

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEUCOVORIN Ca TEVA, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

LEUCOVORIN Ca TEVA, 25 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

LEUCOVORIN Ca TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, zawiera w jednej fiołce 12,70 mg pięciowodnego folinianu wapnia (*Calcii folinas pentahydricus*), co odpowiada 10 mg kwasu folinowego.

LEUCOVORIN Ca TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, zawiera w jednej fiołce 31,80 mg pięciowodnego folinianu wapnia (*Calcii folinas pentahydricus*), co odpowiada 25 mg kwasu folinowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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-fluorouracyłem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.

4.2. Dawkowanie i 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 folinianu wapnia większe niż 50 mg należy podawać pozajelitowo.

LEUCOVORIN Ca TEVA podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, dożylnym lub we wlewie dożylnym (po uprzednim rozpuszczeniu proszku w 1 ml wody do wstrzykiwań (dla dawki 10 mg) lub w 2,5 ml wody do wstrzykiwań (dla dawki 25 mg)). Jeżeli lek stosuje się w infuzji dożylnej należy go rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Produktu nie należy podawać dokanałowo.

Leczenie ochronne podczas stosowania metotreksatu

Podawanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m² pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach od 100 mg/m² pc. do 500 mg/m² 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 wywołanych 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 ($6\text{--}12\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$) 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.

W celu szybszego wydalenia metotreksatu, oprócz podawania folinianu wapnia zaleca się nawodnienie pacjenta i alkalizację moczu.

Stężenie resztkowe metotreksatu w surowicy krwi należy określić po 48 godzinach od rozpoczęcia wlewu. Jeżeli stężenie jest większe niż $0,5\text{ mikromola/l}$, 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 $0,05\text{ mikromola/l}$
$\geq 0,5\text{ mikromola/l}$	$15\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$
$\geq 1,0\text{ mikromola/l}$	$100\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$
$\geq 2,0\text{ mikromola/l}$	$200\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$

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 $20\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo od $200\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ do $500\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ w 2-godzinym wlewie + 5-fluorouracyl w dawce $500\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

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

Schemat dwumiesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce $200\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ w 2-godzinnej infuzji dożylnej, następnie $400\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i $600\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ 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 $20\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ w ciągu 5 do 10 minut, co 6 godzin do całkowitej dawki dobowej wynoszącej $80\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$, albo doustnie cztery dawki po $20\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ 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 $90\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ zastosowanych bez jednoczesnego zastosowania folinianu wapnia): po zakończeniu podawania trymetreksatu należy podać folinian wapnia w dawce $40\text{ mg/m}^2\text{ pc.}$ 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.

4.3. Przeciwwskazania

nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu;
niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂, gdyż podanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA może maskować zaburzenia hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu LEUCOVORIN Ca TEVA nie należy podawać dokanałowo.

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.

Leczenie folinianem wapnia może maskować objawy niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości, wywołanych niedoborem witaminy B₁₂.

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.

LEUCOVORIN Ca TEVA/Metotreksat

Należy unikać podawania zbyt dużych dawek leku LEUCOVORIN Ca TEVA, ponieważ mogą one zaburzać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, zwłaszcza w przypadku guzów OUN, 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.

Pacjenci z istniejącą wcześniej lub wywołaną metotreksatem niewydolnością nerek, która potencjalnie związana jest z opóźnionym wydalaniem tego cytostatyku, mogą wymagać podania większych dawek lub dłuższego stosowania folinianu wapnia.

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, dawka 5-fluorouracylu musiała być częściej zmniejszana niż wtedy, gdy cytostatyk stosowany był w monoterapii.

Objawy toksyczne obserwowane u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem z folinianem wapnia są podobne do obserwowanych podczas monoterapii 5-FU. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują jednak częściej, mają cięższy przebieg, a nawet mogą stanowić zagrożenie życia. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych po zastosowaniu 5-fluorouracylu z folinianem wapnia należy rozważyć zakończenie leczenia.

Zaleca się kontrolę stężenia wapnia u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem w skojarzeniu z folinianem wapnia i suplementację wapnia w przypadku zmniejszonego jego stężenia. Nie należy mieszać roztworów folinianu wapnia i 5-fluorouracylu w tej samej iniekcji dożylniej lub infuzji.

