

Notice : information de l'utilisateur

Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Acide lévofolinique

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Levofolic et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Levofolic
3. Comment utiliser Levofolic
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levofolic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Levofolic et dans quel cas est-il utilisé ?

Utilisation de Levofolic en association avec le méthotrexate

Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion appartient à la classe des médicaments appelés « antidotes ». Il s'agit de substances utilisées au cours des traitements contre le cancer (traitement cytostatique) afin de neutraliser la toxicité des cytostatiques.

Levofolic est utilisé au cours du traitement du cancer de l'adulte et de l'enfant afin de diminuer la toxicité et neutraliser l'action de substances comme le méthotrexate qui inhibent l'action de l'acide folique endogène (également connus sous le nom d'antagonistes de l'acide folique). Levofolic peut également servir à traiter une dose excessive en antagonistes de l'acide folique.

Utilisation de Levofolic en association avec le 5-fluorouracile

On a montré que Levofolic augmente l'action de certains cytostatiques. C'est pourquoi on l'utilise également dans le cadre d'un traitement du cancer afin d'augmenter les effets sur les cellules cancéreuses d'un médicament appelé 5-fluorouracile.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Levofolic

N'utilisez jamais Levofolic

- si vous êtes allergique à l'acide lévofolinique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez une anémie pernicieuse ou une autre anémie due à une carence en vitamine B₁₂ ;
- en association avec le 5-fluorouracile dans le cas de contre-indications existantes envers le 5-fluorouracile, en particulier si vous êtes enceinte ou si vous allaitez votre enfant ;
- en association avec le 5-fluorouracile si vous souffrez de diarrhée sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Levofolic.

Général

Levofolic sera uniquement utilisé en association avec le 5-fluorouracile ou le méthotrexate sous la surveillance directe d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

L'acide lévofolinique ne doit pas être administré dans le liquide céphalo-rachidien (voie intrathécale), car des effets secondaires très graves, y compris des décès, ont été observés avec ce type de traitement.

Si vous recevez des substances cytotoxiques (qui tuent les cellules) comme l'hydroxycarbamide, la cytarabine, la mercaptopurine ou la tioguanine, il est possible que vous souffriez de macrocytose (globules rouges de grande taille). Une telle macrocytose ne doit pas être traitée par l'acide lévofolinique.

Si vous êtes épileptique et que vous suivez un traitement à base de certains médicaments, comme le phénobarbital, la phénytoïne ou la primidone, il est possible que le nombre et la fréquence de vos crises augmentent. Cet effet est dû à une diminution de la concentration en médicament antiépileptique dans votre plasma sanguin. Votre médecin vous demandera sans doute de faire des analyses sanguines au cours de votre traitement par acide lévofolinique, ainsi qu'après l'arrêt du traitement. Ainsi, la concentration en médicament antiépileptique dans votre plasma sanguin pourra être déterminée et, si nécessaire, la dose pourra être ajustée.

Précautions spéciales en cas d'utilisation de Levofolic en association avec le méthotrexate

Votre médecin s'assurera que l'acide lévofolinique n'est jamais administré en même temps qu'un antagoniste de l'acide folique (ex. méthotrexate), car cela pourrait diminuer les effets thérapeutiques de l'antagoniste.

Votre médecin évitera également l'utilisation de doses excessives d'acide lévofolinique afin de ne pas gêner l'activité antitumorale du méthotrexate.

Cependant, un surdosage accidentel d'antagoniste de l'acide folique comme le méthotrexate sera traité immédiatement comme une urgence médicale.

Si vous avez déjà souffert d'un problème de la fonction rénale, d'une mauvaise hydratation ou si vous prenez des médicaments contre l'inflammation ou la douleur (anti-inflammatoires non stéroïdiens, ex. ibuprofène, diclofénac ou un médicament de la famille des salicylates comme un acétylsalicylate, ex. aspirine), l'élimination du méthotrexate peut être retardée par une accumulation de liquides, ex. dans la cavité péritonéale ou dans l'espace entre le thorax et les poumons.

