

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Folinate EG 100mg/10ml solution injectable
Folinate EG 200mg/20ml solution injectable
Folinate EG 500mg/50ml solution injectable
Folinate EG 1000mg/100ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml Folinate EG 10 mg/ml de solution injectable contient 10,8 mg de folinate de calcium, soit 10 mg d'acide folinique.

Un flacon de 10 ml contient 108 mg de folinate de calcium, soit 100 mg d'acide folinique.
Un flacon de 20 ml contient 216 mg de folinate de calcium, soit 200 mg d'acide folinique.
Un flacon de 50 ml contient 540 mg de folinate de calcium, soit 500 mg d'acide folinique.
Un flacon de 100 ml contient 1080 mg de folinate de calcium, soit 1000 mg d'acide folinique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution claire, jaunâtre ou jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1. Le folinate de calcium est utilisé pour réduire la toxicité et neutraliser l'action des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans les thérapies cytotoxiques. Cette procédure est plus connue sous le nom de « sauvetage de folinate de calcium ».
2. Traitement de cancers colorectaux avancés en combinaison avec du 5-fluorouracil (5-FU).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le folinate de calcium est administré parentéralement par injection intramusculaire, injection intraveineuse ou perfusion. Ne pas administrer le folinate de calcium de façon intrarachidienne. Dans le cas d'une administration intraveineuse, la dose administrée de folinate de calcium par minute ne devrait pas dépasser 160 mg en raison du contenu calcique de la solution.

En règle générale, un sauvetage de folinate de calcium doit être effectué par administration parentérale chez les patients présentant des syndromes de malabsorption ou tous autres troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées, subocclusion intestinale, etc.) lorsque l'absorption entérique n'est pas assurée. Les dosages supérieurs à 50 mg doivent être administrés parentéralement.

Pour les perfusions intraveineuses, le folinate de calcium peut être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 % avant usage. Consultez également les rubriques 6.3 et 6.6.

Sauvetage de folinate de calcium dans la thérapie au méthotrexate :

Étant donné que le régime du sauvetage de folinate de calcium dépend fortement de la posologie et de la méthode d'administration de doses intermédiaires ou élevées de méthotrexate, le protocole au méthotrexate guidera le régime de dosage du sauvetage de folinate de calcium. Par conséquent, il est préférable de se référer au protocole appliqué de dosage intermédiaire ou élevé pour la posologie et la méthode d'administration du folinate de calcium.

Les directives suivantes peuvent servir d'illustration pour le régime de dosage du sauvetage de folinate de calcium.

Sauvetage de folinate de calcium dans la thérapie au méthotrexate à dosage intermédiaire et élevé :

Le sauvetage de folinate de calcium est nécessaire lorsque le méthotrexate est administré à des doses dépassant les 500 mg/m² de surface corporelle et doit être considéré dans le cas des dosages de 100 mg à 500 mg/m² de surface corporelle.

Étant donné que la tolérance aux antagonistes de l'acide folique dépend de nombreux facteurs, il n'y a pas de directives strictes pour le dosage du folinate de calcium en fonction de la dose de méthotrexate.

Le dosage et la durée de l'utilisation du folinate de calcium dépendent principalement du type du dosage de thérapie au méthotrexate ou de l'apparition de symptômes de toxicité. En règle générale, la première dose de folinate de calcium est de 15 mg (6-12 mg/m²) à administrer 12 à 24 heures (24 heures au plus tard) après le début de la perfusion de méthotrexate. La même dose doit être administrée toutes les 6 heures pendant une période de 72 heures. Après plusieurs doses parentérales, le traitement peut être administré sous sa forme orale.

Quarante-huit heures après le début de la perfusion de méthotrexate, procédez à une mesure du niveau de méthotrexate résiduel. Si le niveau de méthotrexate résiduel est supérieur à 0,5 µmol/l, les dosages de folinate de calcium doivent être adaptés selon le tableau suivant :

Niveau sanguin de méthotrexate résiduel 48 heures après le début de l'administration de méthotrexate :	Folinate de calcium supplémentaire à administrer toutes les 6 heures pendant 48 heures jusqu'à ce que le niveau de méthotrexate soit inférieur 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

Tests en laboratoire : les patients recevant du folinate de calcium après une thérapie au méthotrexate, y compris le surdosage ou l'évacuation réduite de méthotrexate, doivent être contrôlés et le niveau de créatinine et de méthotrexate dans le sérum doit être mesuré toutes les 24 heures. Le dosage du folinate de calcium doit être ajusté selon les résultats des tests de laboratoire.

En combinaison avec du 5-fluorouracil pour le traitement de cancers colorectaux avancés ou métastatiques :

Différents régimes et différents dosages sont utilisés sans qu'aucun n'ait été prouvé comme étant le dosage optimal.

Les régimes suivants ont été utilisés chez l'adulte:

Régime hebdomadaire : 20 ou 200 mg/m² de folinate de calcium par perfusion intraveineuse sur une période de deux heures plus 500 mg/m² de 5-fluorouracil par injection intraveineuse de bol pendant ou à la fin de la perfusion de folinate de calcium.

