



**ELVORINE 50 mg/5 ml, solution injectable, B/1flacon**  
**ELVORINE 175 mg/17,5 ml, solution injectable, B/1flacon**

**Date : 01/06/2016, V0.00**

**Pays de ref : France**

**Tunisie**

**Mention Légale Longue**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ELVORINE 50 mg/5 ml, solution injectable**

**ELVORINE 175 mg/17,5 ml, solution injectable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévofolinate de calcium

**ELVORINE 50 mg/5 ml, solution injectable**

Quantité correspondant à acide L-folinique .....50,00 mg

Pour un flacon.

**ELVORINE 175 mg/17,5 ml, solution injectable**

Quantité correspondant à acide L-folinique .....175,00 mg

Pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Le lévofolinate de calcium est indiqué :

- en association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique.
- pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrèxate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant. En thérapie cytotoxique cette thérapie est appelé « sauvetage folinique ».

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Pour administration intraveineuse et intramusculaire **uniquement**.

En cas d'administration intraveineuse, pas plus de 80 mg de lévofolinate de calcium par minute ne doivent être injectés, en raison de la quantité de calcium contenue dans la solution.

Pour les perfusions intraveineuses le lévofolinate de calcium peut être dilué avant utilisation dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %. Voir aussi rubriques 6.3 et 6.6.

#### **En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique:**

L'administration de lévofolinate de calcium doit être faite avant celle du 5-fluorouracile et par voie veineuse exclusivement.

Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale.

**Les schémas thérapeutiques suivants ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastasé et sont donnés comme exemples.** Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant.

**Schéma bi- mensuel** : lévofolinate de calcium à 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures, suivi d'une injection en bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m<sup>2</sup> et d'une perfusion de 5-fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>) de 22 heures, sur 2 jours consécutifs, toutes les 2 semaines aux jours 1 et 2.

**Schéma hebdomadaire** : lévofolinate de calcium à 10 mg/m<sup>2</sup> par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures plus 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par injection intraveineuse en bolus, au milieu ou à la fin de la perfusion de lévofolinate de calcium.

**Schéma mensuel** : lévofolinate de calcium à 10 mg/m<sup>2</sup> par injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures suivi immédiatement par une injection intraveineuse en bolus de 425 ou 370 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

Pour le traitement associé avec le 5-fluorouracile, des modifications de la posologie du 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la condition du patient, de la réponse clinique et de la dose limite de toxicité comme mentionné dans l'information produit du 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du lévofolinate de calcium n'est pas requise.

Le nombre de cycles répétés à administrer sera déterminé par le clinicien.

**Prévention de la toxicité du méthotrexate (sauvetage folinique) :**

Puisque le schéma posologique du sauvetage folinique dépend fortement de la posologie et de la méthode d'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte, le protocole du méthotrexate guidera le schéma posologique du sauvetage folinique. Par conséquent, pour la posologie et la méthode d'administration du lévofolinate de calcium, il est préférable de se reporter au protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte.

Les lignes directrices suivantes peuvent servir d'exemple de schémas utilisés chez les adultes, les personnes âgées et les enfants :

Le sauvetage folinique doit être réalisé par voie parentérale chez les patients ayant des syndromes de malabsorption ou d'autres désordres gastro-intestinaux quand l'absorption entérale n'est pas assurée. Des doses supérieures à 12,5-25 mg doivent être administrées par voie parentérale car l'absorption entérale en lévofolinate de calcium est saturable.

Le sauvetage folinique est nécessaire quand le méthotrexate est administré à des doses excédant 500mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 mg à 500 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement du sauvetage folinique dépendent principalement du type et du dosage de la thérapie au méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité, et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose de lévofolinate de calcium est de 7,5 mg (3-6 mg/m<sup>2</sup>) à donner entre 12-24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose est donnée toutes les 6 heures pendant une période de 72 heures. Après l'administration de plusieurs doses par voie parentérale, le traitement peut être réorienté vers l'utilisation de la forme orale.

En plus de l'administration de lévofolinate de calcium, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide en méthotrexate (maintien d'un débit urinaire élevé et alcalinisation des urines) font partie intégrante du traitement du sauvetage folinique. La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré quarante huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en lévofolinate de calcium doivent être adaptées selon le tableau suivant:

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration du méthotrexate	Lévofolinate de calcium additionnel à administrer toutes les 6 heures durant 48 heures ou jusqu'à des niveaux de méthotrexate inférieurs à 0,05 µmol/l :
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/ m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/ m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/ m <sup>2</sup>

### **Antidote des antagonistes de l'acide folique, trimétrexate, triméthoprimine et pyriméthamine :**

- Toxicité du triméthoprimine:
  - après arrêt du triméthoprimine, administration de 1,5 à 5 mg par jour de lévofolinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.
- Toxicité de la pyriméthamine :
  - dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 2,5 à 25 mg/j de lévofolinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques.
- Toxicité du trimétrexate :
  - Prévention : le lévofolinate de calcium doit être administré quotidiennement lors du traitement par le trimétrexate et pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate.

