

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RESCUVOLIN 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acide folinique, sous forme de folinate de calcium.
1 comprimé contient 15 mg d'acide folinique.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés – voie orale.

Comprimé rond, plat, de couleur crème, portant une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1. Traitement de leucémies et de tumeurs malignes

Prévention et correction des effets toxiques induits par les antagonistes de l'acide folique, tels que le méthotrexate.

2. Traitement du carcinome colorectal

a. *Traitement adjuvant :*

Solution de folinate de calcium, 20 mg/m²/jour, associé à un bolus de 5-fluorouracil.

b. *Carcinome colorectal métastasé :*

Solution de folinate de calcium, à une posologie \geq 20 mg/m²/jour, associé au 5-fluorouracil, avec ou sans ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine.

Ou

Rescuvolin comprimés, à une posologie de 90 mg/jour, associé à la prise de capsules d'UFT.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le folinate de calcium existe aussi en solution pour injection pour administration parentérale.

Traitement d'un surdosage par antagonistes de l'acide folique :

Posologie à déterminer de manière individuelle, en fonction de la dose administrée d'antagoniste de l'acide folique (tel que le méthotrexate).

En général, on administre une dose de 150 mg de folinate de calcium, répartie en différentes prises sur une période de 12 à 24 heures, par voie I.M., en bolus I.V., en perfusion I.V ou par voie orale.

Pendant les 48 heures suivantes, on poursuit cette administration par la prise de 12 à 25 mg (I.M.) ou de 15 mg (1 comprimé, voie orale), toutes les 6 heures.

En cas de surdosage sévère par méthotrexate, on administrera une dose de folinate de calcium comparable ou supérieure à celle du méthotrexate, au cours de la première heure. Il faut poursuivre la thérapie tant que les taux sanguins de méthotrexate ne sont pas inférieurs à 10^{-7} mol/l.

Thérapie de secours, suite à un traitement par méthotrexate :

Il n'existe aucune directive fixant la valeur de la dose de méthotrexate nécessitant l'administration de folinate de calcium. Concernant ces antagonistes de l'acide folique, la tolérance dépend de plusieurs facteurs et s'avère donc variable.

N.B. : Après un traitement par méthotrexate, à des doses supérieures à 500 mg, une protection par folinate de calcium est absolument nécessaire, chez tous les patients.

Traitement habituel : (dose de méthotrexate < 100 mg/m²)

Généralement, la thérapie de secours commence dans les 12 à 24 heures (maximum) suivant le début de la perfusion du méthotrexate.

En cas de doses plus faibles de méthotrexate (< 100 mg/m²), une posologie de 6 à 15 mg/m² de folinate de calcium (voie orale, I.M. ou I.V.) peut suffire, toutes les 6 heures, pendant 48 à 72 heures.

Il faut poursuivre la thérapie de secours tant que les taux sériques de méthotrexate ne sont pas redevenus inférieurs à 10^{-7} mol/l.

Traitement intensif : (dose de méthotrexate > 100 mg/m²)

En cas d'administration de très fortes doses de méthotrexate (8 à 12 g/m², en perfusion), la posologie classique d'acide folinique est de 15 mg/m², toutes les 6 heures et pendant 36 heures, en cas d'administration intramusculaire ; elle est de 15 mg, toutes les 6 heures et pendant 60 heures, en cas d'administration orale.

Lorsqu'on utilise de telles doses, une mesure des taux de méthotrexate s'avère nécessaire, 48 heures après l'administration. Si les taux dépassent 5×10^{-7} M, il faut poursuivre l'administration d'acide folinique, de la manière suivante :

Taux de méthotrexate	Dose d'acide folinique (mg/m ² , toutes les 6 heures, pendant 48 heures au total)
$\geq 5 \times 10^{-7}$ M	15
$\geq 1 \times 10^{-6}$ M	100
$\geq 2 \times 10^{-6}$ M	200

En supplément de l'administration de Rescuvinol / folinate de calcium, il faut prendre les mesures suivantes, afin de favoriser l'excrétion du méthotrexate :

- Alcalinisation des urines ($\text{pH} \geq 7$), avant d'administrer le méthotrexate. Cette mesure permet d'augmenter la solubilité du méthotrexate et de ses métabolites.
- Maintien d'un débit urinaire compris entre 1,8 et 2 l/m²/24 heures, par hydratation orale ou I.V., au cours des jours 2, 3 et 4 suivant l'administration du méthotrexate.
- Mesure des concentrations plasmatiques de méthotrexate et de créatinine, les jours 2, 3 et 4 suivant l'administration du méthotrexate.

