cmax).

Metabolisme

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.

Distribution

Distributionsvolumen for 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 henholdsvis 28,4 ± 3,5 mg.min/l og 129 ± 112 mg.min/l efter en dosis på 25 mg. Den inaktive D-isomer er tilstede i højere koncentrationer end L-5-formyltetrahydrofolat.

Elimination

Elimineringshalveringstiden er henholdsvis 32-35 minutter for den aktive L-form og 352-485 min for den inaktive D-form.

Den totale terminale halveringstid for de aktive metabolitter er ca. 6 timer (både efter intravenøs og intramuskulær administration).

Udskillelse

80-90 % udskilles med urinen som inaktive metabolitter (5- og 10-formyl-tetrahydrofolat), 5-8 % udskilles med fæces.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen relevante prækliniske data med hensyn til klinisk sikkerhed, ud over de data, som er inkluderet i andre afsnit i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der er rapporteret om uforligelighed mellem injicerbare former af calciumfolinat og injicerbare former af droperidol, fluorouracil, foscarnet og methotrexat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml sammen med calciumfolinat 5 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning var observeret efter direkte blanding i sprøjten i 5 minutter ved 25 °C efterfulgt af 8 minutters centrifugering.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml med calciumfolinat 10 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning var observeret, 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 dannes bundfald. Fluorouracil 50 mg/ml med calciumfolinat 20 mg/ml med eller uden dextrose 5 % i vand, 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

Dannelse af en uklar, gullig opløsning er rapporteret, når foscarnet 24 mg/ml blandes med calciumfolinat 20 mg/ml.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Efter første åbning

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres straks efter første brug.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist, når beskyttet mod lys og fortyndet som anvist med 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug efter fortynding til 1,5 mg/ml med enten 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning er påvist i op til 24 timer ved både stuetemperatur (25 °C) og 2 °C-8 °C, når beskyttet mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug efter fortynding til 0,2 mg/ml med 0,9 % natriumchloridopløsning er påvist i op til 24 timer ved 2 °C-8 °C, når beskyttet mod lys.

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C)

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hætteglasset indeholder 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml eller 100 ml injektions-/infusions­væske, opløsning i ravfarvet Ph.Eur type 1 hætteglas med chlorbutyl gummiprop og forseglet med henholdsvis en rød, gul, violet, hvid, brun og orange flip-off aluminiumskapsel.

Pakningsstørrelser

1 hætteglas, 5 hætteglas og 10 hætteglas for alle fyldevolumener.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Før administration skal calciumfolinat inspiceres visuelt. Opløsningen til injektion eller infusionen skal være en klar gullig opløsning. Hvis opløsningen er uklar eller der observeres partikler, skal opløsningen kasseres. Calciumfolinat opløsning til injektion eller infusion er kun beregnet til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.H.

Tyskland

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

54768

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. december 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. marts 2022