SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elvorine 7,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8,1 mg calciumlevofolinaat overeenstemmend met 7,5 mg levofolinezuur.

Hulpstof met bekend effect:
Elvorine tabletten bevatten lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elvorine tabletten worden gebruikt :

- als rescuetherapie na een methotrexaatbehandeling in hoge doses; ze verminderen de toxiciteit van inhibitoren van het foliumzuurmetabolisme die inwerken op dihydrofolaatreductase.
- om de toxiciteit te verlagen en de effecten tegen te gaan van een ongewilde overdosering met foliumzuurantagonisten.
- voor de chemotherapeutische behandeling in eerste lijn van metastatische colorectale kanker, in combinatie met oraal tegafur en uracil (UFT).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elvorine in rescuebehandeling na toediening van methotrexaat
De aanbevolen levofolinezuurdosis steunt op een methotrexaatdosis van 12 g/m² intraveneus toegediend over 4 uur. De toediening van levofolinezuur als rescuebehandeling begint 24 uur na het starten van het methotrexaatinfuus, aan een dosis van 7,5 mg (ongeveer 5 mg/m²) elke 6 uur, voor een totaal van 10 toedieningen.
In geval van gastro-intestinale toxiciteit, misselijkheid of braken, dient het levofolinezuur parenteraal toegediend te worden.

De serumconcentraties van creatinine en methotrexaat dienen minstens 1 keer per dag bepaald te worden. Naast het toedienen van Elvorine zijn hydratatie (3 liter/dag) en alkalinisatie van de urine (pH ≥ 7) eveneens aangewezen tot de methotrexaatconcentratie lager is dan 0,05 µM.
Voedingsmiddelen, dranken en geneesmiddelen die de zuurgraad van urine kunnen verhogen dienen tijdens de behandeling vermeden te worden.

De Elvorine-dosis en de duur van de behandeling dienen aangepast te worden volgens de hierna vermelde richtlijnen.

RICHTLIJNEN VOOR DOSIS EN TOEDIENING VAN ELVORINE ALS ELECTIEF ANTIDOTUM VAN METHOTREXAAT

Klinische situatie	Laboratoriumresultaten	Elvorine tabletten: dosering en duur van de behandeling
Normale methotrexaateliminatie	Serummethotrexaatconcentratie ongeveer 10 µM 24 uur na toediening, 1 µM na 48 uur en minder dan 0,2 µM na 72 uur.	7,5 mg elke 6 uur gedurende 60 uur (= 10 doses). Start 24 uur na begin van de methotrexaatinfusie.
Vertraging van de late methotrexaateliminatie	Serummethotrexaatconcentratie boven 0,2 µM 72 uur na toediening en boven 0,05 µM na 96 uur.	7,5 mg elke 6 uur voortzetten tot de methotrexaatconcentratie lager is dan 0,05 µM.
Vertraging van de vroege methotrexaateliminatie en/of aanwijzingen voor acute nierinsufficiëntie	Serummethotrexaatconcentratie ≥ 50 µM 24 uur na toediening of ≥ 5 µM na 48 uur OF ≥ 100% toename van de serumcreatinineconcentratie 24 uur na methotrexaattoediening (bijv. een vermeerdering van 0,5 mg/dl tot 1 mg/dl of meer).	Toediening van levofolinezuur IV; zie de SPK van de injecteerbare vormen van Elvorine voor doseringen.

