

 13. juli 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Calciumfolinate "Sandoz", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

 29986

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Calciumfolinate "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektions-/infusionsvæske indeholder 10 mg folininsyre som calciumfolinathydrat.

 Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver ml injektion/infusionsvæske, opløsning indeholder 3,3 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, gullig opløsning som er praktisk taget fri for turbiditet og fremmedlegemer med en pH på 7,0-8,6 og osmolaritet på 275 mOsm.

**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**

Dosering

*Calciumfolinat-rescue ved methotrexatbehandling*

Se den aktuelle protokol for mellem- eller højdoser methotrexat for dosis og administrationsmåde af calciumfolinat. Methotrexat protokollen vil bestemme dosisregimet for Calciumfolinat-Rescue behandlingen da den i høj grad afhænger af dosering og administrationsmåde for mellem- eller højdoser methotrexat.

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

Calciumfolinat-Rescue skal gives parenteralt hos patienter med malabsorptionssyndromer 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 kropsoverflade, og bør overvejes ved doser på 100-500 mg/m2.

Dosering og varighed af Calciumfolinat-Rescue afhænger primært af behandlingstype og dosering af methotrexat, forekomsten af toksicitetessymptomer 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.

Udover 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. Nyrefunktion bør monitoreres ved måling af serumkreatinin daglig.

Residualniveauet af methorexat i blodet bør måles 48 timer efter indledning af methotrexatinfusionen.. Hvis det tilbageværende methotrexatniveau overstiger 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 doser har været benyttet, uden at nogen optimal dosis eller regime er fundet.

Nedenstående dosisregimer har været brugt hos voksne og ældre i behandlingen at fremskreden eller metastaseret colorektal cancer og gives her som eksempler. Der findes ingen data vedrørende brug af calciumfolinat i kombination med 5-fluorouracil hos børn:

*Regime hver 2. måned*

Calciumfolinat 200 mg/m2 givet som intravenøs infusion over 2 timer, efterfulgt af en intravenøs bolusinjektion på 400 mg/m2 5-fluorouracil og en 22 timers intravenøs infusions 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 som intravenøs infusion giver over 2 timer, øjeblikkeligt efterfulgt af 370 eller 425 mg/m2 5-fluorouracil som en intravenøs bolusinjektion i over 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 cykler vurderes af lægen.

*Antidot til folinsyreantagonisterne trimetrexat, trimethoprim og pyrimethamin*

*Trimetrexattoksicitet*

* Forebyggelse; Calciumfolinat bør gives daglig 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 dosis på 3-10 mg daglig 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 daglig, afhængig af de perifere blodprøveværdier.

Administration

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

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

Til intravenøs administration må der ikke injiceres mere end 160 mg calciumfolinat pr. minut på grund af calciumindholdet i opløsningen.

Ved intravenøs infusion kan calciumfolinat fortynes med 0,9 % natriumchlorid opløsning eller 5 % glucoseopløsning før brug. For instruktioner fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for calciumfolinat 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 produktresumé 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 bruges intratekalt.**

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

Generelt

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

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, mecaptopurin og thioguanin) – medfører makrocytose. Sådanne makrocytoser bør ikke behandles med folininsyre.

Hos patienter med epilepsi, som behandles med fenobarbital, fenytoin, 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 og efter calciumfolinatadministrationen (se pkt. 4.5).

Calciumfolinat/5-fluorouracil

Calciumfolinat kan forstærke toksiciteten af 5-fluorouracil, især hos ældre og svækkede patienter. De mest almindelige manifestationer er leukopeni, mucositis og/eller diarré som kan være dosisbegrænsende. I tilfælde af toksicitet når calciumfolinat og 5-fluorouracil kombineres, skal 5-fluorouracil doseringen reduceres i større grad ved 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 symptom 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 stomatitis 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 udsat for sådan 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 generelt ikke blandes med 5-fluorouracil i samme intravenøse injektion eller infusion. For mere information, se pkt. 6.2.

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 lægemidlet og/eller metabolitter i nyrerne.

Patienter, som udviser forsinket elimination i løbet af methotrexats initiale halveringstid, udvikler sandsynligvis reversibel nyresvigt og andre bivirkninger associeret med methotrexat (se venligst 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 folinat-antagonist, såsom methotrexat, bør behandles som en medicinsk katastrofe. 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 methotrexat eliminering eller som binder sig til serumalbumin) bør altid overvejes, når der observeres unormale laboratoriefund eller når klinisk toksicitet observeres.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på**:**

Dette lægemiddel indeholder 3,3 mg (0,14 mmol) natrium pr. ml.

*Doser under 7 ml (70 mg):*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Ved maksimale enkeltdoser på 500 mg/m², dvs. 850 mg (ved en gennemsnitlig legemsoverflade på 1,7 m²):

Dette lægemiddel indeholder 280,5 mg natrium pr. 85 ml dose, svarende til 14 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Når calciumfolinat indgives sammen med en folinsyreantagonist (f.eks. co-trimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol) pyrimethamin) kan virkningen af folinsyreantagonisten enten nedsættes eller fuldstændig ophæves.

