

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES
MEDICAMENTS, VOIES D'ADMINISTRATION, TITULAIRES D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE, CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET TAILLES
D'EMBALLAGE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat Membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Concentration/Volume</u>	<u>Taille d'emballage</u>
Autriche	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 25
Belgique	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin Calcium	3 mg/1 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	3 mg/ml	6
		Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 10

Allemagne	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Leucovorin	30 mg	Poudre pour solution injectable	IV ou IM	Flacon	30 mg	1, 5, 10
	Leucovorin	3 mg/1 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
	Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	500 mg/50 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	900 mg/90 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10

	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1, 5, 10
Grèce	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou 1 25th Martiou Str. 164 52 Athens Greece	Leucovorin/Led 100 mg/10 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1
		Leucovorin/Led 200 mg/20 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1
		Leucovorin/Led 30 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	30 mg	1
Irlande	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS United Kingdom	Lederfolin 350 mg/35 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1
		Lederfolin 350 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	350 mg	1
		Lederfolin 15 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	15 mg	1
		Lederfolin 30 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	30 mg	1
Luxembourg		Lederfolin 3 mg/1 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	3 mg/ml	10
	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin 3 mg/1 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	3 mg/ml	6
		Ledervorin 50 mg/5 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	10 mg/ml	1, 10

	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
Portugal	Lederfoline	5 mg/2 ml	Solution injectable	IV ou IM	Ampoule	2.5 mg/ml	1
	Lederfoline	50 mg/5 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfoline	350 mg/35 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Solution injectable	IV ou IM	Flacon	10 mg/ml	1
Espagne	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devio Algete, km 1	50 mg	Poudre pour solution injectable	IV ou IM	Poudre : Flacon Eau pour injection : Ampoule	Poudre : 50 mg Eau pour injection: 5 ml	1

28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spain	Lederfolin	350 mg	Poudre pour solution injectable	IV	Flacon	350 mg	1
	Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Solution injectable	IM	Ampoule	3 mg/1 ml	6
Royaume-Uni Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom	Lederfolin	350 mg/35 ml	Solution injectable	IV, IM	Flacon	10 mg/ml	1
	Lederfolin	350 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	350 mg	1
	Calcium Leucovorin	15 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	15 mg	1
	Calcium Leucovorin	30 mg	Poudre pour solution injectable	IV, IM	Flacon	30 mg	1
	Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Solution injectable	IV, IM	Ampoule	3 mg/ml	10

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LEDERFOLINE (et des dénominations associées - voir annexe I)

Le folinate de calcium est le sel de calcium de l'acide 5-formyl-tétrahydrofolique. Il s'agit d'un métabolite actif de l'acide folinique, et d'un coenzyme essentiel pour la synthèse des acides nucléiques dans le cas de certains traitements cytotoxiques. Ce médicament est maintenant utilisé depuis 50 ans, essentiellement sous la supervision de médecins oncologistes.

La France a saisi l'EMA pour Lederfoline et les dénominations associées en raison de divergences au niveau des résumés des caractéristiques du produit autorisés au niveau national, en particulier à propos des rubriques «Indications», «Posologie» et «Contre-indications» du résumé des caractéristiques du produit.

Sur la base des motifs de la saisine, le point examiné par le CPMP était une harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, en particulier à propos des indications thérapeutiques, de la posologie et des contre-indications.

Les aspects suivants relatifs à la qualité, l'efficacité et la sécurité, ont été examinés.

- Aspects relatifs à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité et les données pharmaceutiques présentées dans le RCP ont été harmonisées, à l'exception des rubriques qui doivent être introduites au niveau national par les États membres pour mettre le RCP harmonisé en application.

- Aspects relatifs à l'efficacité

L'utilisation de folinate de calcium en relation avec un traitement par le méthotrexate et en association avec le 5-FU (notamment chez les patients atteints d'un cancer colorectal) est considérée comme bien établie même si la posologie peut varier, en particulier dans le dernier cas. Le folinate de calcium est également un antidote reconnu des antagonistes de l'acide folique: le trimétrexate, le triméthoprim et le pyriméthamine. Le folinate de calcium peut enfin être administré par voie intraveineuse à des fins de prévention et de traitement d'une carence en folate quand celle-ci ne peut être ni évitée ni corrigée par l'administration d'acide folique par voie orale.