Dans de telles circonstances, des doses plus fortes de Levofolic ou une administration prolongée peuvent être indiquées.

Un retard de l'élimination du méthotrexate peut à son tour avoir un impact sur la fonction rénale et augmenter la concentration sanguine en méthotrexate.

Dans ce cas, il est possible de vous administrer également des doses plus fortes de Levofolic ou d'augmenter la période d'administration de l'acide lévofolinique.

Précautions spéciales en cas d'utilisation de Levofolic en association avec le 5-fluorouracile

En cas d'association avec le 5-fluorouracile, l'acide lévofolinique peut augmenter le risque de toxicité du 5-fluorouracile. Les manifestations les plus fréquentes pouvant s'avérer dose-limitantes sont :

- une diminution du nombre de globules blancs,
- une inflammation des muqueuses (ex. muqueuses de la bouche et/ou de l'estomac),
- des diarrhées.

Si vos selles sont liquides à deux reprises chaque jour et/ou si vous souffrez d'une inflammation de la muqueuse de l'estomac (ulcères légers à modérés), consultez immédiatement votre médecin.

Vous ne recevrez jamais de 5-fluorouracile en même temps que l'acide lévofolinique, ni ne continuerez ce type de traitement si vous avez des effets secondaires touchant les voies digestives, quelle que soit la sévérité des symptômes.

En particulier, si vous souffrez d'une diarrhée, le médecin vous surveillera très attentivement, car votre état pourrait se détériorer très rapidement et entraîner des effets secondaires très graves. Votre médecin ne débutera ou reprendra votre traitement associant acide lévofolinique et 5-fluorouracile qu'une fois les symptômes gastro-intestinaux complètement disparus.

Les patients âgés ou handicapés ou les patients ayant suivi une radiothérapie dans le passé devront prendre des précautions spécifiques, car l'acide lévofolinique peut augmenter le risque de toxicité par le 5-fluorouracile.

Autres médicaments et Levofolic

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'effet des médicaments suivants peut être influencé en cas de traitement simultané par Levofolic : phénobarbital, primidone, phénytoïne, succinimide (médicaments pour le traitement de l'épilepsie). Votre médecin pourra contrôler les concentrations sanguines de ces médicaments et modifier votre dose afin d'éviter une augmentation des convulsions (crises).

Si Levofolic est administré en même temps que le méthotrexate, il est possible qu'il empêche ce médicament de fonctionner correctement.

Une utilisation simultanée de Levofolic et de 5-fluorouracile augmentera l'efficacité et les effets indésirables du 5-fluorouracile.

Lorsque Levofolic est administré en même temps qu'un antagoniste de l'acide folique (ex. cotrimoxazole, pyriméthamine) il est possible de voir une réduction, voire une neutralisation totale de l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il semble improbable que votre médecin vous demande de prendre/d'utiliser un antagoniste de l'acide folique ou du 5-fluorouracile si vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Cependant, si vous avez pris/utilisé un antagoniste de l'acide folique pendant votre grossesse ou votre allaitement, ce médicament (Levofolic) peut être utilisé pour en réduire les effets indésirables.

Grossesse

Il n'existe aucun argument en faveur d'effets délétères de Levofolic au cours de la grossesse.

Si vous êtes enceinte, vous ne pourrez recevoir du méthotrexate que si les bénéfices du traitement sont largement supérieurs aux risques potentiels encourus par votre enfant.

Si vous recevez du méthotrexate malgré votre grossesse, il n'existe pas de limitation quant à l'utilisation du lévofolinate disodique pour diminuer la toxicité ou neutraliser les effets du méthotrexate.

Si vous êtes enceinte, vous ne pouvez pas recevoir de traitement associant Levofolic et 5-fluorouracile.

Allaitement

Vous devez stopper l'allaitement avant de débuter un traitement par méthotrexate ou 5-fluorouracile.

Levofolic peut être utilisé seul au cours de l'allaitement lorsque cela est considéré comme nécessaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucun argument en faveur d'une influence sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines en cas d'utilisation de Levofolic seul. Votre état général aura une influence bien plus importante que les effets dus à Levofolic.