Régime mensuel : une fois par mois durant cinq jours consécutifs : 20 ou 200 mg/m² de bol de folinate de calcium immédiatement suivis de 425 ou 370 mg/m² d'injection de bol intraveineuse de 5-fluorouracil.

Pour la thérapie combinatoire au 5-fluorouracil, une modification du dosage de 5-fluorouracil et de la

période sans traitement peut s'avérer nécessaire selon l'état du patient, la réponse clinique et la toxicité limitant le dosage comme indiqué dans la notice du produit du 5-fluorouracil. Une réduction du dosage de folinate de calcium n'est pas requise.

Le nombre de cycles de répétition utilisés est à la discrétion du clinicien.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au folinate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le folinate de calcium ne doit pas être utilisé pour le traitement d'anémies pernicieuses ou d'autres anémies mégaloblastiques causées par la carence en vitamine B₁₂. Bien que des rémissions hématologiques puissent survenir, les manifestations neurologiques restent progressives.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le folinate de calcium ne doit être utilisé avec du méthotrexate ou du 5-fluorouracil que sous la supervision directe d'un clinicien expérimenté dans l'usage d'agents cancéreux chimiothérapeutiques.

Le folinate de calcium n'a pas d'effet sur les toxicités non hématologiques du méthotrexate telles que la néphrotoxicité entraînée par la précipitation du méthotrexate et/ou de métabolites dans les reins.

Le dosage excessif de folinate de calcium doit être évité, car cela pourrait compromettre l'activité antitumorale du méthotrexate, surtout dans les tumeurs CNS où le folinate de calcium s'accumule après plusieurs séries.

La résistance au méthotrexate entraînée par un transport membranaire inférieur implique également la résistance au sauvetage de l'acide folinique étant donné que les deux produits thérapeutiques partagent le même système de transport.

Pour des informations spécifiques sur la réduction de la toxicité du méthotrexate, veuillez vous référer au RCP du méthotrexate.

De nombreux produits thérapeutiques cytotoxiques – inhibiteurs directs ou indirects de synthèse de l'ADN – mènent à la macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine). Une telle macrocytose n'est pas considérée comme étant traitable par l'acide folinique.

Dans le régime combinatoire au 5-fluorouracil, le risque de toxicité du 5-fluorouracil est augmenté par le folinate de calcium, surtout chez les patients âgés ou affaiblis. Les manifestations les plus courantes sont la leucopénie, la mucosite et/ou la diarrhée qui pourraient limiter le dosage. Lorsque le folinate de calcium et le 5-fluorouracil sont utilisés dans le traitement du cancer colorectal, le dosage de 5-fluorouracil doit être réduit davantage en cas de toxicité par rapport à une utilisation de 5-fluorouracil uniquement. Les toxicités observées chez les patients traités avec la thérapie combinatoire sont qualitativement similaires à celles observées chez les patients traités avec une monothérapie au 5-fluorouracil.

Des toxicités gastro-intestinales sont observées plus fréquemment et peuvent être plus graves et même mortelles. Dans les cas les plus graves, la combinaison de folinate de calcium et de 5-fluorouracil doit être arrêtée.

Lorsque le folinate de calcium a été administré intrarachidiennement à cause d'un surdosage intrarachidien au méthotrexate, un décès a été rapporté.

Chez les patients épileptiques traités au phénobarbital, à la phénytoïne, à la primidone, il y a un risque d'augmentation de la fréquence des crises entraînées par la réduction de la concentration des médicaments antiépileptiques dans le plasma. Il est recommandé de procéder à un contrôle clinique, un éventuel contrôle des concentrations dans le plasma et, si nécessaire, une adaptation du

médicament antiépileptique durant l'administration du folinate de calcium et après son arrêt (cf. 4.5).

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

Lorsque le folinate de calcium est administré en conjonction avec un antagoniste de l'acide folique (par exemple cotrimoxazole, pyriméthamine), l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique pourrait s'avérer réduite, voire complètement neutralisée.

Le folinate de calcium peut réduire les effets de substances antiépileptiques : phénobarbital, primidone, phénytoïne, succinimides et peut augmenter la fréquence des crises (une diminution des niveaux de médicaments inducteurs enzymatiques anticonvulsivants peut être observée à cause de l'augmentation du métabolisme hépatique étant donné que les folates sont l'un des cofacteurs).

Il a été prouvé que l'administration concomitante de folinate de calcium et de 5-fluorouracil augmente l'efficacité et la toxicité du 5-fluorouracil (cf. rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La thérapie au méthotrexate est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement. Si le traitement au méthotrexate, après diagnostic exact correspondant, devait avoir lieu malgré la grossesse ou l'allaitement, il n'y a pas de limite concernant l'utilisation du folinate de calcium pour la prophylaxie de la toxicité du méthotrexate (sauvetage de folinate de calcium).

Il n'y a pas d'expérience dans le traitement des femmes enceintes ou allaitant avec la combinaison folinate de calcium/5-fluorouracil et/ou autres agents antinéoplasiques ; cependant, un tel traitement est généralement contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, même avec l'inclusion du folinate de calcium.