- Aspects relatifs à la sécurité

La contre-indication en cas d'anémie pernicieuse et d'autres anémies attribuables à une carence en vitamine B12 était acceptée. La rubrique sur la grossesse et l'allaitement a été révisée compte tenu du fait que la recommandation dépend essentiellement de l'usage concomitant d'un traitement cytotoxique. Aucun autre problème particulier n'a été soulevé à propos de la sécurité mais la formulation des rubriques «Contre-indications», «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi», «Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions», «Grossesse et allaitement» et «Effets indésirables» a été clarifiée et régularisée conformément à la ligne directrice sur le résumé des caractéristiques du produit.

Rapport bénéfice/risque

Au cours de ces 50 années, une certaine expérience a été acquise sur l'utilisation clinique et la sécurité du folinate de calcium. D'après la documentation fournie par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et en se fondant sur la discussion scientifique au sein du comité, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque du folinate de calcium (solution injectable et poudre pour solution injectable) est positif pour les indications acceptées et harmonisées.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine visait à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit;
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation soumise et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est présenté à l'annexe III pour Lederfoline et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE : CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUEE ET EN COURS DE VALIDITE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<Lerderfoline et noms associés> <Dosage> <forme pharmaceutique>

(Voir Annexe I – Pour l’implémentation en National)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Chaque flacon de <X ml> de solution contient <Y mg/ml> d’acide folinique sous forme de folinate de calcium.]

<Chaque flacon de poudre contient <X mg> d’acide folinique sous forme de folinate de calcium. Après reconstitution, la concentration est de <Y mg/ml>.>

(Voir Annexe I – Pour l’implémentation en National)

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<Solution injectable.>

<Poudre pour solution injectable.>

(Voir Annexe I – Pour l’implémentation en National)

4. DONNÉES CLINIQUES

(Les sections encadrées de [...] ne s’appliquent pas aux dosages de 3mg/1ml et 5mg/2ml)

4.1 Indications thérapeutiques

Le folinate de calcium 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 thérapie cytotoxique, cette procédure est communément appelée « sauvetage folinique».
- [En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique.]

4.2 Posologie et mode d’administration

Pour administration intraveineuse et intramusculaire uniquement. En cas d’administration intraveineuse, pas plus de 160 mg de folinate de calcium par minute ne doivent être injectés, en raison de la quantité de calcium contenue dans la solution.

Pour les perfusions intraveineuses, le folinate de calcium peut être dilué avant utilisation dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou dans une solution de glucose à 5%. Voir aussi sections 6.3 et 6.6.

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 folinate de calcium, 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 25-50 mg doivent être administrées par voie parentérale car l'absorption entérale en folinate de calcium 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 du dosage de la thérapie au méthotrexate, de la survenue de symptômes de toxicité, et de la capacité individuelle d'excrétion du méthotrexate. En règle générale, la première dose de folinate de calcium est de 15 mg (6-12 mg/m²) à donner 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 folinate de calcium, des mesures visant à assurer l'excrétion rapide en méthotrexate (maintien d'un débit urinaire élevé et alcalinisation des urines) font partie intégrante du traitement du *sauvetage folinique*. La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique.

Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré quarante huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en folinate de calcium doivent être adaptées selon le tableau suivant :

Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration de méthotrexate	Folinate de calcium 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	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

[En association avec le 5-fluorouracile en thérapie cytotoxique :

Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale.

Les schémas thérapeutiques suivants ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastasé et sont donnés comme exemples. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant.

Schéma bi-mensuel: Folinate de calcium à 200 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 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: Folate de calcium à 20 mg/m² par injection intraveineuse en bolus ou 200 à 500 mg/m² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracile par injection intraveineuse en bolus, au milieu ou à la fin de la perfusion de folinate de calcium.

Schéma mensuel : Folate de calcium à 20 mg/m² par injection intraveineuse en bolus ou 200 à 500 mg/m² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures suivi immédiatement par une injection intraveineuse en bolus de 425 ou 370 mg/m² de 5-fluorouracile pendant 5 jours consécutifs.

