

## SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leucovorine Sandoz 15 mg, capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Leucovorine Sandoz 15 mg bevat per capsule 19,06 mg calciumfolinaat - pentahydraat overeenkomend met 15 mg folinezuur.

Hulpstof met bekend effect: bevat lactosemonohydraat.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Leucovorine Sandoz 15 mg bevat 23 mg lactosemonohydraat per capsule.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

Leucovorine Sandoz 15 mg zijn groen-witte harde gelatine capsules.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

Leucovorine Sandoz 15 mg is aangewezen:

- voor het verminderen van de toxiciteit en het tegengaan van de werking van folinezuurantagonisten 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-fluorourcil in cytotoxische behandelingen.

#### 4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

Dosering

Aangezien het doseringschema van de rescue-behandeling met folinezuur (op basis van 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 hoger dan 25-50 mg moeten eveneens 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.

Achtenveertig uur na het starten van de methotrexaatinfusie dient de residuale concentratie van methotrexaat bepaald te worden. Indien de residuale concentratie van methotrexaat groter is dan 0,5 µmol/l moeten de doses calciumfolinaat aangepast worden in overeenstemming met de volgende tabel:

Residuale concentratie van methotrexaat in het bloed 48 uur na het begin van de toediening van methotrexaat:	Bijkomend calciumfolinaat toe te dienen om de 6 uur gedurende 48 uur of totdat de concentratie van methotrexaat lager is dan 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <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 in chemotherapie:

Verskillende schema's en verschillende doseringen worden gebruikt, echter, er is geen optimaal doseringsschema vastgesteld.

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 calciumfolinaat in combinatie met 5-fluorouracil bij kinderen:

Tweewekelijks schema: Calciumfolinaat 200 mg/m<sup>2</sup> als intraveneus infusie, gevolgd door een intraveneuze bolus van 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil en een intraveneus infuus van 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 22 uur, op twee opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dag 1 en 2.

Wekelijks schema: Calciumfolinaat 20 mg/m<sup>2</sup> als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot 500 mg/m<sup>2</sup> als een intraveneus infuus gedurende een periode van 2 uur plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil in een intraveneuze bolusinjectie in het midden of aan het eind van de calciumfolinaat infusie.

Maandelijks schema: Calciumfolinaat  $20\text{mg}/\text{m}^2$  als een intraveneuze bolusinjectie of 200 tot  $500\text{mg}/\text{m}^2$  als een intraveneus infuus gedurende 2 uur onmiddellijk gevolgd door  $425$  of  $370\text{mg}/\text{m}^2$  5-fluorouracil als een intraveneuze bolusinjectie gedurende 5 aaneengesloten dagen.

Bij een combinatie van calciumfolinaat met 5-Fluorouracil, kan een gewijzigde dosering van 5-fluorouracil of een wijziging van de behandelingsintervallen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit, zoals beschreven in de productinformatie van 5-Fluorouracil. Een vermindering van de calciumfolinaat dosis is niet vereist.

Het aantal herhaalcycli moet door de clinicus worden bepaald.

*Antidotum voor de foliumzuurantagonisten trimetrexaat, trimethoprim en pyrimethamine.*

Toxiciteit van Trimetrexaat:

- Preventie: Gedurende de therapie met trimetrexate moet Calciumfolinaat elke dag worden toegediend en gedurende 72 uur na de laatste toediening van trimetrexate. Calciumfolinaat kan worden toegediend zowel als intraveneuze toediening met een dosering van  $20\text{mg}/\text{m}^2$  gedurende 5 tot 10 minuten elke 6 uur met een totale dosis van  $80\text{mg}/\text{m}^2$ , of oraal toegediend met 4 doseringen van  $20\text{mg}/\text{m}^2$  op gelijke tijdsintervallen. Dagelijkse dosering van Calciumfolinaat moet worden aangepast, op basis van de hematologische toxiciteit van trimetrexaat.
- Overdosering (mogelijk optredend met trimetrexate dosering boven  $90\text{mg}/\text{m}^2$  zonder gelijktijdige toediening van Calciumfolinaat): Calciumfolinaat moet intraveneus worden toegediend met een dosis van  $40\text{mg}/\text{m}^2$  om de 6 uur gedurende 3 dagen volgend op het beëindigen van de trimetrexate behandeling.

Toxiciteit van Trimethoprim:

- Na beëindiging van de trimethoprim toediening dient calcium folinaat intraveneus te worden toegediend met een dosis van 3-10 mg/dag tot herstel van een normaal bloedbeeld.

Pyrimethamine:

- In gevallen van een te hoge dosering pyrimethamine of een langdurige behandeling met lage dosering, moet calciumfolinaat 5 tot 50 mg/dag gelijktijdig worden toegediend gebaseerd op de resultaten van het bloedbeeld.