Il faut poursuivre ces mesures tant que les taux plasmatiques de méthotrexate ne sont pas redevenus inférieurs à 10⁻⁷ mol/l.

N.B. : L'administration concomitante d'un antagoniste de l'acide folique et de folinate de calcium est déconseillée, car l'action de l'antagoniste de l'acide folique peut être complètement inhibée.

En cas d'apparition de symptômes toxiques pendant une thérapie par antagoniste de l'acide folique, il est d'usage d'interrompre la médication et d'instaurer un traitement par folinate de calcium.

Traitement du carcinome colorectal métastaté, thérapie adjuvante :

L'administration doit s'effectuer sous la supervision d'un médecin clinicien, expérimenté dans le traitement par chimiothérapie.

Pour traiter le **carcinome colorectal métastaté**, on utilise différents schémas thérapeutiques, incluant l'administration de folinate de calcium :

90 mg/jour, en comprimés, associée à l'administration de capsules d'UFT, en 3 prises (de préférence, toutes les 8 heures).

Il est conseillé de prendre en même temps le folinate de calcium et l'UFT. Il faut prendre les doses pendant 28 jours consécutifs, minimum 1 heure avant ou 1 heure après les repas. Le cycle suivant ne débute qu'après avoir respecté un intervalle de 7 jours sans traitement (sans UFT ni folinate de calcium) : chaque cycle dure donc 35 jours. La posologie du folinate de calcium ne se modifie pas, même lorsque celle de l'UFT (capsules) change. Si l'on interrompt le traitement par capsules d'UFT, il faut également arrêter de prendre les comprimés de Folinate de calcium.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'administration concomitante d'acide folinique et d'antagonistes de l'acide folique (p. ex. cotrimoxazole, pyriméthamine) est déconseillée, car l'acide folinique peut complètement inhiber l'action de l'antagoniste de l'acide folique.
- Ne pas utiliser Rescuvinol pour traiter les anémies mégalo-blastiques ni les autres types d'anémie, accompagnées d'une carence en vitamine B₁₂.

Pour des informations concernant l'utilisation de folinate de calcium en association avec le méthotrexate (ou le 5-fluorouracil) pendant la grossesse et l'allaitement, voir rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » et les résumés des caractéristiques du produit des médicaments à base de méthotrexate (et de 5-fluorouracil).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Le folinate de calcium ne peut être utilisé avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracile que sous la surveillance directe d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

Un traitement par acide folinique peut masquer une anémie pernicieuse ou d'autres types d'anémies secondaires à un déficit en vitamine B₁₂.

De nombreux médicaments cytotoxiques – des inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse de l'ADN – induisent une macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). Ce type de macrocytose ne peut pas être traité par l'acide folinique.

Chez les patients épileptiques traités par phénobarbital, phénytoïne, succinimides ou primidone, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des crises en raison d'une réduction des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques. Pendant le traitement par folinate de calcium et après l'arrêt du traitement, il est recommandé de surveiller l'état clinique du patient et éventuellement de contrôler les concentrations plasmatiques du médicament antiépileptique ainsi que d'en ajuster la dose si cela s'avère nécessaire (voir rubrique 4.5).

Acide folinique/méthotrexate

Pour les informations spécifiques concernant la réduction de toxicité du méthotrexate, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit de méthotrexate.

L'acide folinique n'exerce aucun effet sur la toxicité non hématologique du méthotrexate, notamment la néphrotoxicité secondaire à la précipitation de méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les reins. Les patients présentant un ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate sont plus susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les autres toxicités associées au méthotrexate (voir RCP du méthotrexate). La présence d'une insuffisance rénale préalable ou d'une insuffisance rénale induite par la méthotrexate peut être associée à un retard de l'excrétion du méthotrexate et il peut alors s'avérer nécessaire d'administrer des doses plus élevées de folinate de calcium ou d'en prolonger la durée d'administration.