Pour le traitement associé avec le 5-fluorouracile, des modifications de la posologie de 5-fluorouracile et des intervalles sans traitement peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la condition du patient, de la réponse clinique et de la dose limite de toxicité comme mentionné dans l'information produit du 5-fluorouracile. Une réduction de la posologie du folinate de calcium n'est pas requise.

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

Antidote des antagonistes de l'acide folique, trimétrexate, triméthoprim, et pyriméthamine :

Toxicité du trimétrexate :

- Prévention : Le folinate de calcium doit être administré quotidiennement lors du traitement par le trimétrexate et pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate. Le folinate de calcium peut être administré soit par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 80 mg/m², soit par voie orale avec 4 doses de 20 mg/m² administrées à intervalles de temps égaux. Les doses journalières de folinate de calcium doivent être ajustées selon la toxicité hématologique du trimétrexate.
- Surdosage (survenue possible lors de l'administration de doses de trimétrexate supérieures à 90 mg/m² sans administration concomitante de folinate de calcium) : après arrêt du trimétrexate, administration de 40 mg/m² de folinate de calcium par injection intraveineuse toutes les 6 heures pendant 3 jours.

Toxicité du triméthoprim :

- Après arrêt du triméthoprim, administration de 3 à 10 mg par jour de folinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.

Toxicité de la pyriméthamine :

- Dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 5 à 50 mg/jour de folinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au folinate de calcium ou à l'un des excipients.
- Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à une carence en vitamine B₁₂.

Lors de l'utilisation du folinate de calcium en association avec le méthotrexate [ou le 5-fluorouracile] pendant la grossesse ou l'allaitement, se référer à la section 4.6 « Grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant du méthotrexate [et du 5-fluorouracile].

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le folinate de calcium doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse et ne doit pas 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 folinate de calcium 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 anti-cancéreuse.

Le traitement par le folinate de calcium peut masquer une anémie pernicieuse et d'autres anémies résultant d'une carence en vitamine B₁₂.

Beaucoup de médicaments cytotoxiques – inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN – conduisent à des macrocytoses (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine). De telles macrocytoses ne doivent pas être traitées par l'acide folinique.

Chez les patients épileptiques traités par le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, et les succinimides, il existe un risque d'augmentation de la fréquence des convulsions en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de l'anti-épileptique. Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et si nécessaire une adaptation de la dose de l'anti-épileptique, est recommandé pendant l'administration de folinate de calcium et après l'arrêt du traitement (voir aussi section 4.5 Interactions).

[Folinate de calcium /5-fluorouracile]

Le folinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes. Quand le folinate de calcium 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.

Un traitement associant 5-fluorouracile/folinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelque soit la sévérité, et ce jusqu'à disparition complète de tous ces 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. Si des diarrhées et/ou des stomatites surviennent, il est conseillé de réduire les doses de 5-FU jusqu'à disparition complète de ces symptômes. Sont spécialement prédisposées 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 lorsque ces patients seront traités.

Chez les patients âgés et les patients qui ont reçu une radiothérapie préliminaire, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses réduites de 5-fluorouracile.

Le folinate de calcium ne doit pas être mélangé avec du 5-fluorouracile dans la même injection ou perfusion IV.

Les taux de calcium doivent être suivis chez les patients recevant un traitement associant 5-fluorouracile/folinate de calcium et un apport complémentaire en calcium doit être fourni si ces taux sont bas.]

Folate de calcium /méthotrexate

Pour les détails spécifiques de réduction de la toxicité du méthotrexate, se référer au RCP du méthotrexate.

Le folinate de calcium n'a pas d'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 des reins. 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 RCP du méthotrexate). La présence d'une insuffisance rénale pré-existante ou induite par le méthotrexate est potentiellement associée à un retard d'excrétion du méthotrexate et peut augmenter le besoin de plus fortes doses ou d'une utilisation prolongée de folinate de calcium.

Des doses excessives de folinate de calcium doivent être évitées puisque cela peut atténuer l'activité anti-tumorale du méthotrexate, spécialement dans le cas de tumeurs du SNC où le folinate de calcium s'accumule après des administrations répétées.

La résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique aussi une résistance au *sauvetage folinique* puisque ces deux médicaments partagent le même système de transport.

Un surdosage accidentel avec un antagoniste des folates, tel que le méthotrexate, doit être traité comme une urgence médicale. Plus l'intervalle de temps séparant l'administration du méthotrexate de celle du folinate de calcium augmente, plus l'efficacité du folinate de calcium à contrecarrer la toxicité diminue.

La possibilité que le patient prenne un autre traitement pouvant interagir avec le méthotrexate (par exemple, tout médicament pouvant interférer avec l'élimination du méthotrexate ou pouvant se lier à l'albumine sérique) doit toujours être prise en compte lorsque des anomalies des tests de laboratoire ou des toxicités cliniques sont observées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Quand le folinate de calcium est donné en association avec un antagoniste de l'acide folique (par exemple le cotrimoxazole, la pyriméthamine) l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.

Le folinate de calcium peut diminuer l'effet des substances anti-épileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides, et peut augmenter la fréquence des convulsions (une diminution des taux plasmatiques des médicaments anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des co-facteurs) (voir aussi sections 4.4 et 4.8).

L'administration concomitante de folinate de calcium et de 5-fluorouracile a été montrée comme augmentant l'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracile [(voir sections 4.2, 4.4 et 4.8.)]

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, les données, provenant d'études bien conduites, menées chez la femme enceinte ou allaitant sont insuffisantes. Chez l'animal, avec le folinate de calcium, les études de toxicité sur la reproduction n'ont pas été menées. Rien n'indique que l'acide folique 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 ou l'allaitement, il n'existe pas de limitation à l'utilisation du folinate de calcium pour diminuer leur toxicité ou contrecarrer leurs effets.

[L'utilisation du 5-fluorouracile est généralement contre-indiquée pendant la grossesse et est contre-indiqué pendant l'allaitement ; ceci s'applique aussi à l'utilisation combinée du folinate de calcium et du 5-fluorouracile.]

Veillez aussi vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit pour les médicaments contenant du méthotrexate, d'autres antagonistes des folates [et du 5-fluorouracile].

Allaitement

Le passage du folinate de calcium dans le lait maternel n'a pas été évalué. Le folinate de calcium peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire en fonction des indications thérapeutiques.

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

Il n'a pas été mis en évidence que le folinate de calcium ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

[Concernant les deux indications thérapeutiques :]

Troubles du système immunitaire

Très rare (<0,01%) : réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactoïdes et de l'urticaire.

Troubles psychiatriques

Rare (0,01-0,1%) : insomnie, agitation et dépression après de fortes doses.

Troubles gastro-intestinaux

Rare (0,01-0,1%) : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

Troubles neurologiques

Rare (0,01-0,1%) : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques (voir aussi section 4.5 Interactions).

Troubles généraux et réactions au site d'injection

Peu fréquent (0,1-1%) : de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium.

[Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile :

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

Schéma mensuel :

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent (>10%) : vomissements et nausées

Troubles généraux et affections au site d'administration

Très fréquent (>10%) : toxicité au niveau des muqueuses (sévère)

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

Schéma hebdomadaire :

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent (>10%) : diarrhées avec un haut grade de toxicité, et déshydratations, pouvant conduire à une hospitalisation, voire même au décès.]

4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de séquelle chez les patients ayant reçu une dose de folinate de calcium significativement plus élevée que la dose recommandée. Cependant, des quantités excessives de folinate de calcium peuvent annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.

[Lorsqu'un surdosage de l'association 5-fluorouracile / folinate de calcium se produit, les instructions en cas de surdosage en 5-fluorouracile doivent être suivies.]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments détoxifiants dans un traitement cytostatique ; Code ATC : V03AF03

Le folinate de calcium est le sel de calcium de l'acide 5-formyl tétrahydrofolique. C'est un métabolite actif de l'acide folinique et une coenzyme essentielle pour la synthèse des acides nucléiques dans les thérapies cytotoxiques.