#### Wijze van toediening

De capsules dienen met wat vloeistof, bijvoorbeeld water, ingenomen te worden.

### **4.3 CONTRA-INDICATIES**

- Overgevoeligheid voor folinezuur (calciumfolinaat) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>.

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

### **4.4 BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK**

### Algemeen

Folinezuur (op basis van calciumfolinaat) mag met methotrexaat enkel gebruikt worden onder de rechtstreekse supervisie van een clinicus met ervaring in het gebruik van chemotherapeutische middelen.

Een behandeling met calciumfolinaat kan een pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B12, 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 epileptische 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 de toxische risico van 5-fluorouracil verhogen, vooral bij ouderen en patiënten met een zwakke gezondheid. De meest gebruikelijke wijze waarop dit zich manifesteert is leucopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree die de dosering kan beperken. Als calciumfolinaat en 5-fluorouracil gecombineerd gebruikt worden, moet de 5-fluorouracil dosering vaker beperkt worden als gevolg van toxiciteit dan wanneer 5-fluorouracil alleen gebruikt wordt.

Een gecombineerde behandeling met 5-fluorouracil en calciumfolinaat dient niet opgestart noch voortgezet te worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, onafhankelijk van de ernst, totdat al deze symptomen volledig zijn verdwenen.

Aangezien diarree een teken kan zijn van gastro-intestinale toxiciteit, moeten patiënten die diarree hebben, zorgvuldig gemonitord worden tot alle symptomen volledig zijn verdwenen, aangezien een snelle klinische achteruitgang tot de dood kan leiden. Wanneer er diarree of stomatitis optreedt, wordt het aangeraden de dosering van 5-fluorouracil te beperken tot de symptomen volledig zijn verdwenen. Vooral bij oudere patiënten en patiënten met een lage fysieke weerstand als gevolg van hun ziekte, zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Daarom dient de behandeling van deze patiënten met bijzondere zorg te worden uitgevoerd.

Bij oudere patiënten en patiënten die eerder radio-therapie hebben gehad, wordt het aanbevolen de behandeling te starten met een verlaagde dosering 5-fluorouracil.

De concentraties van calcium dienen gemonitord te worden bij patiënten die een gecombineerde 5-fluorouracil/calciumfolinaat behandeling krijgen en calcium dient aangevuld te worden als de calciumconcentratie laag is.

### *Calciumfolinaat/ methotrexaat*

Zie de SPC van methotrexaat voor specifieke details over het verminderen van de toxiciteit van methotrexaat.

Folinezuur (op basis van calciumfolinaat) heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat, zoals de nefrotoxiciteit als gevolg van methotrexaat en/of een precipitatie van metaboliëten in de nieren. Bij patiënten met een vertraagde vroegtijdige eliminatie van methotrexaat kunnen

omkeerbaar nierfalen en alle toxische effecten geassocieerd met methotrexaat voorkomen (zie de SPC van methotrexaat). De aanwezigheid van een vooraf bestaande 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 centrale 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 folinezuurantagonist 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.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE**

Als folinezuur (op basis van calciumfolinaat) wordt toegediend in combinatie met een folinezuur-antagonist (bijv. cotrimoxazole, pyrimethamine) kan de werkzaamheid van de folinezuurantagonist verminderd of geheel geneutraliseerd zijn.

Folinezuur (op basis van 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.

#### **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 reproductiviteit bij dieren werden uitgevoerd met calciumfolinaat. Er zijn geen aanwijzingen dat folinezuur 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 folinezuurantagonisten 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.

Gebruik van 5-Fluorouracil tijdens zwangerschap of borstvoeding is gecontraïndiceerd, dit omvat ook het gecombineerde gebruik van calciumfolinaat met 5- Fluorouracil.

Zie ook de Samenvattingen van Productkenmerken van methotrexaat, folinezuurantagonisten en 5-Fluorouracil.

#### *Borstvoeding*

Het is niet gekend of folinezuur (op basis van 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 HET VERMOGEN MACHINES TE GEBRUIKEN**

Er zijn geen aanwijzingen dat calciumfolinaat een effect heeft op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

## **4.8 BIJWERKINGEN**

### Bij beide indicaties:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden voorkomend (<0,01%): allergische reacties, met inbegrip van anafylactoïde en urticaria.  
Niet bekend: anafylactische reactie

#### Psychische stoornissen

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

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

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

#### Zenuwstelaandoeningen:

Zelden voorkomend (0,01-0,1%):  
verhoogde frequentie van aanvallen bij patiënten met epilepsie (zie ook rubriek 4.5 interacties).