IV - intraveneuze toediening

Sommige patiënten kunnen een wijziging van de methotrexaateliminatie of nierfunctie vertonen na methotrexaattoediening. Deze afwijkingen kunnen belangrijk zijn, alhoewel minder ernstig dan deze vermeld in de tabel hierboven. Deze afwijkingen kunnen al dan niet gepaard gaan met klinische toxiciteit. Indien een significante klinische toxiciteit wordt waargenomen, dient de rescuetherapie met Elvorine met 24 uur verlengd te worden (totaal 14 doses over 84 uur).
Wanneer afwijkingen in de laboratoriumtesten of klinische toxiciteit worden waargenomen moet de mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen neemt die interfereren met methotrexaat (bijv. middel dat interfereert met de methotrexaateliminatie of zijn binding aan serumalbumine) steeds weer overwogen worden.
Een vertraagde methotrexaateliminatie kan veroorzaakt worden door accumulatie van vloeistof in een derde compartiment (bijv. ascites, pleurale uitstorting), nierinsufficiëntie, lage urinaire pH of onvoldoende hydratatie. In dergelijke omstandigheden kunnen hogere doses of een langere toediening van Elvorine aangewezen zijn.
Doses levofolinezuur hoger dan deze aangeraden voor oraal gebruik dienen intraveneus toegediend te worden.

Verminderde methotrexaateliminatie of ongewilde overdosering
Elvorine rescuetherapie moet bij een ongewilde overdosering zo snel mogelijk worden gestart en bij vertraagde eliminatie binnen de 24 uur na de methotrexaattoediening.
Een dosis van 5 mg/m² Elvorine dient elke 6 uur toegediend te worden tot de serummethotrexaatconcentratie minder dan 0,01 µM bedraagt.
Bij gastro-intestinale toxiciteit, misselijkheid of braken moet het levofolinezuur parenteraal worden toegediend.
De serumconcentraties van creatinine en methotrexaat moeten elke 24 uur worden bepaald. Als de serumcreatinine na 24 uur met 50% gestegen is of als de methotrexaatconcentratie na 24 uur hoger is dan 5 µM of na 48 uur hoger is dan 0,9 µM, is het aangewezen levofolinezuur parenteraal toe te dienen; zie de SPK van de injecteerbare vormen van Elvorine voor doseringen.
Daarnaast zijn hydratatie van de patiënt (3 l/dag) en alkalinisering van de urine door toediening van $NaHCO_3$ aangewezen. De natriumbicarbonaatdosis moet aangepast worden om de pH van de urine op 7,0 of meer te behouden.

Behandeling van metastatische colorectale kanker
Dit type behandeling dient toegediend te worden onder de supervisie van een arts ervaren in de chemotherapie. De recentelijk gepubliceerde literatuur dient regelmatig te worden geraadpleegd.
In de behandeling van metastatische colorectale kanker bij de volwassene is volgend therapeutisch schema doeltreffend gebleken :

45 mg/dag Elvorine oraal, gecombineerd met 300 mg/m²/dag tegafur en 672 mg/m²/dag uracil (UFT) oraal, in drie innamen (bij voorkeur om de 8 uur), gedurende 28 opeenvolgende dagen. Deze behandelingscyclus wordt na een periode van 7 dagen zonder behandeling herhaald.
Het wordt aanbevolen de Elvorine tabletten gelijktijdig met UFT in te nemen. De doses dienen ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijden ingenomen te worden.

Zie ook de Samenvatting van de Productkenmerken van UFT.
Indien de behandeling met UFT onderbroken wordt, moet de toediening van Elvorine eveneens gestaakt worden.

De combinatie calciumlevofolinaat/UFT werd grondig bestudeerd bij bejaarden. Bij deze patiënten dient de werking van nieren, lever en hart in het bijzonder gevolgd te worden.
De veiligheid en doeltreffendheid van de combinatie Elvorine/UFT werden niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening
Orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

– Overgevoeligheid voor calciumlevofolinaat of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
– Maagdarmstoornissen zoals braken, subileus en diarree. In dergelijke omstandigheden moet de dosis levofolinezuur absoluut parenteraal toegediend worden; een ander behandelingsschema dient gekozen te worden in geval van metastatische colorectale kanker.
– Pernicieuze anemie of anderen megaloblastaire anemie ten gevolge van een vitamine B_{12} deficiëntie.

Bij gebruik van calciumlevofolinaat in combinatie met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap of borstvoeding, zie rubriek 4.6 van de SKP van geneesmiddelen op basis van methotrexaat en 5-fluorouracil.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Gebruik van calciumlevofolinaat samen met methotrexaat of UFT mag uitsluitend gebeuren onder rechtstreeks toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica tegen kanker.