Calciumfolinat kan nedsætte virkningen af antiepileptiske stoffer: fenobarbital, primidon og fenytoin, succinimider og kan derved forøge hyppigheden af anfald (en nedsættelse af plasmakoncentrationen af den enzymatiske induktor (antikonvulsiva) kan ses, da den hepatiske metabolisme er forhøjet, idet folater er en af co-faktorerne) (se pkt 4.4 og 4.8).

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

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført adækvate og kontrollerede kliniske studer på gravide eller ammende kvinder. Der har ikke været udført formelle reproduktionstoksiske dyrestudier med calciumfolinat. Der er ingen indikationer som tyder på at folininsyre inducerer skadelige effekter hvis det administreres under en graviditet. Under graviditet skal methotrexat kun administreres på strenge indikationer, hvor fordelene ved behandlingen for moderen vurderes mod de mulige farer for fostret. Hvis behandling med methotrexat eller andre folinat-antagonister alligevel forekommer til trods for graviditet eller amning (se venligst produktresumé for det aktuelle lægemiddel), findes der ingen begrænsninger med hensyn til brugen af calciumfolinat for at nedsætte toksiciteten eller modvirke effekterne.

5-fluorouracil er generelt kontraindiceret under graviditet og amning; dette gælder også for brug af calciumfolinat i kombination med 5-fluorouracil.

Se venligst 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 ingen bevis for at calciumfolinat påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Listen er vist is systemorganklasser, foretrukne MedDRA termer og hyppighed i henhold til følgende hyppighedskategorier:

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), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Begge terapeutiske indikationer:

*Immunsystemet*

Meget sjælden: Allergiske reaktioner, inkluderet anafylaktiske reaktioner og urticaria.

*Psykiske forstyrrelser*

Sjælden: Søvnløshed, agitation og depression efter høje doser.

*Nervesystemet*

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

*Mave-tarm-kanalen*

Sjælden: Gastrointestinale lidelser efter høje doser.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig: Feber har været observeret efter administration af calciumfolinat som opløsning for injektion.

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

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

*Metabolisme og ernæring*

Ikke kendt: Hyperammoniæmi.

*Blod og lymfesystem*

Meget almindelig: Knoglemarvsinsufficiens, herunder fatale tilfælde.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Mucositis, herunder stomatitis og chelitis. Der har været tilfælde af fataliteter som følge af mucositis.

 *Hud og subkutane væv:*

 Almindelig: Palmar-Plantar erythrodusæstesi.

*Månedligt regime:*

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Opkastning og kvalme.

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](http://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 usædvanligt store mængder af calciumfolinat ophæve den kemoterapeutiske effekt af folinsyreantagonist.

Skulle der forekomme en overdosering ved kombination af 5-fluoruracil og calciumfolinat, følges instruktionerne for overdosering af 5-fluoruracil.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AF 03. Afgiftningsmidler ved cytostatikabehandling.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Calciumfolinat bruges ofte i biokemisk modulering af fluoropyridin (5-fluorouracil) for at fremme dets cytotoksiske aktivitet. 5-fluorouracil hæmmer thymidylatsyntasen (TS), et essentielt enzym for biosyntesen af pyrimidin og det fremmer TS-hæmningen, ved at øge det intracellulære folatlager, og dermed stabilisere 5-fluorouracil-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 pga. 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 en racemate 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 intestinale 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 ± 11 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.

Total terminal halveringstid for de aktive metabolitter er ca. 6 timer (både 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 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (for justering af pH)

Saltsyre, fortyndet (for justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der er rapporteret 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 polyvinylchlorid ved 4°C, 23°C eller 32°C.

Dog, har det vist sig at en 1:1 blanding af caliciumfolinat opløsning (10 mg/ml) og fluorouracil opløsning (50 mg/ml) er kompatibel og stabil over en periode på 48 timer, når opbevaret ved højst 32°C beskyttet fra lys.

Foscarnet

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uanbrudt: 2 år.

Efter forynding for infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af opløsning fortyndet med natriumchlorid 0,9 % til koncentrationer 0,2 mg/ml-4,0 mg/ml i 28 dage ved 2-8 °C.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af opløsning fortyndet med glucose 5 % til koncentration på 0,2 mg/ml i 4 dage ved 2-8 °C og til en koncentration på 4,0 mg/ml i 28 dage ved 2-8 °C

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks.

Hvis produktet ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstiden efter åbning og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar. Opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

For opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Ravgule hætteglas, type I.

Hætteglassene er lukket med en grå bomobutyl gummiprop forseglet med aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser:

1, 5, 10 hætteglas med 3 ml

1, 5, 10 hætteglas med 5 ml

1 hætteglas med 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml eller 100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Før administration, bør calciumfolinat inspiceres visuelt. Opløsningen til injektion/infusionen bør være en klar gullig opløsning. Hvis opløsningen er uklar eller der observeres partikler i den, skal opløsningen kasseres.

Fortynding til infusion

Baseret på den nødvendige dosis for patienten udtrykt i mg, skal den tilsvarende mængde af injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholdende 10 mg/ml calciumfolinat trækkes ud af hætteglasset aseptisk og derefter fortyndes med 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning bør kasseres straks efter første anvendelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

56706

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. november 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. juli 2021