

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution transparente, légèrement jaune.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Le lévofolinate disodique est indiqué :

- pour diminuer la toxicité et neutraliser l'action des antagonistes de l'acide folique comme le méthotrexate en traitement cytotoxique, ainsi qu'en cas de surdosage chez l'adulte et l'adolescent ;
- en association avec le 5-fluorouracile dans le cadre d'un traitement cytotoxique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

#### **Lévofolinate disodique en association avec le 5-fluorouracile dans le cadre d'un traitement cytotoxique**

L'utilisation combinée du lévofolinate disodique et du 5-fluorouracile est réservée aux médecins expérimentés dans l'utilisation combinée des folinates et du 5-fluorouracile en traitement cytotoxique.

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/m<sup>2</sup> (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> de lévofolinate disodique) en perfusion IV de deux 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 : acide lévofolinique à 10 mg/m<sup>2</sup> (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> de lévofolinate disodique) par injection IV en bolus ou 100 à 250 mg/m<sup>2</sup> d'acide lévofolinique (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> à 273,25 mg/m<sup>2</sup> de lévofolinate disodique) en perfusion IV sur une période de 2 heures plus 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> de lévofolinate disodique) en injection IV en bolus ou 100 à 250 mg/m<sup>2</sup> d'acide lévofolinique (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> à 273,25 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

En cas d'association au 5-fluorouracile, une modification de la dose de 5-fluorouracile et de la fenêtre thérapeutique 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 dose de 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/m<sup>2</sup> de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 mg – 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>/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<sup>-7</sup> 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 48 heures après le début de la perfusion de méthotrexate :	Administrer 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 <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>

#### Mode d'administration

Le lévofolinate disodique est administré par voie intraveineuse, soit tel quel en cas d'injection, soit dilué en cas de perfusion. **Le lévofolinate disodique ne doit pas être administré par voie intrathécale.**

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le lévofolate disodique n'est pas indiqué dans le traitement de l'anémie pernicieuse ou d'autres anémies dues à une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Bien que des rémissions hématologiques soient possibles, les manifestations neurologiques restent progressives.

L'utilisation combinée du lévofolate disodique et du 5-fluorouracile n'est pas indiquée en cas :

- de contre-indications existantes avec le 5-fluorouracile
- de diarrhée sévère.

Un traitement associant lévofolate disodique et 5-fluorouracile ne doit être ni initié, ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelle que soit la sévérité observée, et ce jusqu'à disparition complète des symptômes. 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 (voir également les rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Concernant l'utilisation du lévofolate disodique associé au méthotrexate ou au 5-fluorouracile au cours de la grossesse ou de l'allaitement, voir la rubrique 4.6, ainsi que les résumés des caractéristiques du produit des médicaments contenant du méthotrexate et du 5-fluorouracile.

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

Le lévofolate disodique doit être administré par voie intraveineuse exclusivement, soit tel quel en cas d'injection, soit dilué en cas de perfusion. Il ne doit jamais 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 lévofolate disodique 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 cancéreuse.

Le traitement par le lévofolate disodique peut masquer une anémie pernicieuse ou d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Un grand nombre de médicaments cytotoxiques – inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN – conduisent à des macrocytoses (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, tioguanine). De telles macrocytoses ne doivent pas être traitées par le lévofolate disodique.

#### Patients épileptiques

Chez les patients épileptiques traités par phénobarbital, phénytoïne, primidone et succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des crises en raison de la diminution des taux sériques des médicaments antiépileptiques. Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et, si nécessaire, un ajustement de la dose du médicament antiépileptique est recommandé pendant l'administration du lévofolate disodique et après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

### Lévofolinate disodique/5-fluorouracile

En cas d'association avec le 5-fluorouracile, le profil de toxicité du 5-fluorouracile peut être potentialisé, voire modifié par le lévofolinate disodique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucosites, des stomatites et/ou des diarrhées pouvant s'avérer dose-limitantes. Lorsque le lévofolinate disodique 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.

