

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

<Dénomination du médicament>

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

Acide lévofolinique

<Encadré>

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 indésirable, 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ?
3. Comment utiliser LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : agents détoxifiants dans un traitement antinéoplasique - code ATC : V03AF.

Utilisation de Lévofolinate de sodium medac en association avec le méthotrexate

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 cytotatique) afin de neutraliser la toxicité des cytotatiques.

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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). LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC peut également servir à traiter une dose excessive en antagonistes de l'acide folique.

Utilisation de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC en association avec le 5-fluorouracile

On a montré que LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC augmente l'action de certains cytotatiques. 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 A CONNAITRE AVANT D'UTILISER LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ?

N'utilisez jamais LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion :

- 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 ;

pal (FR) Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution for injection or infusion

National version: 05/2023

- en association avec le 5 fluorouracile si vous souffrez de diarrhée sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC.

Général

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 jamais être administré dans le liquide céphalo-rachidien (voie intrathécale), car des effets secondaires très graves 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC ou d'augmenter la période d'administration de l'acide lévofolinique.

Précautions spéciales en cas d'utilisation de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 affaiblis 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'effet des médicaments suivants peut être influencé en cas de traitement simultané par LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC : 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC est administré en même temps que le méthotrexate, il est possible qu'il empêche ce médicament de fonctionner correctement.

Une utilisation simultanée de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC et de 5-fluorouracile augmentera l'efficacité et les effets indésirables du 5-fluorouracile.

Lorsque LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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.

<Enfants

Sans objet.>

<LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion avec des aliments

Sans objet.>

Grossesse, allaitement et fertilité

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 (LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC) peut être utilisé pour en réduire les effets indésirables.

Grossesse

Il n'existe aucun argument en faveur d'effets délétères du LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 devez pas recevoir de traitement ASSOCIANT LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC et 5-fluorouracile.

Allaitement

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

pal (FR) Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution for injection or infusion

National version: 05/2023

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 des véhicules ou à utiliser des machines en cas d'utilisation de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC seul. Votre état général aura une influence bien plus importante que les effets dus au LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC.

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion?

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

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

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC ne doit pas être administré dans le liquide céphalo-rachidien (voie intrathécale).

Dose de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC permettant d'augmenter les effets cytotoxiques du 5-fluorouracile

Il existe différents schémas posologiques possibles en cas de traitement associant LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 utilisé plus de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion que vous n'auriez dû

Des quantités excessives de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC, suivre les instructions concernant un surdosage par 5-fluorouracile.

<Si vous oubliez d'utiliser LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

Sans objet.>

<Si vous arrêtez d'utiliser LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

Sans objet.>

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Si vous ressentez un effet indésirable quel qu'il soit, veuillez en informer votre médecin immédiatement et discuter avec lui des dispositions à prendre.

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.

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.

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 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) :

- augmentation du taux d'ammoniac dans le sang.

En général, le profil de sécurité dépend du schéma posologique du 5-fluorouracile adopté, 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 autres 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

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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion?

Tenir ce médicament 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 de ce 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 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.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

- La substance active est :

Acide lévofolinique.....50,00 mg

Sous forme de lévofolinate disodique.....54,65 mg

Pour 1 mL de solution.

Un flacon de 1 mL de solution contient 54,65 mg de lévofolinate disodique, équivalent à 50 mg d'acide lévofolinique.

Un flacon de 4 mL de solution contient 218,6 mg de lévofolinate disodique, équivalent à 200 mg d'acide lévofolinique.

Un flacon de 9 mL de solution contient 491,85 mg de lévofolinate disodique, équivalent à 450 mg d'acide lévofolinique.

- Les autres composants sont :

Hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC est une solution injectable/pour perfusion transparente, incolore à légèrement jaune en flacon en verre incolore (type I) d'une contenance de 1 mL, 4 mL ou 9 mL, muni d'un bouchon de caoutchouc bromobutyl avec une capsule de type flip-off® en aluminium. Boîtes de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6

pal (FR) Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution for injection or infusion
National version: 05/2023

22880 WEDEL
ALLEMAGNE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MEDAC S.A.S.
1 RUE CROIX BARRET
69007 LYON
FRANCE

Fabricant

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

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

Allemagne : Levofolic 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung
Belgique : Levofolic 50 mg/ml solution injectable ou pour perfusion
Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie of infusie
Levofolic 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung
Estonie : Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste- või infusioonilahus
Finlande : Levofolic 50 mg/ml injektio/ infuusioneste, liuos
Levofolic 50 mg/ml injektions/infusionsvätska, lösning
France : Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable ou pour perfusion
Italie : Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Lettonie : Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Lituanie : Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis/infuzinis tirpalas
Pologne : Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Portugal: Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Royaume-Uni : Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection or infusion
Slovaquie : Levofolic 50 mg/ml injekčný alebo infúzny roztok
Slovénie : Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Suède : Natriumlevofolinat medac 50 mg/ml injektions- eller infusionsvätska, lösning La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

05/2023

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions d'utilisation et de manipulation de LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC

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 %.

pal (FR) Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution for injection or infusion

National version: 05/2023

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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

Après mélange 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 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.

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 intraveineuse de deux heures, suivi d'une injection en bolus de 400 mg/m² de 5-fluorouracile 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 intraveineuse sur une période de 2 heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracile en injection intraveineuse 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 intraveineuse 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 intraveineuse sur une période de 2 heures immédiatement suivi d'une injection intraveineuse 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 dose de 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peut s'avérer nécessaire en fonction de l'état du patient, de la réponse clinique et de la toxicité dose-limitante telle qu'indiquée dans l'information produit du 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.

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 disodique, 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 d'acide lévofolinique doivent être administrées par voie parentérale, car l'absorption entérale en lévofolinate disodique est saturable.

Le sauvetage folinique est nécessaire quand le méthotrexate est administré à des doses excédant 500 mg/m² de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses de 100 mg à 500 mg/m² de surface corporelle.

La dose et la durée du traitement du sauvetage folinique dépendent principalement du type et de la dose de la thérapie 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 - 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 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 ralentissement d'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré 48 heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en lévofolinate disodique doivent être adaptées en fonction du tableau suivant :

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration du méthotrexate	Acide lévofolinique 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 ²
≥ 1 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2 µmol/l	100 mg/m ²