L'administration de doses trop élevées d'acide folinique doit être évitée car cela pourrait affaiblir l'effet anti-tumoral du méthotrexate, en particulier en cas de tumeurs du SNC, où l'acide folinique s'accumule après des administrations répétées.

Une résistance au méthotrexate secondaire à une diminution du transport membranaire implique également une résistance *au sauvetage folinique* car ces médicaments utilisent le même système de transport.

Un surdosage accidentel avec un antagoniste de l'acide folique tel que le méthotrexate doit être traité comme une urgence médicale. Plus le délai entre l'administration du méthotrexate et l'administration de l'acide folinique est long, plus l'efficacité de l'acide folinique à contrecarrer la toxicité diminue.

En présence d'anomalies de valeurs biologiques ou d'une toxicité clinique, toujours envisager la possibilité que le patient reçoive un autre traitement interagissant avec le méthotrexate (par exemple, un médicament influençant l'excrétion du méthotrexate ou se liant à l'albumine sérique).

Pour les deux indications thérapeutiques

Suite à l'administration de RescuvoLin, il faut traiter les éventuelles réactions allergiques de la manière habituelle, en fonction de la sévérité de ces réactions et au moyen d'antihistaminiques, d'épinéphrine et/ou de corticostéroïdes. Il faut avoir ces médicaments à portée de la main.

En cas de troubles gastro-intestinaux, il est préférable d'administrer le folinate de calcium par voie parentérale.

Traitement d'un surdosage en antagonistes de l'acide folique

L'administration concomitante d'un antagoniste de l'acide folique et du folinate de calcium est déconseillée, car celui-ci peut inhiber complètement l'action de l'antagoniste de l'acide folique. Le traitement d'un surdosage en antagonistes de l'acide folique, au moyen de RescuvoLin, ne sera entrepris que par un personnel compétent, dans un centre spécialisé.

L'acide folinique / 5-fluorouracile, En cas de thérapie combinée avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique en renforce la toxicité, en particulier chez les patients âgés ou les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont une leucopénie, une mucosite, une stomatite et/ou une diarrhée, qui peuvent constituer des effets limitatifs de la dose. En cas d'utilisation concomitante d'acide folinique et de 5-fluorouracile, la réduction de la dose de 5-fluorouracile en cas de toxicité doit être plus importante qu'en cas d'utilisation isolée de 5-fluorouracile.

Un traitement combiné par 5-fluorouracile/acide folinique ne peut pas être instauré ni poursuivi chez les patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, indépendamment de leur gravité et jusqu'à la disparition complète de ces symptômes.

Étant donné que la diarrhée peut être un signe de toxicité gastro-intestinale, les patients présentant une diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement attentive jusqu'à la disparition complète de ces symptômes, car une détérioration clinique rapide et pouvant mener au décès peut survenir. Si une diarrhée et/ou une stomatite survient, il est recommandé de réduire la dose de 5-fluorouracile jusqu'à la disparition complète de ces symptômes. Les patients âgés et les patients affaiblis par leur maladie sont particulièrement prédisposés au développement de cette toxicité. Par conséquent, des précautions particulières devront être prises lorsqu'on traite ces patients.

Chez les patients âgés et les patients ayant reçu une radiothérapie préliminaire, il est recommandé de débiter le traitement avec des doses plus faibles de 5-fluorouracile.

En cas d'association à l'irinotécan, une neutropénie peut être plus fréquente et plus sévère.

En cas d'association de folinate de calcium / 5-fluorouracil, il faut déterminer la formule sanguine complète (incluant numération différentielle / numération des plaquettes sanguines), et effectuer les tests de fonction hépatique et les tests électrolytiques.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, en cas de signes ou de symptômes d'occlusion intestinale et chez les patients âgés, il faut être particulièrement prudent lorsqu'on utilise l'association UFT / folinate de calcium.

Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients traités par l'association de 5-fluorouracile et d'acide folinique et un complément de calcium doit être prévu lorsque les taux sont trop bas.