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Combinatietherapie met 5-fluorouracil

In het algemeen is het veiligheidsprofiel afhankelijk van het gebruikte regime van 5-fluorouracil als gevolg van de door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit.\

Voedings- en stofwisselingsstoornissen  
Niet bekend: hyperammonemie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:  
Zeer vaak: beenmergfalen, inclusief fatale gevallen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:  
Zeer vaak: mucositis, inclusief stomatis en cheilitis. Sterfgevallen zijn voorgekomen ten gevolge van mucositis

Huid- en onderhuidaandoeningen  
Vaak: acraal erytheem

Maandelijks regime:

Maagdarmsstelselaandoeningen:  
Zeer vaak (> 10%) braken en misselijkheid

Algemene stoornissen en aandoeningen ter hoogte van de toedieningsplaats:  
Zeer vaak (> 10%) (ernstige) slijmvlies toxiciteit

Geen toename van andere 5-fluorouracil geïnduceerde toxische effecten (zoals neurotoxiciteit).

Wekelijks regime:

Maagdarmsstelselaandoeningen  
Zeer vaak (> 10%) diarree met verhoogde mate van toxiciteit, en dehydratie, die resulteert in ziekenhuis-opname voorbehandeling en zelfs dood.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 OVERDOSERING**

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

Indien er een overdosering van de combinatie met 5-fluorouracil en calciumfolinaat optreedt, moeten de instructie voor overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische groep: agentia voor het ontgiften van antineoplastische behandelingen; ATCcode:

V03AF03.

Calciumfolinaat is het calciumzout van 5-formyl-tetrahydrofolinezuur. Het is een actieve metabooliet 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 folinezuur-antagonisten zoals methotrexaat.

Calciumfolinaat en folinezuur-antagonisten delen dezelfde membraantransportcarrier en treden in competitie voor transport in de cellen, waardoor de efflux van folinezuur-antagonisten gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van folinezuur-antagonisten door een repletie van de verminderde folaatpool. Calciumfolinaat fungeert als prege-reduceerde bron van H4-folaat; het kan dan ook de blokkering door folinezuur-antagonisten omzeilen en een bron vormen voor de diverse co-enzym-vormen van folinezuur.

Calciumfolinaat wordt ook vaak gebruikt in de biochemische modulatie van fluoropyridine (5-fluorouracil) om de cytotoxische werking te verhogen. 5-fluorouracil inhibeert thymidilaatsynthase (TS), een essentieel enzym betrokken bij de pyrimidine biosynthese en Calciumfolinaat verhoogt de TS-inhibitie, door de verhoging van de intracellulaire folaatpool, waardoor het 5-fluorouracil-TS complex wordt gestabiliseerd en de activiteit toeneemt.

Ten slotte kan calciumfolinaat intraveneus toegediend worden voor de preventie en de behandeling van een folinezuurdeficiëntie als deze niet verhinderd of gecorrigeerd kan worden door de toediening van folinezuur 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 folinezuurdeficiëntie als een orale toediening niet mogelijk is.

## 5.2 FARMACOKINETISCHE GEGEVENS

### Absorptie:

Tot een dosering van 25 mg per os wordt folinezuur bijna volledig geabsorbeerd. Het absorptieproces is echter verzadigbaar en bij een dosering van 50 mg of 100 mg per os wordt slechts 75% respectievelijk 37% in het lichaam opgenomen. Het kan de bloedhersenbarrière passeren en grote hoeveelheden worden teruggevonden in de lever. De werking begint 20 - 30 minuten na inname. De werkingsduur bedraagt 3 tot 6 uur.

### Metabolisme:

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

Het belangrijkste metabooliet van folinezuur is 5-methyl-tetrahydrofolinezuur (5-methyl-THF) dat overwegend in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

### Distributie:

Het distributievolumen van folinezuur is niet bekend.

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.

**Excretie:**

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

### **5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCHE VEILIGHEIDSONDERZOEK**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**Inhoud capsule:**

Lactosemonohydraat  
Crosscarmellose (E468)  
Magnesiumstearaat (E572)  
Siliciumdioxide (E551)

**Capsulewand:**

Gelatine (E441)  
IJzeroxide geel (E172)  
Indigokarmijn (E132)  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID**

Niet van toepassing

### **6.3 HOUDBAARHEID**

3 jaar

### **6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Bewaren beneden 25° C.

Na gebruik dient het deksel weer zorgvuldig gesloten te worden.

### **6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING**

Leucovorine Sandoz 15 mg, capsules is verpakt in:

Flacon met 20 capsules.

Blisterverpakkingen met 10 of 20 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 15828

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/ VERNIEUWING VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 1994  
Datum van laatste verlenging: 11 maart 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 mei 2018