

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leucovorin Ca Teva, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg kwasu folinowego w postaci folinianu wapnia (*Calcii folinas*).  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań  
Roztwór przezroczysty o żółtym zabarwieniu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci;
- w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **Leczenie ochronne podczas stosowania metotreksatu**

Podawanie produktu Leucovorin Ca Teva jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach od 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc., należy rozważyć konieczność podania folinianu wapnia.

Ponieważ tolerancja antagonistów kwasu foliowego zależy od wielu różnych czynników, nie ma ściśle określonych schematów dawkowania produktu Leucovorin Ca Teva. Dawkowanie i długość leczenia ochronnego zależy głównie od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem i(lub) od nasilenia objawów toksycznych wywoływanych przez lek.

##### Leczenie ochronne podczas stosowania dużych i średnich dawek metotreksatu

Przykład dawkowania u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci: dawka początkowa wynosi zwykle 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup> pc.) i podawana jest od 12 do 24 godzin (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Dawkę powtarza się co 6 godzin, w ciągu 72 godzin. Po podaniu kilkunastu dawek parenteralnie, można rozpocząć podawanie doustne.

Stężenie resztkowe metotreksatu w surowicy krwi należy określić po 48 godzinach od rozpoczęcia wlewu. Jeżeli stężenie jest większe niż 0,5 mikromola/l, należy dostosować dawkowanie produktu

Leucovorin Ca Teva zgodnie z danymi w poniższej tabeli:

Resztkowe stężenie metotreksatu we krwi po 48 godzinach od rozpoczęcia podawania leku	Dodatkowa dawka produktu Leucovorin Ca Teva, podawana co 6 godzin w ciągu 48 godzin, dopóki stężenie metotreksatu nie będzie mniejsze niż 0,05 mikromola/l
≥ 0,5 mikromola/l	15 mg/m <sup>2</sup> pc.
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m <sup>2</sup> pc.
≥ 2,0 mikromole/l	200 mg/m <sup>2</sup> pc.

### **Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka jelita grubego**

Dawkowanie 5-fluorouracylu i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Poniżej przedstawiono przykłady schematów stosowania u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych dotyczących stosowania leczenia skojarzonego u dzieci.

Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinym wlewie + 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 lub 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.

Schemat dwutygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinnej infuzji dożylny, następnie 400 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w 22-godzinym wlewie przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie.

W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami.

Liczba zastosowanych kursów leczenia zależy od decyzji lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

### **Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego - trymetreksatu, trymetoprymu, pirymetaminy**

*Toksyczność trymetreksatu:*

Zapobieganie: folinian wapnia należy podawać codziennie podczas leczenia trymetreksatem i przez 72 godziny po podaniu ostatniej dawki leku. Folinian wapnia podaje się albo dożylnie w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 80 mg/m<sup>2</sup> pc., albo doustnie cztery dawki po 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w równych odstępach czasowych. Dawkę dobową folinianu wapnia należy dostosować w zależności od nasilenia zmian hematologicznych wywołanych przez trymetreksat.

Przedawkowanie (może wystąpić po dawkach trymetreksatu większych niż 90 mg/m<sup>2</sup> pc. zastosowanych bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trymetreksatu, należy podać folinian wapnia w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie, co 6 godzin przez 3 dni.

*Toksyczność trymetoprymu:*

Po zakończeniu leczenia trymetoprymem należy podawać folinian wapnia w dawce 3 mg do 10 mg na dobę, aż do powrotu prawidłowego obrazu krwi obwodowej.

*Toksyczność pirymetaminy:*

W przypadku stosowania dużych dawek albo długotrwałego leczenia małymi dawkami pirymetaminy, należy jednocześnie stosować folinian wapnia w dawce od 5 mg do 50 mg na dobę, w zależności od obrazu krwi obwodowej.

## Sposób podawania

Pozajelitowe podanie leku zaleca się u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, takimi jak: wymioty, biegunka, niedrożność jelit, gdy nie ma gwarancji właściwego wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.

Dawki większe niż 50 mg należy podawać pozajelitowo.

Leucovorin Ca Teva podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, dożylnym lub we wlewie dożylnym.

Produktu nie należy podawać dokanałowo.