Rescuvoлин comprimés contiennent du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

- Lorsque l'acide folinique est administrée en association avec des antagonistes de l'acide folique (p. ex. cotrimoxazole, pyriméthamine), l'efficacité des antagonistes de l'acide folique peut être réduite, voir complètement neutralisée.
- L'administration de folates peut diminuer l'effet antiépileptique de la phénytoïne, du phénobarbital, des succinimides et de la primidone, ce qui augmente la fréquence des crises d'épilepsie. Une réduction des taux plasmatiques des médicaments antiépileptiques de type inducteurs enzymatiques peut survenir car leur métabolisation hépatique augmente étant donné que les folates agissent comme un des cofacteurs (voir aussi des rubriques 4.4 et 4.8).
- L'association de Folinate de calcium et de 5-fluorouracil augmente l'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracil, (voir aussi des rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte ou allaitante. Aucune étude formelle de toxicité sur les fonctions de reproduction n'a été réalisée chez l'animal avec l'acide folinique. Il n'existe aucun élément indiquant que l'acide folique induise des effets nocifs s'il est administré pendant la grossesse. Pendant la grossesse, le méthotrexate ne peut être administré qu'en cas d'indications strictes et uniquement si les bénéfices du traitement pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Si un traitement par méthotrexate ou par d'autres antagonistes des folates est administré pendant la grossesse ou l'allaitement, rien ne limite l'utilisation d'acide folinique pour réduire la toxicité ou contrecarrer les effets de l'antagoniste des folates.

L'utilisation de 5-fluorouracile est généralement contre-indiquée pendant la grossesse et pendant la période d'allaitement ; c'est également le cas pour l'utilisation combinée d'acide folinique et de 5-fluorouracile. Pour les informations spécifiques concernant la réduction de toxicité du méthotrexate, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant du méthotrexate, un autre antagoniste des folates et du 5-fluorouracile.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide folinique est excrété dans le lait maternel.

L'acide folinique peut être utilisé pendant la période d'allaitement si on l'estime nécessaire selon les indications thérapeutiques.

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'influence de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, on s'attend à ce qu'il n'exerce aucun effet.

4.8. Effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les deux indications thérapeutiques

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et urticaire.

Affections psychiatriques

Rare : insomnie, excitation et dépression en cas de doses élevées.

Affections du système nerveux

rare : augmentation de la fréquence des crises chez les patients épileptiques (voir également rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Affections gastro-intestinales

Rare : troubles gastro-intestinaux en cas de doses élevées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : une fièvre a été observée après l'administration de folinate de calcium en solution injectable.

Association avec le 5-fluorouracil

Folinate de calcium augmente la toxicité du 5-fluorouracil, administré simultanément.

En général, le profil de sécurité dépend du schéma posologique du 5-fluorouracil, à cause de l'augmentation de la toxicité induite par le 5-fluorouracil.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hyperammoniémie

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: insuffisance médullaire avec des cas fatales

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: mucite, y compris stomatite et chéilite. Des cas fatals ont été rapportés en cas de mucite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire

Administration mensuelle

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : vomissements et nausées, diarrhée, mucosite

La survenue de tout symptôme de diarrhée ou de mucosite (même de grade I) impose l'interruption immédiate de la chimiothérapie, tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu. Les patients âgés et affaiblis sont particulièrement sensibles à ces effets indésirables. Aucune augmentation de l'autre toxicité induite par le 5-fluorouracile (p. ex. toxicité neurologique).

Administration hebdomadaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée s'accompagnant d'une toxicité plus sévère et d'une déshydratation, menant à l'hospitalisation pour le traitement, et 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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, et
- **au Luxembourg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

4.9. Surdosage

Suite à l'administration d'une dose excessive, les symptômes décrits dans la rubrique '4.8 Effets indésirables' peuvent survenir.

Aucune séquelle n'a été mentionnée chez des patients ayant reçu des quantités d'acide folinique significativement plus élevées que la posologie recommandée. L'administration de quantités excessives de folinate de calcium peut néanmoins annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.