Le lévofolinate de calcium peut être administré soit par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 40 mg/m<sup>2</sup>. Les doses journalières de lévofolinate de calcium doivent être ajustées selon la toxicité hématologique du trimétrexate.

- Surdosage (survenue possible lors de l'administration de doses de trimétrexate supérieures à 90 mg/m<sup>2</sup> sans administration concomitante de lévofolinate de calcium) : après arrêt du trimétrexate, administration de 20 mg/m<sup>2</sup> de lévofolinate de calcium par injection intraveineuse toutes les 6 heures pendant 3 jours.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au lévofolinate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à un déficit en vitamine B<sub>12</sub>.

Lors de l'utilisation du lévofolinate de calcium en association avec le 5-fluorouracile ou le méthotrexate pendant la grossesse ou l'allaitement, se référer à la rubrique 4.6 du Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant du méthotrexate et du 5-fluorouracile.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique, le lévofolinate de calcium doit être administré avant le 5-fluorouracile, et par voie intraveineuse exclusivement.

Dans les autres utilisations, le lévofolinate de calcium doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse et ne doit pas être administré par voie intrathécale. **Des cas de décès ont été rapportés après administration par voie intrathécale d'acide folinique à la suite d'un surdosage intrathécal de méthotrexate.**

#### **Général**

L'utilisation de lévofolinate de calcium avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracile doit être réalisée uniquement sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie anti-cancéreuse.

Le traitement par le lévofolinate de calcium peut masquer une anémie pernicieuse et d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Beaucoup de médicaments cytotoxiques-inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN-conduisent à des macrocytoses (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). De telles macrocytoses ne doivent pas être traitées par l'acide folinique.

Chez les patients épileptiques traités par phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la fosphénytoïne, et des succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des convulsions en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de l'anti-épileptique.

Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et si nécessaire une adaptation de la dose de l'anti-épileptique, est recommandé pendant l'administration de lévofolinate de calcium et après l'arrêt du traitement (voir aussi rubrique 4.5).

### **Lévofolinate de calcium /5-fluorouracile**

Le lévofolinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes.

Quand le lévofolinate de calcium et le 5-fluorouracile sont utilisés en association, la dose de 5-fluorouracile doit être réduite d'avantage en cas de toxicité, que lorsque le 5-fluorouracile est utilisé seul.

Un traitement associant 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelque soit la sévérité, et ce jusqu'à disparition complète de tous ces symptômes.

La diarrhée pouvant être un signe de toxicité gastro-intestinale, les patients qui présentent une diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à disparition complète des symptômes, car une détérioration clinique rapide conduisant à une issue fatale peut se produire. Si des diarrhées et/ou des stomatites surviennent, il est conseillé de réduire les doses de 5-FU jusqu'à disparition complète de ces symptômes. Sont spécialement prédisposées à ces toxicités, les personnes âgées et les patients avec une capacité physique réduite par leur maladie. Par conséquent, des précautions particulières devront être prises lorsque ces patients seront traités.

Chez les patients âgés et les patients qui ont reçu une radiothérapie préliminaire, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses réduites de 5-fluorouracile.

Le lévofolinate de calcium ne doit pas être mélangé avec du 5-fluorouracile dans la même injection ou perfusion IV.

Les taux de calcium doivent être suivis chez les patients recevant un traitement associant 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium et un apport complémentaire en calcium doit être fourni si ces taux sont bas.

### **Lévofolinate de calcium/méthotrexate**

Ce médicament étant un antagoniste du méthotrexate, il ne doit pas être administré en même temps, sauf dans le cas de protocoles particuliers.

Pour les détails spécifiques de réduction de la toxicité du méthotrexate, se référer au RCP du méthotrexate.

Le lévofolinate de calcium n'a pas d'effet sur les toxicités non hématologiques du méthotrexate telles que la néphrotoxicité résultant de la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites au niveau des reins. Les patients qui présentent un ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les toxicités associées au méthotrexate (se reporter au RCP du méthotrexate). La présence d'une insuffisance rénale préexistante ou induite par le méthotrexate est potentiellement associée à un retard d'excrétion du méthotrexate et peut augmenter le besoin de plus fortes doses ou d'une utilisation prolongée de lévofolinate de calcium.