Levofolic contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Levofolic

La préparation et l'administration de Levofolic doivent uniquement être menées par des professionnels de santé ayant suivi une formation appropriée.

Levofolic doit toujours être administré dans une veine, soit tel quel en cas d'injection, soit dilué en cas de perfusion.

Levofolic ne doit pas être administré dans le liquide céphalo-rachidien (voie intrathécale).

Dose de Levofolic permettant d'éviter les manifestations d'intoxication dans le cadre d'un traitement par méthotrexate

Si vous recevez une dose de méthotrexate supérieure à 500 mg/m² de surface corporelle au cours de votre traitement du cancer, vous devrez également recevoir de l'acide lévofolinique par la suite. Avec des doses de 100 mg/m² à 500 mg/m² de méthotrexate, votre médecin pourra envisager l'administration d'acide lévofolinique.

Votre médecin vérifiera que la dose correcte correspondant à votre état vous a été administrée.

Dose de Levofolic permettant d'augmenter les effets cytotoxiques du 5-fluorouracile

Il existe différentes posologies possibles en cas de traitement associant Levofolic et 5-fluorouracile (schéma hebdomadaire, schéma bimensuel et schéma mensuel).

Votre médecin s'assurera que la dose correcte correspondant à votre état vous est administrée selon le schéma posologique qui convient.

Si vous avez reçu plus de Levofolic que prévu

Des quantités excessives de Levofolic pourraient annuler l'efficacité des antagonistes de l'acide folique comme le méthotrexate. En cas de surdosage dans le cadre d'un traitement associant 5-fluorouracile et Levofolic, suivre les instructions concernant un surdosage par 5-fluorouracile.

Si vous avez utilisé ou pris trop de Levofolic, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison (070/245.245).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Levofolic et contactez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- réaction allergique sévère – vous pourriez présenter une éruption cutanée soudaine avec démangeaisons (urticaire), un gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer) et vous pourriez avoir l'impression d'être sur le point de vous évanouir. Cet effet indésirable est grave. Vous pourriez avoir besoin d'une prise en charge médicale en urgence.

Les autres effets indésirables susceptibles de se produire sont les suivants :

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- fièvre

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- difficultés à dormir (insomnies), agitation et dépression après de fortes doses
- problèmes digestifs (après de fortes doses)
- augmentation de la fréquence des convulsions (crises) chez les patients épileptiques

Lévofolinate disodique en association avec du 5-fluorouracile

Si vous recevez de l'acide lévofolinique en association avec un traitement anticancéreux contenant des fluoropyrimidines, le risque que vous souffriez des effets indésirables suivants liés à cet autre médicament est plus important.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre de cellules sanguines (y compris affections engageant le pronostic vital)
- inflammation (gonflement et rougeur accompagnés de douleurs) des muqueuses de l'intestin et de la bouche (des affections engageant le pronostic vital se sont produites)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- rougeur et gonflement de la paume des mains ou de la plante des pieds pouvant provoquer une desquamation de la peau (syndrome main-pied)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- taux d'ammoniac (un résidu produit par l'organisme) dans le sang supérieur à la normale

En général, le profil de sécurité dépend de la posologie du 5-fluorouracile adoptée, étant donné la possibilité d'aggravation des toxicités dues au 5-fluorouracile.

Schéma mensuel

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- vomissements, nausées

Aucune aggravation des toxicités dues au 5-fluorouracile (ex. neurotoxicité) n'a été observée.

Schéma hebdomadaire

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- diarrhée sévère et déshydratation pouvant être due à la diarrhée, aboutissant à une hospitalisation pour traitement, voire au décès

Déclaration des effets secondaires

pal (BE-French) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement (voir détails ci-dessous). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

<u>EUROSTATION II</u> <u>Place Victor Horta, 40/40</u> <u>B-1060 Bruxelles</u>	<u>Boîte Postale 97</u> <u>B-1000 Bruxelles Madou</u>
--	--

Site internet: www.afmps.be

e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

5. Comment conserver Levofolic

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après mélange au 5-fluorouracile ou après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution glucosée à 5 %, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 72 heures à 20 – 25 °C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Levofolic

La substance active est l'acide lévofolinique.