En cas de surdosage par l'association de 5-fluorouracile et d'acide folinique, suivre les directives à respecter en cas de surdosage de 5-fluorouracile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents pour la détoxification pour les traitements antinéoplasiques. Code ATC: V03AF03

Rescuvolin contient le sel calcique de l'acide folinique. L'acide folinique correspond au dérivé formyl de l'acide folique et en constitue la forme active. L'acide folinique est un antagoniste biochimique des antifoliques, tels que le méthotrexate. Dans le corps, l'acide folique est réduit en une forme biologique active, l'acide tétrahydrofolique. Le méthotrexate inhibe cette transformation, en se liant à la dihydrofolate réductase (inhibition compétitive). Contrairement à l'acide folique, en cas de surdosage en méthotrexate, l'acide folinique peut servir d'antidote, car il ne doit plus être réduit, mais présente déjà lui-même une activité biologique.

L'UFT, un inhibiteur fluoropyrimidine de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) administré par voie orale, correspond à une association fixe (1/4) de tégafur et d'uracil. L'uracil inhibe de manière compétitive la dégradation du 5-FU.

La combinaison des activités propres de l'uracil et du folinate de calcium induit une double modulation biologique :

(1) D'une part, le tégafur est une prodrogue orale du 5-FU. D'autre part, l'uracil inhibe la DPD, c.-à-d. la principale enzyme catabolique du 5-FU.

(2) Le folinate de calcium augmente la cytotoxicité du 5-FU, par l'intermédiaire de l'un de ses métabolites intracellulaires, le 5,10-méthylène-tétrahydrofolate.

Le 5-FU subit une activation intracellulaire, induisant la formation des métabolites actifs, le 5-fluoro-déoxy-uridine-monophosphate (FdUMP) et le 5-fluoro-uridine-triphosphate (FUTP). Le FdUMP inhibe la réplication de l'ADN, en formant des complexes tertiaires inhibiteurs avec la synthétase de l'acide thymidylque et les folates intracellulaires réduits. Le FUTP est intégré dans l'ARN cellulaire, ce qui inhibe l'action de l'ARN. L'uracil induisant une inhibition compétitive de la DPD, les concentrations plasmatiques de 5-FU sont élevées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration intramusculaire de la solution aqueuse, la disponibilité systémique est comparable à celle obtenue avec l'administration intraveineuse. Le pic sérique atteint (C_{max}) est

néanmoins plus faible.

Biotransformation

Le folinate de calcium est un mélange racémique où la forme L (L-5-formyl-tétrahydrofolate, L-5-formyl-THF) est l'énantiomère actif.

Le principal métabolite de l'acide folinique est l'acide 5-méthyl-tétrahydrofolique (5-méthyl-THF), qui est principalement produit dans le foie et la muqueuse intestinale.

Distribution

Le volume de distribution de l'acide folinique n'est pas connu.

Le pic sérique de la substance mère (acide D/L-5-formyl-tétrahydrofolique, acide folinique) est atteint 10 minutes après l'administration intraveineuse.

L'ASC du L-5-formyl-THF et du 5-méthyl-THF était de $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l et de 129 ± 112 mg.min/l après l'administration d'une dose de 25 mg. Les concentrations de l'isomère D inactif sont supérieures à celles du L-5-formyl-tétrahydrofolate.

Élimination

La demi-vie d'élimination est de 32 à 35 minutes pour la forme L active et de 352 à 485 minutes pour la forme D inactive.

La demi-vie totale terminale des métabolites actifs est d'environ 6 heures (après une administration intraveineuse et intramusculaire).

Excrétion

80 à 90 % dans l'urine (métabolites inactifs, 5- et 10-formyl-tétrahydrofolates), 5 à 8 % dans les selles.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune donnée disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose – Fécule de pommes de terre - Polyvidone – Stéarate de magnésium – Silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

On ne connaît aucun cas d'incompatibilité.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquettes en PVC/Aluminium :

Emballages contenant 1 ou 5 plaquettes de 10 comprimés de 15 mg d'acide folinique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.

Laarstraat 16

B-2610 WILRIJK

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE133192.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation :
RESCUVOLIN 15 mg comprimés – Emballages contenant 10 comprimés :
19.12.1985.

RESCUVOLIN 15 mg comprimés – Emballage contenant 50 comprimés : 17/02/2003

B. Date de dernier renouvellement:

RESCUVOLIN 15 mg comprimés – emballages contenant 10 comprimés : 19/01/2007

RESCUVOLIN 15 mg comprimés – Emballage contenant 50 comprimés : 29/10/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de mise à jour du texte :

B. Date de l'approbation du texte : 05/2018