Des toxicités gastro-intestinales sont plus fréquemment observées et peuvent être plus sévères, voire menacer le pronostic vital (en particulier en cas de stomatite et de diarrhée). Le traitement des cas sévères consiste en l'interruption de l'administration du 5-fluorouracile et du lévofolinate disodique associée à un traitement de support par voie intraveineuse. Un traitement associant lévofolinate disodique et 5-fluorouracile ne doit être ni initié, ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelle que soit la sévérité observée, et ce jusqu'à disparition complète des 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. En cas de diarrhée et/ou stomatite, il est conseillé de réduire la dose de 5-fluorouracile jusqu'à disparition complète de ces symptômes. Sont particulièrement prédisposés 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 lors du traitement de ce type de patients.

Il est impératif d'indiquer aux patients de consulter immédiatement leur médecin traitant en cas de stomatite (ulcères légers à modérés) et/ou de diarrhée (selles liquides) deux fois par jour (voir également la rubrique 4.2).

Des précautions particulières devront être prises lors du traitement des sujets âgés, des patients affaiblis ou des patients ayant reçu une radiothérapie préliminaire, car le risque de toxicité chez ce type de patients peut s'avérer supérieur ; il est recommandé de débiter le traitement avec une dose réduite de 5-fluorouracile chez ce type de patients.

### Lévofolinate disodique/méthotrexate

Le lévofolinate disodique ne doit pas être administré en même temps qu'un antagoniste de l'acide folique antinéoplasique (ex. méthotrexate) dans le but de modifier ou d'enrayer une toxicité clinique, car l'effet thérapeutique de l'antagoniste peut être annulé, sauf dans le cas d'un surdosage d'antagoniste de l'acide folique (voir ci-dessous). Pour les détails spécifiques de réduction de la toxicité du méthotrexate, consulter le résumé des caractéristiques du produit du méthotrexate.

Un surdosage accidentel par un antagoniste des folates, tel que le méthotrexate, doit être traité comme une urgence médicale. Plus l'intervalle de temps entre l'administration du méthotrexate et celle du lévofolinate disodique est grand, plus l'efficacité du lévofolinate disodique à neutraliser la toxicité diminue. Le suivi de la concentration sérique en méthotrexate est essentiel dans la détermination de la dose optimale et de la durée du traitement par lévofolinate disodique. Un retard d'excrétion du méthotrexate peut être dû à un troisième secteur liquidien (comme dans le cas d'une ascite ou d'un épanchement pleural), à une insuffisance rénale, à une mauvaise hydratation ou à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylates. Dans de telles circonstances, des doses plus fortes de lévofolinate disodique ou une administration prolongée peuvent être indiquées.

Le lévofolinate disodique n'a aucun 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 rénal. Les patients qui présentent un retard de l'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les toxicités associées au méthotrexate (se reporter au résumé des caractéristiques du produit 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 doses plus fortes ou d'une utilisation prolongée du lévofolinate disodique.

Des doses excessives de lévofolinate disodique doivent être évitées, car elles peuvent affaiblir l'activité antitumorale du méthotrexate, en particulier dans le cas des tumeurs du SNC où le folinate disodique s'accumule suite à des administrations répétées.

La résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique également une résistance au « rattrapage » par acide folinique puisque ces deux médicaments partagent le même système de transport.

La possibilité que le patient prenne d'autres médicaments pouvant interagir avec le méthotrexate (ex. tout médicament pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate ou pouvant se lier à l'albumine sérique) doit toujours être prise en compte en cas d'anomalies des tests ou de toxicités cliniques.

#### Excipient(s) à effet notoire

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

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

Le lévofolinate disodique est un antidote des antagonistes de l'acide folique, comme le méthotrexate. Suite à l'utilisation de méthotrexate, un surdosage par lévofolinate disodique peut entraîner une perte de l'effet du méthotrexate (excès de rattrapage).

