RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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 contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant ;
- en association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Lévofolinate disodique en association avec le 5-fluorouracile en thérapie 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/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 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 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.

Le lévofolinate disodique peut être mélangé sans danger avec le 5-fluorouracile dans la même poche de perfusion ou pompe à perfusion, sans risquer d'entraîner une précipitation ni une occlusion du cathéter (voir section 6.6). L'administration combinée de lévofolinate disodique et de 5-fluorouracile peut également être intégrée à des schémas thérapeutiques contenant de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan.

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/m²
≥ 1.0 µmol/L	50 mg/m²
≥ 2.0 µmol/L	100 mg/m²

Mode d'administration

Le lévofolinate disodique est administré par voie intraveineuse, soit tel quel (non dilué) 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 à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le lévofolinate disodique n'est pas indiqué dans le traitement de l'anémie pernicieuse ou d'autres anémies dues à une carence en vitamine B_{12}. Bien que des rémissions hématologiques soient possibles, les manifestations neurologiques restent progressives.

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

- de contre-indications existantes au 5-fluorouracile,
- de diarrhée sévère.

Un traitement associant lévofolinate disodique et 5-fluorouracile ne doit pas être 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 au décès peut se produire (voir également les rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Concernant l'utilisation du lévofolinate 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 lévofolinate disodique doit être administré par voie intraveineuse exclusivement, soit tel quel (non dilué) 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 de lévofolinate disodique à la suite d'un surdosage intrathécal de méthotrexate.

Général

L'utilisation de lévofolinate 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 lévofolinate disodique peut masquer une anémie pernicieuse ou d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B_{12}.

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 lévofolinate disodique.

Patients épileptiques

Chez les patients épileptiques traités par phénobarbital, phénytoïne, primidone et succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des convulsions en raison de la diminution des taux plasmatiques 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 lévofolinate 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 mucites, 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 soutien par voie intraveineuse.

Un traitement associant folinate 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 plus important ; il est recommandé de débuter 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 ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale réversible et toutes les toxicités associées au méthotrexate (se reporter au 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 sauvetage 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 de laboratoire 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 sauvetage »).

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/m² de 5-fluorouracile (bolus en intraveineuse 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 davantage 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 convulsions (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

Aucune étude clinique adéquate et contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Chez l'animal, aucune étude de toxicité du lévofolinate disodique sur la reproduction n'a été menée. Rien n'indique que l'acide folinique induit des effets nocifs lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Pendant la grossesse, le méthotrexate ne doit être administré qu'en cas d'indications strictes, pour lesquelles les bénéfices du médicament pour la mère doivent être évalués vis-à-vis du danger potentiel pour le fœtus. Si un traitement par le méthotrexate ou un autre antagoniste des folates est initié malgré la grossesse, il n'existe pas de restriction à l'utilisation du lévofolinate disodique pour diminuer leur toxicité ou contrecarrer leurs effets.

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

Veuillez 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 (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥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	Très rare Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et urticaire
Affections psychiatriques	Rare Insomnies, agitation et dépression après de fortes doses
Affections du système nerveux	Rare Augmentation de la fréquence des convulsions chez les sujets épileptiques (voir également rubrique 4.5)
Affections gastro-intestinales	Rare Troubles gastro-intestinaux après de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent De la fièvre a été observée après administration d'une solution injectable de lévofolinate disodique

En association avec le 5-fluorouracile

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

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Insuffisance médullaire, y compris des cas fatals
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée Hyperammoniémie

Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Érythrodysesthésie palmo-plantaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Mucite, dont stomatite et chéilite. Certains cas de mucite ont eu une issue fatale.

Schéma mensuel :

Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements et nausées

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

Schéma hebdomadaire :

Affections gastro-intestinales	Très fréquent Diarrhées avec hauts grades de toxicité et déshydratation pouvant conduire à une hospitalisation, voire 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 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/

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 sauvetage »).

En cas de surdosage de l'association 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 : V03AF10.

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 inchangé 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.

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 % (voir rubrique 6.6), 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.

6.4. 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 rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL, 4 mL ou 9 mL de solution en flacon en verre incolore (type I) muni d'un bouchon de caoutchouc bromobutyl avec une capsule de type flip-off® en aluminium ; boîte de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 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 %.

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.

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

- 34009 383 897 9 1 : 1 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 383 898 5 2 : 1 mL en flacon (verre), boîte de 5.
- 34009 383 899 1 3 : 4 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 383 901 6 2 : 4 mL en flacon (verre), boîte de 5.
- 34009 383 902 2 3 : 9 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 383 903 9 1 : 9 mL en flacon (verre), boîte de 5.

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

Date de première autorisation : 19.02.2008

Date de dernier renouvellement : 06.03.2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.