Chaque ml de solution contient 54,65 mg de lévofolinate disodique, ce qui équivaut à 50 mg d'acide lévofolinique.

Chaque flacon de 1 ml contient 54,65 mg de lévofolinate disodique, ce qui équivaut à 50 mg d'acide lévofolinique.

Chaque flacon de 4 ml contient 218,6 mg de lévofolinate disodique, ce qui équivaut à 200 mg d'acide lévofolinique.

Chaque flacon de 9 ml contient 491,85 mg de lévofolinate disodique, ce qui équivaut à 450 mg d'acide lévofolinique.

Les autres composants sont hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Aspect de Levofolic et contenu de l'emballage extérieur

pal (BE-French) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

Levofolic est une solution injectable/pour perfusion transparente, incolore à légèrement jaune. Il est commercialisé sous la forme de flacons en verre incolore de type I munis de bouchons en caoutchouc bromobutyle recouverts d'une capsule flip-off en aluminium.

Présentations :

Flacons de 1 ml, 4 ml ou 9 ml de solution injectable/pour perfusion disponibles en boîtes de 1 ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Mode de délivrance

Prescription médicale

Numéro d'autorisation de mise sur le marché

Levofolic 50 mg/ml : BE314596

Levofolic 200 mg/4ml : BE314605

Levofolic 450 mg/9ml : BE314614

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation:

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

Fabricant:

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

<France uniquement>

medac s.a.s.
23 rue Pierre Gilles de Gennes
69007 Lyon
France

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Économique Européen sous les noms suivants :

Allemagne :	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Belgique :	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estonie :	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finlande :	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
France :	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion
Italie :	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Lettonie :	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/ infūzijai
Lituanie :	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Pologne :	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

pal (BE-French) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

Portugal :	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Royaume-Uni :	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Slovaquie :	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Slovénie :	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Suède :	Natriumlevofolinat medac

<La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est : 03/2020.>

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est : 08/2020.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions d'utilisation et de manipulation de Levofolic

La préparation de la solution pour perfusion doit se dérouler dans des conditions d'asepsie. La solution injectable/pour perfusion peut être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée à 5 %.

Levofolic est compatible avec le 5-fluorouracile.

N'utiliser que les solutions limpides, sans particules visibles.

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

Voie intraveineuse.

Durée de conservation après première ouverture ou dilution

Une fois le produit mélangé au 5-fluorouracile ou après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée à 5 % : la stabilité chimique et physique du produit est de 72 heures à 20 - 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation du produit avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Posologie et mode d'administration

Augmentation de la cytotoxicité du 5-fluorouracile

Différents schémas et différentes doses peuvent être utilisés, sans qu'aucune dose n'ait été démontrée comme étant optimale.

Les schémas posologiques suivants ont été utilisés chez l'adulte et le sujet âgé dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastatique et sont donnés à titre d'exemple.

Schéma bimensuel : acide lévofolinique à 100 mg/m² (= 109,3 mg/m² de lévofolinate disodique) en perfusion IV de deux heures, suivi d'une injection en bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m² et d'une perfusion de 5-fluorouracile (600 mg/m²) de 22 heures sur 2 jours consécutifs, toutes les 2 semaines aux jours 1 et 2.

Schéma hebdomadaire : acide lévofolinique à 10 mg/m² (= 10,93 mg/m² de lévofolinate disodique) par injection en bolus ou 100 à 250 mg/m² d'acide lévofolinique (= 109,3 mg/m² à 273,25 mg/m² de lévofolinate disodique) en perfusion IV sur une période de 2 heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracile en injection IV en bolus en milieu ou en fin de perfusion de lévofolinate disodique.