L'administration concomitante de lévofolinate disodique et d'un antagoniste de l'acide folique (ex. cotrimoxazole, pyriméthamine) entraîne une réduction de l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique, voire une neutralisation totale.

Il a été montré que l'administration concomitante de lévofolinate disodique et de 5-fluorouracile amplifie l'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracile.

Des diarrhées pouvant engager le pronostic vital ont été observées en cas d'administration combinée de 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile (bolus en IV une fois par semaine) et de lévofolinate disodique. Lorsque le lévofolinate disodique et le 5-fluorouracile sont utilisés en association, la dose de 5-fluorouracile doit être d'avantage réduite que lorsque le 5-fluorouracile est utilisé seul (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Le lévofolinate disodique peut diminuer l'effet des substances antiépileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides, et peut augmenter la fréquence des crises (une diminution des taux plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes, ni d'études cliniques bien contrôlées concernant l'utilisation du produit chez la femme enceinte ou allaitant. Aucune étude formelle de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec le lévofolinate disodique n'a été menée. Il n'existe aucun argument en faveur d'effets délétères de l'acide folinique au cours de la grossesse. Pendant la grossesse, le méthotrexate ne doit être administré qu'en cas d'indications strictes avec évaluation des bénéfices du médicament pour la mère par rapport au danger potentiel pour le fœtus. Si un traitement par méthotrexate ou un autre antagoniste des folates est initié malgré la grossesse, il n'existe pas de limitation quant à l'utilisation du lévofolinate disodique pour diminuer leur toxicité ou neutraliser leurs effets.

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

Veillez également consulter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments contenant du méthotrexate, d'autres antagonistes des folates et du 5-fluorouracile.

### Allaitement

On ne sait pas si le lévofolinate disodique est excrété dans le lait maternel. Le lévofolinate disodique seul peut être utilisé au cours de l'allaitement lorsque les indications thérapeutiques le justifient. Cependant, le méthotrexate et le 5-fluorouracile sont excrétés dans le lait maternel et ces deux substances actives sont contre-indiquées pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu avant toute initiation de ce type de traitement.

### Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets de l'acide folinique seul sur la fertilité et les fonctions générales de reproduction.

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

Le lévofolinate disodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état général du patient aura une influence bien plus importante que les éventuels effets provoqués par le médicament lui-même.

## 4.8 Effets indésirables

### **Fréquence**

- 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 toutes les indications thérapeutiques

Affections du système immunitaire	<u>Très rare</u> Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et urticaire
Affections psychiatriques	<u>Rare</u> Insomnies, agitation et dépression après de fortes doses

Affections du système nerveux	<u>Rare</u> Augmentation de la fréquence des convulsions chez les sujets épileptiques (voir également rubrique 4.5)
Affections gastro-intestinales	<u>Rare</u> Troubles gastro-intestinaux après de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Peu fréquent</u> De la fièvre a été observée après administration d'une solution injectable de lévofolinate disodique

Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> Insuffisance médullaire, y compris des cas fatals
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Fréquence indéterminée</u> Hyperammoniémie
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Érythrodysesthésie palmo-plantaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> Mucite, dont stomatite et chéilite Certains cas de mucite ont eu une issue fatale.

Schéma mensuel :

Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Vomissements et nausées
--------------------------------	---

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

Schéma hebdomadaire :

Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Diarrhées avec hauts grades de toxicité et déshydratation 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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté (voir détails ci-dessous).

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](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)



## 4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de séquelles chez les patients ayant reçu une dose de lévofolinate disodique significativement plus élevée que la dose recommandée.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

En cas d'utilisation du méthotrexate, un surdosage en lévofolinate disodique peut conduire à une diminution de l'efficacité du méthotrexate (excès de rattrapage).