Des doses excessives de lévofolinate de calcium doivent être évitées puisque cela peut atténuer l'activité anti-tumorale du méthotrexate, spécialement dans le cas de tumeurs du SNC où le lévofolinate de calcium s'accumule après des administrations répétées.

La résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique aussi une résistance au *sauvetage folinique* puisque ces deux médicaments partagent le même système de transport.

Un surdosage accidentel avec un antagoniste des folates, tel que le méthotrexate, doit être traité comme une urgence médicale. Plus l'intervalle de temps séparant l'administration du méthotrexate de celle du lévofolinate de calcium augmente, plus l'efficacité du lévofolinate de calcium à contrecarrer la toxicité diminue.

La possibilité que le patient prenne un autre traitement pouvant interagir avec le méthotrexate (par exemple, tout médicament pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate ou pouvant se lier à l'albumine sérique) doit toujours être prise en compte lorsque des anomalies des tests de laboratoire ou des toxicités cliniques sont observées.

**ELVORINE 50 mg/5 ml, solution injectable** contient du sodium. Ce médicament contient 15,14 mg de sodium par flacon. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».

**ELVORINE 175 mg/17,5 ml, solution injectable** contient du sodium. Ce médicament contient 52,91 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Quand le lévofolinate de calcium est donné en association avec un antagoniste de l'acide folique (par exemple le cotrimoxazole, la pyriméthamine) l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.

##### **Association faisant l'objet de précautions d'emploi**

###### **+ Phénobarbital (et, par extrapolation, primidone)**

Diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital, par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie du phénobarbital pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

###### **+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)**

Diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne, par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Adaptation éventuelle de la posologie de la phénytoïne pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

Le lévofolinate de calcium peut diminuer l'effet des substances anti-épileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) et succinimides, et peut augmenter la fréquence des convulsions (une diminution des taux plasmatiques des médicaments anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs) (voir aussi rubriques 4.4 et 4.8).

##### **Association à prendre en compte**

###### **+ Fluoro-uracile (et, par extrapolation, tegafur et capécitabine)**

Potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du fluoro-uracile (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8.).

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

En clinique, les données, provenant d'études bien conduites, menées chez la femme enceinte ou allaitante sont insuffisantes. Chez l'animal, avec le lévofolinate de calcium, les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas été menées. Rien n'indique que l'acide folique induit des effets nocifs lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Pendant la grossesse, le méthotrexate ne doit être administré qu'en cas d'indications strictes, pour lesquelles les bénéfices du médicament pour la mère doivent être évalués vis-à-vis du danger potentiel pour le fœtus. Si un traitement par le méthotrexate ou un autre antagoniste des folates est initié malgré la grossesse ou l'allaitement, il n'existe pas de limitation à l'utilisation du lévofolinate de calcium pour diminuer leur toxicité ou contrecarrer leurs effets.

L'utilisation du 5-fluorouracile est généralement contre-indiquée pendant la grossesse et est contre-indiqué pendant l'allaitement; ceci s'applique aussi à l'utilisation combinée du lévofolinate de calcium et du 5-fluorouracile.

Veillez aussi vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit pour les médicaments contenant du méthotrexate, d'autres antagonistes des folates et du 5-fluorouracile.

## Allaitement

Le passage du lévofolinate de calcium dans le lait maternel n'a pas été évalué. Le lévofolinate de calcium peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire en fonction des indications thérapeutiques.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il n'a pas été mis en évidence que le lévofolinate de calcium ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### Affections du système immunitaire

Très rare (<0,01 %) : réactions allergiques incluant réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et urticaire.

### Affections psychiatriques

Rare (0,01-0,1 %) : insomnies, agitation et dépression après de fortes doses.

### Affections gastro-intestinales

Rare (0,01-0,1 %) : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

### Troubles neurologiques

Rare (0,01-0,1 %) : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques (voir aussi rubrique 4.5).

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent (0,1-1 %) : de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium.

### **Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile :**

Généralement, le profil de sécurité dépend du schéma d'administration de 5-fluorouracile utilisé en raison de l'augmentation des toxicités induites par le 5-fluorouracile :

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hyperammoniémie.

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent (>10 %) : insuffisance médullaire incluant des cas fatals.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent (>10 %) : inflammation des muqueuses incluant stomatites et chéilites. Des décès se sont produits à la suite d'inflammation des muqueuses.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent (1-10 %) : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

### **Schéma mensuel :**

#### Affections gastro-intestinales

Très fréquent (>10 %) : vomissements et nausées.

Pas d'augmentation des autres toxicités induites par le 5-fluorouracile (exemple neurotoxicité).

### **Schéma hebdomadaire :**

#### Affections gastro-intestinales

Très fréquent (>10 %) : diarrhées avec un haut grade de toxicité, et déshydratations, pouvant conduire à une hospitalisation, voire même au décès.



### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

## **4.9. Surdosage**

Il n'a pas été rapporté de séquelle chez les patients ayant reçu une dose de lévofolinate de calcium significativement plus élevée que la dose recommandée. Cependant, des quantités excessives de lévofolinate de calcium peuvent annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.

Lorsqu'un surdosage de l'association 5-fluorouracile / lévofolinate de calcium se produit, les instructions en cas de surdosage en 5-fluorouracile doivent être suivies.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **MEDICAMENTS DETOXIFIANTS DANS UN TRAITEMENT CYTOSTATIQUE,**

**Code ATC : V03AF04.**

L'acide folinique, dérivé de l'acide L-glutamique, est un mélange racémique de dérivés dextrogyre et lévogyre.

ELVORINE contient du lévofolinate de calcium qui est la forme lévogyre (L), forme active du racémique DL-acide folinique. Une dose d'isomère L correspond à la moitié de la dose du composé racémique DL.

L'efficacité et les effets indésirables de l'isomère L sont identiques à ceux du composé racémique.

Le lévofolinate de calcium est fréquemment utilisé pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes des folates, tels que le méthotrexate. Le lévofolinate de calcium et les antagonistes des folates partagent le même vecteur de transport membranaire et entrent en compétition pour le transport à l'intérieur des cellules, en stimulant l'efflux des antagonistes des folates. Il protège aussi les cellules des effets des antagonistes des folates par restauration du pool réduit en folates. Le lévofolinate de calcium sert de source pré-réduite de H4- folate; il peut par conséquent éviter le blocage des antagonistes des folates et être une source pour les diverses formes de coenzymes de l'acide folique.

Le lévofolinate de calcium est aussi fréquemment utilisé dans la modulation biochimique de la fluoropyridine (5-FU) pour augmenter son activité cytotoxique. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthase (TS), une enzyme clef impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine, et le lévofolinate de calcium favorise l'inhibition de la TS en augmentant le pool de folate intracellulaire, stabilisant ainsi le complexe 5FU-TS et augmentant l'activité.

Enfin, le lévofolinate de calcium en intraveineux peut être administré pour la prévention et le traitement d'un déficit en folates quand celui-ci ne peut être évité ou corrigé par l'administration d'acide folique par voie orale. Cela peut être le cas lors d'une nutrition parentérale totale et dans le cas de troubles sévères de malabsorption. Il est aussi indiqué pour le traitement des anémies mégalo-blastiques dues à une déficience en acide folique, lorsque l'administration par voie orale est impossible.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après administration intraveineuse, 65 à 75 % de la dose administrée d'acide folinique est transformée en son métabolite actif, le 5-méthyl-tétrahydrofolate. Le temps de demi-vie terminal de l'acide folinique sous forme lévogyre varie de 30 à 60 minutes. Le temps de demi-vie terminal du 5-méthyl-tétrahydrofolate est d'environ 3 h. L'excrétion de l'acide folinique est majoritairement rénale sous forme de 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates inactifs.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas de données pré-cliniques considérées pertinentes pour la sécurité clinique hormis les données comprises dans les autres parties du RCP.



## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### 6.2. Incompatibilités

Agents oxydants.

### 6.3. Durée de conservation

- Avant dilution : 2 ans, à conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Toutefois, la solution est stable pendant 1 mois si elle se trouve à une température ne dépassant pas 25°C.
- Après dilution : la stabilité physicochimique de la solution diluée a été démontrée pendant 36 heures à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Toutefois, d'un point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2°C et + 8°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Voir rubrique 6.3 Durée de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml en flacon (verre brun de type I).

17,5 ml en flacon (verre brun de type I).

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La compatibilité physico-chimique entre le lévofolinate de calcium et l'irinotécan ayant été démontrée pendant 2 heures à température ambiante après dilution dans une solution de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%, le mélange ELVORINE/IRINOTECAN dans une même poche de perfusion est ainsi possible, aux doses du schéma thérapeutique validé par l'AMM, l'administration devant être effectuée le plus tôt possible après mélange, et toujours préalablement au 5FU.

Dans le cas d'une utilisation au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant le lieu d'injection, une seule voie peut alors être utilisée pour le passage du mélange lévofolinate de calcium/irinotécan, l'autre voie étant réservée au 5FU; dans tous les cas, le mélange lévofolinate/irinotécan doit toujours être administré avant le 5FU.

La solution de lévofolinate de calcium pour injection ou perfusion est destinée à un usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**PFIZER HOLDING FRANCE**

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75014 PARIS

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elvorine 50mg/5ml: 5803131H

Elvorine 175mg/17.5ml: 5803133H

## 9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

7 avril 2016.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament non soumis à prescription médicale.