Behandeling met calciumlevofolinaat kan pernicieuze anemie en andere vormen van megaloblastaire anemie door vitamine B_{12}-tekort maskeren terwijl de neurologische letsels verder evolueren kunnen. Eerst moet de etiologische diagnose worden gesteld, alvorens een behandeling met foliumzuur in te stellen.

Tal van cytotoxische geneesmiddelen – rechtstreekse of onrechtstreekse remmers van de DNA-synthese – veroorzaken macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). Dergelijke macrocytosen mogen niet met foliumzuur behandeld worden.

Bij epilepsiepatiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden is er een risico op toegenomen frequentie van convulsies door lagere plasmaconcentraties van anti-epileptica. Klinische opvolging, met indien mogelijk regelmatige plasmaconcentratiecontroles en indien noodzakelijk dosisaanpassing van de anti-epileptica, is aanbevolen tijdens toediening van calciumlevofolinaat en na stopzetting van de behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Zeldzaam werden convulsieaanvallen en/of syncope gemeld bij kankerpatiënten die behandeld werden met Elvorine, doorgaans in combinatie met fluoropyrimidine en het vaakst bij patiënten met metastasen in het CZS of met andere voorbeschikkende factoren; er werd echter nooit een oorzakelijk verband vastgesteld.

Calciumlevofolinaat/methotrexaat
Accidentele overdosering met een folaatantagonist, zoals methotrexaat, moet als een medische urgentie behandeld worden. Hoe langer de tijd tussen de toediening van methotrexaat en deze van calciumlevofolinaat als rescuetherapie, des te minder doeltreffend bestrijdt calciumlevofolinaat de toxiciteit.

De simultane toediening van een foliumzuurantagonist en Elvorine wordt afgeraden omdat de werking van de foliumzuurantagonist volledig teniet gedaan kan worden. Het is noodzakelijk de serumconcentratie van methotrexaat te volgen om de optimale dosis en behandelingsduur met Elvorine te bepalen.

Hoge doses van calciumlevofolinaat kunnen de doeltreffendheid van intrathecaal toegediende methotrexaat verminderen.

Voor specifieke aanwijzingen voor toxiciteitreductie van methotrexaat, zie ook de SPK van methotrexaat.

Calciumlevofolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat, zoals nefrotoxiciteit ten gevolge van neerslag van methotrexaat en/of zijn metabolieten in de nieren. Patiënten met een vertraging van de vroege methotrexaateliminatie zijn gevoeliger voor omkeerbare nierinsufficiënte en alle andere toxiciteiten in verband met methotrexaat (zie de SPK van methotrexaat). Vooraf bestaande of door methotrexaat veroorzaakte nierinsufficiënte kan verband houden met een vertraagde uitscheiding van methotrexaat en het kan dan nodig zijn hogere doses of langere tijd calciumlevofolinaat toe te dienen.

Bij afwijkende labwaarden of klinische toxiciteit moet steeds rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de patiënt een andere behandeling krijgt die interageert met methotrexaat (bijvoorbeeld een geneesmiddel dat de uitscheiding van methotrexaat beïnvloedt of dat zich aan serumalbumine bindt).

Te hoge doses calciumlevofolinaat moeten vermeden worden omdat dit de antitumorale werking van methotrexaat kan verzwakken, in het bijzonder bij tumoren van het CZS, waar calciumlevofolinaat zich na herhaalde toedieningen opstapelt.

Resistentie voor methotrexaat ten gevolge van een verminderd membraantransport brengt ook resistentie voor reddingsfoliumzuur mee omdat deze geneesmiddelen van hetzelfde transportsysteem gebruik maken.