Jeżeli lek stosuje się we wlewie, należy go rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na kwas folinowy (folinian wapnia, folinian sodu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, gdyż podanie produktu Leucovorin Ca Teva może zmniejszać zmiany hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.

W przypadku zastosowania folinianu wapnia z metotreksatem (lub 5-fluorouracylem) podczas ciąży i laktacji, patrz punkt 4.6 oraz charakterystyki produktów leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie kwasu folinowego może maskować niedokrwistość złośliwą i inne rodzaje niedokrwistości wynikające z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>.

**Produkt Leucovorin Ca Teva powinien być podawany jedynie domięśniowo lub dożylnie, nie należy podawać go dokanałowo.** W przypadku dokanałowego podania kwasu folinowego po dokanałowym przedawkowaniu metotreksatu, notowano przypadki zgonu.

## Wskazówki ogólne

Jeżeli Leucovorin Ca Teva jest wskazany jako lek osłaniający podczas stosowania dużych i średnich dawek metotreksatu lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, leczenie musi być ściśle kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii przeciwnowotworowej.

Kwasem folinowym nie należy leczyć makrocytemii, powodowanej przez leki cytotoksyczne, będące bezpośrednimi lub pośrednimi inhibitorami syntezy DNA, takimi jak: hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna i tioguanina.

U pacjentów z padaczką, u których stosuje się leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, prymidon, bursztyniany) istnieje ryzyko zwiększonej częstości napadów, spowodowane zmniejszeniem stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi. Należy prowadzić kontrolę kliniczną, jeżeli można, oznaczać stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu i jeżeli konieczne, odpowiednio dostosować ich dawkę podczas leczenia folinianem i po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

## Leucovorin Ca Teva/Metotreksat

Szczegóły dotyczące obniżenia toksyczności metotreksatu opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metotreksatu.

Należy unikać podawania zbyt dużych dawek leku Leucovorin Ca Teva, ponieważ mogą one zaburzać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, zwłaszcza w przypadku guzów ośrodkowego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po zastosowaniu kolejnych kursów leczenia. Oporność na leczenie metotreksatem w rezultacie zmniejszonego transportu przez błony komórkowe dotyczy również produktu Leucovorin Ca Teva, ponieważ mechanizm transportu obu leków jest taki sam.

Folinian wapnia nie wpływa na toksyczność metotreksatu niezwiązaną z układem krwiotwórczym, np. na objawy nefrotoksyczne, spowodowane wytrącaniem się leku lub jego metabolitów w nerkach. Z uwagi na stężenie jonów wapniowych, folinianu wapnia nie należy podawać z szybkością większą niż 160 mg na minutę.

#### Leucovorin Ca Teva/5-fluorouracyl

Folinian wapnia stosowany z 5-fluorouracylem zwiększa jego toksyczność, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub złym stanie ogólnym. Najczęściej występującymi objawami toksycznego działania, które mogą wymagać zmniejszenia dawki są: leukopenia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i (lub) biegunka. Podczas stosowania 5-fluorouracylu z folinianem wapnia, dawkę 5-fluorouracylu należało częściej zmniejszać niż w monoterapii.

Nie należy rozpoczynać ani utrzymywać skojarzonego stosowania z 5-fluorouracylem u pacjentów z objawami zatrucia ze strony układu pokarmowego - bez względu na ich ciężkość - aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Ze względu na to, że biegunka może być objawem toksyczności obserwowanej ze strony układu pokarmowego, pacjenci z biegunką powinni być ściśle monitorowani aż do całkowitego ustąpienia biegunki, gdyż może wystąpić nagle kliniczne pogorszenie prowadzące do zgonu. W przypadku wystąpienia biegunki i (lub) zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu aż do ich całkowitego ustąpienia. Zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci w słabej kondycji fizycznej spowodowanej chorobą są narażeni na ten rodzaj toksyczności. W związku z tym należy zastosować szczególne środki ostrożności podczas leczenia tych pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii zaleca się rozpocząć od mniejszej dawki 5-fluorouracylu.