4.5. Interakcje z innymi lekami 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). Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa jego skuteczność, ale również działania toksyczne.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Nie prowadzono formalnie uznanych badań wpływu folinianu wapnia na rozrodczość u zwierząt. Nie prowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet, dlatego LEUCOVORIN Ca TEVA można stosować w okresie ciąży jedynie po dokładnym rozważeniu korzyści dla matki i ewentualnego ryzyka dla płodu.

Laktacja

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 urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma danych potwierdzających wpływ produktu LEUCOVORIN Ca TEVA na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Po podaniu produktu LEUCOVORIN Ca TEVA mogą wystąpić:

Zaburzenia ze strony układu immunologicznego

Bardzo rzadko (<0,01%): reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i pokrzywka.

Zaburzenia ze strony OUN

Rzadko (0,01 do 0,1%): bezsenność, pobudzenie i depresja po stosowaniu dużych dawek leku.

Zaburzenia neurologiczne

Rzadko (0,01 do 0,1%): zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko (0,01 do 0,1%): zaburzenia żołądkowo-jelitowe po stosowaniu dużych dawek.

Reakcje ogólne i miejscowe

Niezbyt często (0,1 do 1%): gorączka po podaniu produktu we wstrzyknięciu.

Działania niepożądane występujące po podaniu 5-fluorouracylu, zależne od zastosowanego schematu leczenia, które mogą ulec nasileniu po podaniu produktu LEUCOVORIN Ca TEVA:

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często (>10%): nudności, wymioty.

Reakcje ogólne i miejscowe

Bardzo często (>10%): stany zapalne śluzówek (o dużym nasileniu).

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

4.9. Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania produktu LEUCOVORIN Ca TEVA.
Powikłania spowodowane stosowaniem leku z 5-fluorouracylem leczy się objawowo lub należy przerwać leczenie.

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 wpływ 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.

Metabolizm

Folinian wapnia jest racematem, którego aktywną postacią jest forma L (L-5-formylo-tetrahydrofolian, 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.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji nie jest znana.

Maksymalne stężenie substancji macierzystej (kwas D/L-5-formylo-czterohydrofoliowy, 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 ± 112 mg/min/l. Stężenie nieaktywnego izomeru D było większe niż stężenie L-5-formylo-tetrahydrofolianu.

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).

Wydalanie

80-90% leku wydalone jest w moczu (nieaktywne metabolity 5- i 10- formylo-tetrahydrofoliany), a 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, sodu wodorotlenek (do pH 7,5)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

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

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

Donoszono o niezgodności farmaceutycznej wstępującej między iniekcyjnymi postaciami folinianu wapnia i fluorouracylu, foscarnetu i metotreksatu.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu. Chronić od światła.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy roztwór produktu leczniczego zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C, należy go chronić od światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się użycie produktu 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

Fiolki ze szkła bezbarwnego, zamknięte korkiem gumowym i kapslem aluminiowym.

1 fiołka lub 10 fiołek w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Zawartość fiołki LEUCOVORIN Ca TEVA, 10 mg, należy rozpuścić poprzez dodanie 1 ml wody do wstrzykiwań.

Zawartość fiołki LEUCOVORIN Ca TEVA, 25 mg, należy rozpuścić poprzez dodanie 2,5 ml wody do wstrzykiwań.

Otrzymane roztwory zawierają 10 mg kwasu folinowego i 8 mg chlorku sodu w 1 ml.

W celu uzyskania wymaganej dawki kwasu folinowego, roztwory produktów LEUCOVORIN Ca TEVA, 10 mg oraz LEUCOVORIN Ca TEVA, 25 mg, przygotowane zgodnie z powyższą instrukcją, można mieszać, gdyż obydwa roztwory mają jednakowe stężenia.

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

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEUCOVORIN Ca TEVA, 10 mg: R/1234
LEUCOVORIN Ca TEVA, 25 mg: R/1235

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

LEUCOVORIN Ca TEVA, 10 mg: 26.01.1988 / 29.04.1999 / 08.07.2004 / 12.05.2005 / 13.01.2010
LEUCOVORIN Ca TEVA, 25 mg: 02.03.1992 / 29.04.1999 / 29.06.2004 / 12.05.2005 / 13.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.05.2010 r.