Calciumlevofolinaat/UFT
Calciumlevofolinaat kan het toxiciteitrisico door 5-fluorouracil versterken als deze beide stoffen gelijktijdig worden toegediend, in het bijzonder bij bejaarde en verzwakte patiënten.
De combinatie Elvorine/UFT moet voorzichtig toegepast worden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, ernstige hartstoornissen, of in geval van tekenen of symptomen van intestinale occlusie. De vaakst voorkomende uitingen zijn leukopenie, mucitis, stomatitis en/of diarree, die dosisbeperkend kunnen zijn.
Tijdens en na de chemotherapie moeten de klinische, biochemische en hematologische effecten regelmatig gecontroleerd worden. Het ontstaan van elke vorm van toxiciteit (hematologische of niet-hematologische) moet leiden tot een aanpassing van de dosis UFT (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van UFT).
Combinatiebehandeling met 5-fluorouracil/calciumlevofolinaat mag noch opgestart, noch aangehouden worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, en dit totdat deze symptomen volledig verdwenen zijn.
Omdat diarree een teken van gastro-intestinale toxiciteit kan zijn, moet bijzonder toezicht worden uitgeoefend op patiënten met diarree, totdat deze symptomen volledig verdwenen zijn, omdat zich een snelle klinische verslechtering met fatale afloop kan voordoen. Patiënten met ernstige diarree als gevolg van de behandeling moeten van nabij gevolgd worden en een hydro-elektrisch supplement krijgen om complicaties van een dehydratatie te voorkomen. Indien diarree en/of stomatitis optreedt, is het aanbevolen de dosis 5-FU te verminderen totdat deze symptomen volledig verdwenen zijn.

Bejaarden en door ziekte verzwakte patiënten zijn bijzonder voorbeschikt voor deze toxiciteit. Bijgevolg moeten bijzondere voorzorgen genomen worden als deze patiënten behandeld worden.

Bij bejaarde patiënten en patiënten die inleidende radiotherapie kregen, is het aanbevolen de behandeling met lagere doses 5-fluorouracil aan te vatten.

De calciëmie moet opgevolgd worden bij patiënten die een combinatiebehandeling krijgen met 5-fluorouracil/calciumlevofolinaat en bij lage waarden moet een calciumsupplement voorzien worden.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elvorine tabletten bevatten lactose (333,64 mg per tablet). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calciumlevofolinaat kan het effect van anti-epileptica (fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimiden) verminderen en kan de frequentie van convulsies verhogen (daling van de plasmaconcentraties van enzyminducerende anticonvulsiva kan waargenomen worden door toegenomen levermetabolisatie, waarbij folaten een van de co-factoren zijn) (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Hoge doses levofolinezuur kunnen de doeltreffendheid van intrathecaal toegediende methotrexaat verminderen.

Calciumlevofolinaat kan de toxische effecten van 5-fluorouracil versterken (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Als calciumlevofolinaat samen met een foliumzuurantagonist (bijvoorbeeld pyrimethamine) gegeven wordt, kan de doeltreffendheid van de foliumzuurantagonist verminderd of volledig geneutraliseerd worden.

Gelijktijdige toediening van chlooramfenicol en foliumzuur bij patiënten met een folaattekort kan antagonisme van de hematopoëtische respons op foliumzuur veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen degelijk goed gecontroleerde klinische studies bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven uitgevoerd. Elvorine mag enkel aan zwangere vrouwen worden toegediend indien dit noodzakelijk is.

Uit dieronderzoek met dl-calciumfolinaat is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Calciumlevofolinaat kan in de moedermelk uitgescheiden worden en mag enkel worden toegediend als de voordelen van het geneesmiddel voor de moeder groter zijn dan de risico's voor de foetus. Calciumlevofolinaat mag tijdens de borstvoeding gebruikt worden indien noodzakelijk volgens de therapeutische indicaties.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met calciumlevofolinaat bij dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Elvorine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën:

Zeer vaak : ≥1/10
Vaak : ≥1/100, <1/10
Soms : ≥1/1000, <1/100
Zelden : ≥1/10 000, <1/1000
Zeer zelden : <1/10 000
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Calciumlevofolinaat
Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: overgevoeligheid.
Zeer zelden: anafylactoïde/anafylactische reacties (met inbegrip van shock).

Zenuwstelselaandoeningen
Zelden: slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses. Convulsies en/of syncope.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Niet bekend: urticaria.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Niet bekend: pyrexie.