Le folinate de calcium est fréquemment utilisé pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes des folates, tels que le méthotrexate. Le folinate de calcium 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 l'efflux des antagonistes des folates. Il protège aussi les cellules des effets des antagonistes des folates par restauration du pool réduit en folates. Le folinate de calcium sert de source pré-réduite de H4-folate ; il peut par conséquent éviter le blocage des antagonistes des folates et être une source pour les diverses formes de coenzymes de l'acide folique.

[Le folinate de calcium est aussi fréquemment utilisé dans la modulation biochimique de la fluoropyridine (5-FU) pour augmenter son activité cytotoxique. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthase (TS), une enzyme clef impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine, et le folinate de calcium favorise l'inhibition de la TS en augmentant le pool de folate intracellulaire, stabilisant ainsi le complexe 5FU-TS et augmentant l'activité.]

Enfin, le folinate de calcium en intraveineux peut être administré pour la prévention et le traitement d'un déficit en folates quand celui-ci ne peut être évité ou corrigé par l'administration d'acide folique par voie orale. Cela peut être le cas lors d'une nutrition parentérale totale et dans le cas de troubles sévères de malabsorption. Il est aussi indiqué pour le traitement des anémies mégalo-blastiques dues à une déficience en acide folique, lorsque l'administration par voie orale est impossible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration par voie intramusculaire de la solution aqueuse, la disponibilité systémique est comparable à celle de l'administration par voie intraveineuse. Cependant, les pics sériques (C_{max}) atteints sont plus bas.

Métabolisme

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

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

Distribution

Le volume de distribution de l'acide folinique est inconnu.

Les pics sériques de la substance parente (acide D/L-5-formyl-tétrahydrofolique, acide folinique) sont atteints 10 minutes après administration I.V.

L'AUC pour la L-5-formyl-THF et la 5-méthyl-THF est respectivement de 28,4+/- +3,5 mg.min/l et de 129+/- +112 mg.min/l après une dose de 25 mg. L'isomère D inactif est présent en plus grande concentration que le L-5-formyl-tétrahydrofolate.

Elimination

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

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

Excrétion

A 80-90% dans les urines (métabolites inactifs 5- et 10- formyl-tétrahydrofolates), 5-8% dans les fèces.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'y a pas de données pré-cliniques considérées pertinentes pour la sécurité clinique hormis les données comprises dans les autres parties du RCP.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

(Pour être implémenté nationalement)

6.2 Incompatibilités

Des incompatibilités ont été rapportées entre les formes injectables de folinate de calcium et les formes injectables de dropéridol, fluorouracile, foscarnet et méthotrexate.

Dropéridol

1. Le dropéridol à 1,25 mg/0,5 ml avec le folinate de calcium à 5 mg/0,5 ml précipite immédiatement par mélange direct dans une seringue après 5 minutes à 25° C suivi de 8 minutes de centrifugation.

2. Le dropéridol à 2,5 mg/0,5 ml avec le folinate de calcium à 10 mg/0,5 ml précipite immédiatement quand les médicaments sont injectés séquentiellement dans une tubulure en Y, non rincée entre les deux injections.

Fluorouracile

Le folinate de calcium ne doit pas être mélangé dans la même perfusion que le 5-fluorouracile car un précipité peut se former. Le fluorouracile à 50 mg/ml avec le folinate de calcium à 20 mg/ml, avec ou sans solution de dextrose à 5% dans l'eau, ont été montrés comme étant incompatibles lors de mélanges en différentes quantités et conservés à + 4°C, + 23°C, ou + 32°C dans des flacons en pchlorure de polyvinyle.

Foscarnet

Il a été rapporté que le foscarnet à 24 mg/ml mélangé au folinate de calcium à 20 mg/ml produit une solution jaune trouble.

6.3 Durée de conservation

(Pour être implémenté nationalement)

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

A conserver à l'abri de la lumière dans le conditionnement primaire d'origine.

(Pour être implémenté nationalement)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

(Voir Annexe I – Pour l'implémentation en National)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Le folinate de calcium doit être inspecté visuellement avant administration. La solution pour injection ou perfusion doit être une solution claire et jaunâtre. Si la solution est trouble ou si l'on observe des particules dans cette solution, celle-ci doit être éliminée. La solution de folinate de calcium pour injection ou perfusion est destinée à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

(Voir Annexe I – Pour l'implémentation en National)

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