Kwasu folinowego nie wolno łączyć z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie (infuzji). U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym należy kontrolować stężenie wapnia oraz zalecana jest suplementacja wapnia w przypadku małego stężenia wapnia.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podczas stosowania folinianu wapnia z antagonistami kwasu foliowego takimi, jak kotrymoksazol, pirymetamina, skuteczność ich działania może ulec zmniejszeniu albo nawet zniesieniu. Folinian wapnia może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenobarbital, prymidon, fenytoina i zwiększać częstość napadów padaczkowych (dochodzi do zmniejszenia stężenia enzymu indukującego leki przeciwdrgawkowe, gdyż zwiększa się metabolizm wątrobowy, którego jednym z kofaktorów są foliniany - patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa jego skuteczność, ale również działanie toksyczne 5-fluorouracylu (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie prowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych lub karmiących piersią kobiet.. Nie prowadzono formalnie uznanych badań wpływu kwasu folinowego na rozrodczość u zwierząt. Nie ma danych dotyczących szkodliwego wpływu kwasu folinowego podawanego podczas ciąży. W czasie ciąży metotrekstat można podawać w przypadku zdecydowanej konieczności po rozważeniu korzyści ze stosowania leku dla matki i zagrożenia dla płodu. Jeśli w okresie ciąży lub karmienia piersią stosowany jest metotrekstat lub inny antagonist folianu, nie ma ograniczeń w stosowaniu kwasu folinowego w celu zmniejszenia toksyczności lub przeciwdziałania wpływowi tych substancji.

5-Fluorouracyl jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz przeciwwskazany podczas karmienia piersią, również w leczeniu skojarzonym z kwasem folinowym. Należy także zapoznać się z charakterystykami produktu leczniczego dla metoteksatu i innych antagonistów folianów oraz produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl.

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka matki. W okresie karmienia piersią Leucovorin Ca Teva można stosować tylko po dokładnym rozważeniu konieczności jego podania.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie ma danych potwierdzających wpływ kwasu folinowego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane, uporządkowane według klasy i częstości ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Po podaniu produktu Leucovorin Ca Teva mogą wystąpić:

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktoidalne/anafilaktyczne i pokrzywka.

#### **Zaburzenia psychiczne**

Rzadko: bezsenność, pobudzenie i depresja po stosowaniu dużych dawek leku.

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Rzadko: zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką (patrz punkt 4.5).

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po stosowaniu dużych dawek.

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często: gorączka po podaniu produktu we wstrzyknięciu.

### Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem

Ogólnie, profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia z 5-fluorouracylem w związku z nasileniem toksyczności wywołanej przez 5-fluorouracyl:

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo często: niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki śmiertelne

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Nieznana: hiperamonemia

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często: stany zapalne śluzówek, w tym zapalenie jamy ustnej i warg. Notowano przypadki zgonu w wyniku zapalenia błon śluzowych.

#### *Schemat miesięczny stosowania*

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: nudności, wymioty.

Nie obserwowano nasilenia objawów toksycznych spowodowanych podawaniem 5-fluorouracylu, np. neurotoksyczności.

#### Schemat tygodniowy stosowania

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: biegunka o wyższym stopniu toksyczności oraz odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego a nawet mogące prowadzić do zgonu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie opisano przypadków przedawkowania produktu Leucovorin Ca Teva. Nadmierna ilość kwasu folinowego może jednak znosić chemioterapeutyczne działanie antagonistów kwasu folinowego.

W przypadku przedawkowania połączenia 5-fluorouracylu z kwasem folinowym, należy postępować zgodnie z instrukcją postępowania dla 5-fluorouracylu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF03

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4 hydroksyfoliowego. Jest on aktywnym metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami.

Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia działania toksycznego antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat, trymetoprym, pirymetamina. Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wypływ antagonisty. Folinian wapnia wnika do komórki i chroni ją przed toksycznym działaniem antagonistów kwasu foliowego. Folinian wapnia służy jako źródło wcześniej zredukowanego H-4 folinianu; dlatego może ominąć blokadę dla antagonistów kwasu foliowego i dostarczyć substrat dla różnych koenzymów kwasu foliowego.

Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, 5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA powodując utworzenie kompleksu FdUMP, syntetazy tymidynowej (TS) i kofaktora 5'10' metylenotetrahydrofolinowego (Me-THP). Synteza DNA nie ulega całkowitemu zahamowaniu, ponieważ zachowane zostaje śladowe uwalnianie TS. Leucovorin Ca Teva nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.