Er werden soms fatale gevallen van Stevens-Johnson Syndroom (SJS) en van Toxische Epidermale Necrolyse (TEN) gemeld bij patiënten die calciumlevofolinaat kregen in combinatie met andere producten die verband houden met deze ziekten. Het kan niet worden uitgesloten dat calciumlevofolinaat een rol speelt in deze gevallen van SJS/TEN.

Calciumlevofolinaat/methotrexaat
Volgende bijwerkingen werden waargenomen bij toediening van Elvorine als rescuetherapie na methotrexaatbehandeling:

Maagdarmstelselaandoeningen
Niet bekend: braken, stomatitis, misselijkheid.
Soms: diarree, dyspepsie, gastritis, smaakveranderingen.

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: wijzigingen in de nierfunctie.

Zenuwstelselaandoeningen
Soms: verwardheid, neuropathie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: dermatitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: bij 20% van de gevallen werd een telling van witte bloedcellen lager dan 2.500/µl waargenomen en bij 7% was de telling van bloedplaatjes beneden 100.000/µl.

Laboratoriumtesten: levofolinezuur voorkomt geen afwijkende laboratoriumtesten ten gevolge van een behandeling met methotrexaat in hoge doses, zoals een verhoging van serumtransaminasen, bilirubine en creatinine.

Combinatietherapie met UFT
Doorgaans hangt het veiligheidsprofiel af van het gebruikte toedieningschema voor 5-fluorouracil omwille van de toegenomen toxiciteit door 5-fluorouracil.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer vaak: leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie.

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: nausea, braken, diarree en buikpijn.
Er waren gevallen van overlijden ten gevolge van gastro-intestinale toxiciteit (vooral mucitis en diarree) en myelosuppressie. Er kan zich een snelle klinische achteruitgang met fatale afloop voordoen bij patiënten met diarree.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Niet bekend: asthenie.

Lever- en galaandoeningen
Niet bekend: hyperammoniëmie.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Niet bekend: syndroom van palmoplantaire erythrodysesthesie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Niet bekend: slijmvliesontsteking en cheilitis.

Laboratoriumtesten: afwijkingen in de laboratoriumtesten kunnen voorkomen, meer bepaald in het bloedbeeld (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie) en in de lever- en galfunctietesten (stoornissen in de alkalische fosfatasen, serumtransaminasen en totale bilirubine).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Er werden geen restletsels gemeld bij patiënten die een aanzienlijk hogere dan de aanbevolen dosis calciumlevofolinaat hadden gekregen. Te hoge doses calciumlevofolinaat kunnen echter de chemotherapeutische werking van foliumzuurantagonisten teniet doen.

Bij overdosering met de combinatie 5-fluorouracil/calciumlevofolinaat dienen de instructies voor overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : ontgiftend middel voor antineoplastische behandeling; ATC code : V03AF04.

Elvorine bevat levofolinezuur onder de vorm van een calciumzout.

Levofolinezuur is het farmacologisch actief isomeer van 5-formyltetrahydrofoliumzuur. Levofolinezuur vereist geen reductie door het enzym dihydrofolaatreductase om deel te nemen aan de reacties waarbij folaten als bron van koolstofstenen gebruikt worden. Gereduceerde folaten zijn essentieel voor de synthese van purines en thymidine, nodig voor de synthese van RNA en van DNA.

Rescuetherapie
Deze actieve vorm is de enige vorm aangewezen als rescuetherapie voor methotrexaat en voor de behandeling van een overdosering met foliumzuurantagonisten. Deze antagonisten blokkeren de omzetting van foliumzuur in folinezuur door het remmen van het dehydrofolaatreductase.