Schéma mensuel : acide lévofolinique à 10 mg/m² (= 10,93 mg/m² de lévofolinate disodique) en injection IV en bolus ou 100 à 250 mg/m² d'acide lévofolinique (= 109,3 mg/m² à 273,25 mg/m² de lévofolinate disodique) en perfusion IV sur une période de 2 heures immédiatement suivi d'une injection IV en bolus de 425 ou de 370 mg/m² de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

En cas d'association au 5-fluorouracile, une modification de la posologie du 5-fluorouracile et de la fenêtre thérapeutique (intervalle sans traitement) peut s'avérer nécessaire en fonction de l'affection du patient, de sa réponse clinique et de la toxicité dose-limitante telle qu'indiquée dans les caractéristiques du produit 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du lévofolinate disodique n'est pas requise.

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

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ces associations.

Traitement de rattrapage par lévofolinate disodique en cas de thérapie par méthotrexate

Puisque le schéma posologique du traitement de rattrapage par lévofolinate disodique dépend fortement de la posologie et du mode d'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte, seul le protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate peut aider à déterminer quel est le régime posologique du lévofolinate disodique à adopter. Par conséquent, il est préférable de se reporter au protocole appliqué lors de l'administration du méthotrexate en dose intermédiaire ou forte pour déterminer quelle est la posologie et le mode d'administration du lévofolinate disodique à adopter.

Les recommandations suivantes peuvent servir d'exemples de schémas utilisés chez l'adulte, le sujet âgé et l'enfant :

Tout traitement de rattrapage par lévofolinate disodique sera administré par voie parentérale chez les patients atteints de syndromes de malabsorption ou de troubles gastro-intestinaux lorsque l'absorption entérale n'est pas assurée.

Des doses supérieures à 12,5 - 25 mg d'acide lévofolinique seront administrées par voie parentérale, car l'absorption entérale en lévofolinate disodique est saturable.

Un traitement de rattrapage par lévofolinate disodique est nécessaire lorsque le méthotrexate est administré à des doses supérieures à 500 mg/m² de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 mg - 500 mg/m² de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement de rattrapage par lévofolinate disodique dépendent principalement du type et de la dose du traitement par méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose d'acide lévofolinique est de 7,5 mg (3 - 6 mg/m²) à administrer entre 12 et 24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose est donnée toutes les 6 heures sur une période de 72 heures. Après administration de plusieurs doses par voie parentérale, il est possible de se tourner vers la forme orale.

En plus de l'administration de lévofolinate disodique, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide du méthotrexate sont importantes.

Ces mesures comprennent :

- a. Une alcalinisation des urines afin d'assurer un pH urinaire supérieur à 7,0 avant la perfusion de méthotrexate (afin d'augmenter la solubilité du méthotrexate et de ses métabolites).
- b. Un maintien du débit urinaire entre 1800 et 2000 cc/m²/24 h par administration orale ou intraveineuse accrue de liquides aux jours 2, 3 et 4 suivant le traitement par méthotrexate.
- c. La concentration en méthotrexate plasmatique, l'urée sanguine et la créatininémie seront mesurées aux jours 2, 3 et 4.
Ces mesures devront être répétées jusqu'à obtention d'un taux de méthotrexate plasmatique inférieur à 10⁻⁷ mol (0,1 µM).

Un retard d'excrétion du méthotrexate peut être observé chez certains patients. Cet effet peut être dû à un troisième secteur liquidien (comme dans le cas d'une ascite ou d'un épanchement pleural), à une insuffisance rénale ou à une mauvaise hydratation. Dans de telles circonstances, des doses plus fortes de lévofolinate disodique ou une administration prolongée peuvent être indiquées. Les patients montrant un retard d'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible.

Le taux de méthotrexate résiduel sera mesuré quarante-huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate. En cas de taux de méthotrexate résiduel > 0,5 µmol/l, adapter la posologie du lévofolinate disodique en fonction du tableau suivant :

Taux de méthotrexate sanguin résiduel quarante-huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate :	Administer une dose supplémentaire d'acide lévofolinique toutes les 6 heures pendant 48 heures ou jusqu'à obtention d'un taux de méthotrexate inférieur à 0,05 µmol/l :
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m ²