Folinian wapnia może być stosowany dożylnie zapobiegawczo i w leczeniu niedoborów kwasu foliowego w przypadkach, gdy nie można podać kwasu foliowego doustnie, np. w ciężkich zespołach złego wchłaniania i w całkowitym żywieniu pozajelitowym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym wodnego roztworu folinianu wapnia, biodostępność układowa jest porównywalna do tej po podaniu dożylnym, jednak osiągnięte stężenie maksymalne w osoczu ( $c_{max}$ ) jest mniejsze.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji nie jest znana.

Maksymalne stężenie substancji macierzystej (kwas D/L-5-formylo-tetrahydrofoliowy, kwas folinowy) osiągnięte jest po 10 minutach po podaniu dożylnym.

Wartość AUC po podaniu dawki 25 mg dla L-5-formylo-THF i 5-metylo-THF wynosiła odpowiednio  $28,4 \pm 3,5$  mg/min/l i  $129 \pm 112$  mg/min/l. Stężenie nieaktywnego izomeru D było większe niż stężenie L-5-formylo-tetrahydrofolianu.

### Metabolizm

Folinian wapnia jest racematem, którego aktywną postacią jest forma L (L-5-formylo-czterohydrofolian, L-5-formylo-THF).

Najważniejszym metabolitem kwasu folinowego jest kwas 5-metylo-tetrahydrofoliowy (5-metylo-THF), który wytwarzany jest głównie w wątrobie i błonie śluzowej jelit.

### Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji wynosi odpowiednio 32 do 35 minut dla aktywnej formy L i 352 do 485 minut dla nieaktywnej formy D.

Całkowity końcowy okres półtrwania aktywnych metabolitów wynosi około 6 godzin (po podaniu dożylnym i domięśniowym).

W 80-90% lek wydalany jest z moczem (nieaktywne metabolity 5- i 10- formylo-tetrahydrofoliany), a w 5-8% z żółcią.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania produktu Leucovorin Ca Teva innych niż podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek, disodowy wersenian, sodu wodorotlenek, azot, woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Niezgodność może wystąpić w przypadku, gdy produkt zostanie zmieszany z roztworami zawierającymi wodorowęglan.

Jeżeli produkt zostanie zmieszany w strzykawce z droperydolem może dojść do natychmiastowego wytrącenia leku.

Donoszono o niezgodności farmaceutycznej wstępującej pomiędzy iniekcyjnymi postaciami folinianu wapnia i fluorouracylu, foskarnetu i metotreksatu.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Chronić od światła.

Po rozcieńczeniu roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, jeżeli jest chroniony od światła.

Ze względów mikrobiologicznych zaleca się użycie leku natychmiast po rozcieńczeniu. Czas przechowywania roztworu nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeżeli rozcieńczenia nie przeprowadzono w warunkach jałowych, potwierdzonych walidacją.

Odpowiedzialność za inny czas i inne warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła, zamknięta korkiem gumowym z kapslem aluminiowym lub z kapslem aluminiowym i propylenową nakrętką typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

100 mg/10 ml, 1 fiolka;

200 mg/20 ml, 1 i 10 fiolek;

450 mg/45 ml, 1 i 5 fiolek;

500 mg/50 ml, 1 i 5 fiolek

800 mg/80 ml, 1 fiolka;

1000 mg/100 ml, 1 fiolka.

**Każda fiolka zawiera roztwór o stężeniu 10 mg/ml.**

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jeżeli lek stosuje się we wlewie, należy go rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Gęstość roztworu wynosi  $d_{20} = 1,0089$  g/ml.

Korki gumowe stosowane w opakowaniach produktu Leucovorin Ca Teva spełniają wymagania Farmakopei Europejskiej. Do pobierania produktu leczniczego z fiołki zaleca się stosowanie igły o średnicy 0,8 mm, igły o większej średnicy mogą uszkadzać korek.

Nie zużyta ilość roztworu powinna zostać zniszczona zgodnie z lokalnie obowiązującymi wymaganiami.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11175

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.04.2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**