Metastatische colorectale kanker
De doeltreffendheid van de combinatie levocalciumfolinaat/UFT in geval van metastatische colorectale kanker werd vastgesteld in het kader van 2 gerandomiseerde en vergelijkende fase III studies. De vergelijking werd uitgevoerd met het Mayo-schema (IV 5-FU [425 mg/m²/dag] en levocalciumfolinaat [20 mg/m²/dag]). De behandeling werd om de 4 weken (studie 011) of om de 5 weken (studie 012) gedurende 5 dagen toegediend.
In studie 011 (n=816) was er geen statistisch significant verschil tussen beide studie-armen wat betreft de overlevingsparameters (primair eindpunt). De evaluatie van de klinische parameters (secundair eindpunt) werd in deze studie bemoeilijkt door het verschil in duur van de cycli in beide studie-armen.
In studie 012 (n=380) was er geen statistisch significant verschil in de overlevingsparameters (primair eindpunt) en de progressietijd, noch in de klinische parameters (secundair eindpunt) en de overleving tussen beide studie-armen.
Zie ook de Samenvatting van de Productkenmerken van UFT.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absolute biologische beschikbaarheid van levofolinezuur, 15 mg, is niet verschillend van een equivalente dosis (30 mg) folinezuur als racemisch mengsel (74,3% versus 65,4%).
Orale toediening van doses hoger dan 15 mg wordt niet aanbevolen, want de gastro-intestinale absorptie van calciumlevofolinaat is verzadigbaar. Vanaf een dosis van 22,5 mg vermindert de absorptiegraad van ongeveer 75% naar 36,7% bij een dosis van 30 mg. Dit is in overeenstemming met de bekende verzadigbare absorptie van folaten.
Na orale inname wordt de maximale concentratie in het bloed bereikt na 2,9 uur.
De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van l-5-methyltetrahydrofoliumzuur bedraagt 6,2 uur na orale inname.

Biotransformatie
In vivo wordt levofolinezuur omgezet naar l-5-methyltetrahydrofoliumzuur (l-5-methyl-THF), de voornaamste vorm van actief gereduceerd folaat in de bloedsomloop. Levofolinezuur en l-5-methylTHF worden intracellulair gepolyglutamineerd door het enzym folylpolyglutamaatsynthetase. Folylpolyglutamaten nemen actief deel aan de biochemische processen die gereduceerde folaten vereisen.

Het belangrijkste metabole product van folinezuur is 5-methyl-THF, dat hoofdzakelijk in de lever en het darmslijmvlies wordt geproduceerd.

De maximale concentraties van 5-methyl-THF worden respectievelijk 0,9 en 2,9 uur na intraveneuze en orale toediening waargenomen.

Eliminatie
Levofolinezuur en l-5-methylTHF worden via de nieren uitgescheiden.

De eliminatiehalfwaardetijd is 32 à 35 minuten voor de actieve L-vorm (calciumlevofolinaat) na toediening van calciumfolinaat. De totale terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet is ongeveer 6 uur (na intraveneuze en intramusculaire toediening).

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar genotoxiciteit, carcinogeniteit en vruchtbaarheid uitgevoerd met calciumlevofolinaat.

Er zijn onderzoeken naar embryo-foetale reproductietoxiciteit uitgevoerd bij ratten en konijnen met dl-calciumfolinaat. Ratten kregen een dosis tot 1800 mg/m^2 en konijnen kregen een dosis tot 3300 mg/m^2. Er werd geen embryo-foetale toxiciteit waargenomen bij konijnen. Bij de maximale dosis bij ratten was er een lichte toename van vroege embryonale resorpties en geen andere nadelige effecten op de embryo-foetale ontwikkeling. Er werden geen resorpties waargenomen in dosisgroepen tot 600 mg/m^2. Dl-calciumfolinaat bevat equimolaire hoeveelheden van elk enantiomeer, deze onderzoeken wijzen bijgevolg op aanvaardbare marges voor calciumlevofolinaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Elvorine niet gebruiken na de vervaldatum vermeld op de verpakking. De eerste twee cijfers duiden de maand, de laatste cijfers duiden het jaar aan van de vervaldatum. De vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en beschermd tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 10, 50, 90 of 170 tabletten in blisterverpakking, 50 tabletten eenheidsdoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer NV/SA,
Pleinlaan 17,
1050 Brussel, België.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE162723

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 1993.
Datum van laatste hernieuwing: 18 april 2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023
23F28
1