En cas de surdosage d'une utilisation concomitante de 5-fluorouracile et de lévofolinate disodique, suivre les instructions concernant un surdosage de 5-fluorouracile.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents détoxifiants dans un traitement antinéoplasique, code ATC : V 03 AF

#### Mécanisme d'action

L'acide folinique est le dérivé formyle de l'acide tétrahydrofolique, c'est-à-dire la forme active de l'acide folique. L'acide lévofolinique est l'isomère L biologiquement actif de la forme racémique de l'acide folinique. Il est impliqué dans plusieurs processus métaboliques, y compris la synthèse de la purine, la synthèse du nucléotide pyrimidine et le métabolisme des acides aminés.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Motifs biochimiques du sauvetage folinique dans le cadre du traitement par le méthotrexate*

L'acide lévofolinique est fréquemment utilisé pour diminuer la toxicité et neutraliser l'action des antagonistes des folates, comme le méthotrexate. L'acide lévofolinique 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 le flux sortant des antagonistes des folates. Il protège également les cellules des effets des antagonistes des folates en restaurant le pool de folates réduits. L'acide lévofolinique ne requiert aucune réduction par l'enzyme dihydrofolate réductase. Il sert ainsi de source pré-réduite de H4-folate ; il peut par conséquent éviter le blocage des antagonistes des folates de la dihydrofolate réductase et être une source pour les diverses formes de coenzymes de l'acide folique.

##### *Motifs biochimiques d'association du lévofolinate disodique au 5-fluorouracile :*

Le 5-fluorouracile peut inhiber la synthèse de l'ADN en se fixant à l'enzyme thymidylate synthétase. L'association du lévofolinate disodique au 5-fluorouracile entraîne la formation d'un complexe ternaire stable composé de thymidylate synthétase, de 5-fluorodésoxyuridine monophosphate et de 5,10-méthylène tétrahydrofolate.

On obtient ainsi un blocage accru de la thymidylate synthétase avec augmentation de l'inhibition de la biosynthèse de l'ADN entraînant une augmentation de la cytotoxicité par rapport au 5-fluorouracile en monothérapie.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse de la même dose molaire de l'isomère actif, le lévofolinate disodique est bioéquivalent au lévofolinate de calcium et au racémate folinate disodique en termes de concentrations plasmatiques en acide lévofolinique et en acide 5-méthyltétrahydrofolique, son métabolite actif principal.

### Distribution

La liaison protéique de l'acide lévofolinique est d'environ 27 %. Le volume de distribution est d'environ 17,5 litres.

### Biotransformation

La forme isomère active, l'acide lévofolinique (l'acide L-5-formyl-tétrahydrofolique), est rapidement métabolisée en acide 5-méthyl-tétrahydrofolique dans le foie. On pense que cette conversion n'est pas liée à la présence de dihydrofolate réductase.

### Élimination

Environ 20 % d'une dose intraveineuse est excrétée sous forme d'acide lévofolinique inchangée dans les urines. La clairance de l'acide lévofolinique est d'environ 205 ml/min. Après administration intraveineuse, la demi-vie de l'acide lévofolinique et de son métabolite actif, l'acide 5-méthyl-tétrahydrofolique, est de 0,5 heure et de 6,5 heures, respectivement.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les tests de toxicité sur une utilisation combinée au 5-fluorouracile n'ont pas été menés. Aucune information supplémentaire pertinente pour le prescripteur non déjà incluse dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit n'est disponible.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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 % (voir rubrique 6.6) : la stabilité chimique et physique du produit à utiliser 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.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en verre incolore de type I munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert d'une capsule de type flip-off® en aluminium.

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

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Levofolic est administré par voie intraveineuse, soit tel quel en cas d'injection, soit dilué en cas de perfusion. 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 le5-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.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

Levofolic 50 mg/ml: BE314596  
Levofolic 200 mg/4ml: BE314605  
Levofolic 450 mg/9ml: BE314614

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

Date de première autorisation : 03.03.2008  
Date de dernier renouvellement : 06.03.2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :**

Date de mise à jour du texte : 04/2020  
Date d'approbation du texte : 08/2020