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

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Le folinate de calcium ne devrait cependant pas affecter cette aptitude.

Si le folinate de calcium est utilisé en même temps que le 5-fluorouracil, le risque de subir des effets secondaires causés par le 5-fluorouracil (p. ex. vertige, somnolence, perturbations visuelles et nausées) pourrait être accru. Par conséquent, les patients à qui l'on a prescrit cette combinaison ne devraient pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les deux indications thérapeutiques:

Affections du système immunitaire

Très rare: réactions allergiques, y compris les réactions anaphylactoïdes / anaphylactiques et urticaires.

Affections psychiatriques

Rare: insomnie, agitation et dépression après de fortes doses.

Affections gastro-intestinales

Rare: affections gastro-intestinales après de fortes doses.

Affections du système nerveux

Rare: augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie (voir aussi rubrique 4.5).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: de la fièvre a été observée après l'administration du folinate de calcium en tant que solution injectable.

Thérapie combinatoire avec du 5-fluorouracil:

Généralement, le profil de sécurité dépend du régime appliqué de 5-fluorouracil étant donné l'accroissement des toxicités induites par le 5-fluorouracil:

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: hyperammonémie

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: insuffisance de la moelle osseuse, y compris des cas à issue fatale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: mucosite, y compris stomatite et chéilite. Des cas mortels sont survenus suite à une mucosite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: érythrodysesthésie palmoplantaire

Régime mensuel:

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: vomissements et nausées.

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

Régime hebdomadaire :

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: diarrhée avec de hauts degrés de toxicité et déshydratation, entraînant une admission à l'hôpital pour traitement voire même la mort.

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 site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

La toxicité aiguë est faible. Le surdosage n'entraîne généralement aucun symptôme et le traitement symptomatique du surdosage n'est probablement pas nécessaire.

En cas de surdosage de la combinaison de 5-fluorouracil avec du folinate de calcium, suivez les instructions relatives au surdosage du 5-fluorouracil.

Dans le cas de l'utilisation du méthotrexate, un surdosage de folinate de calcium peut entraîner une baisse de l'efficacité du méthotrexate (« sur-sauvetage ») (cf. rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: agents de détoxification pour traitement antinéoplasique.

Code ATC: V03AF03

L'acide folinique est un dérivé formyle de l'acide folique, un facteur nutritionnel essentiel de l'organisme humain. Il participe à de nombreux processus métaboliques, p. ex. synthèse de la purine, synthèse des nucléotides de pyrimidine et métabolisme des acides aminés.

L'acide folinique sert principalement à annuler les effets des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate.

La substance par contre renforce l'effet des fluoropyrimidines comme le 5-fluorouracil.

Le méthotrexate inhibe de manière compétitive la dihydrofolate réductase et empêche ainsi la formation de folates réduits dans la cellule. En conséquence, il inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et de protéines.

L'acide folinique relâché par le folinate de calcium est rapidement converti en acide 5-méthyle-tétrahydrofolique (sauvetage de folinate de calcium). Contrairement à l'acide folique, l'acide folinique ne requiert pas une réduction par la dihydrofolate réductase. Par conséquent, les bloqueurs de dihydrofolate réductase n'ont pas d'effet sur l'acide folinique.

L'effet du méthotrexate dépend principalement du taux de division cellulaire et imprime donc son effet cytostatique sur les tissus à croissance rapide, c'est-à-dire en plus des tissus tumoraux, sur d'autres tissus à croissance rapide (peau et muqueuses, moelle osseuse hématopoïétique, gonades). Ces tissus et organes vitaux peuvent être protégés de la toxicité cellulaire du méthotrexate par le folinate de calcium (5-formyle-THF = acide folinique = facteur citrovorum).

Les effets cytotoxiques du 5-fluorouracil consistent en la liaison du FdUMP à la thymidylate synthase, inhibant ainsi l'activité de la thymidylate synthase. L'administration de folinate de calcium entraîne des quantités supérieures de cofacteurs folate, ce qui améliore la liaison entre le FdUMP et la thymidylate synthase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'application intramusculaire de la solution aqueuse, la disponibilité systémique est comparable à l'application intraveineuse. Cependant, des niveaux maximums de sérum inférieurs (C_{max}) sont obtenus.

Distribution

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

Le niveau maximum de sérum de la substance parente (acide D/L 5-formyle-tétrahydrofolique, acide folinique) est atteint après 10 minutes de l'administration de l'intraveineuse.

L'ASC pour le L-5-formyle-THF et le 5-méthyle-THF était de $28,4 \pm 3,5$ mg.min/L et 129 ± 112 mg.min/L après une dose de 25 mg. L'isomère D inactif est présent en concentration supérieure au L-5-formyle-tétrahydrofolate.

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

Excrétion

80 à 90 % dans l'urine (métabolites inactifs 5- et 10-formyle-tétrahydrofolates), 5 à 8 % dans les selles.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les résultats des tests précliniques n'ont indiqué aucun risque inconnu à partir des expériences cliniques (cf. autres rubriques du RCP).

Aux dosages physiologiques, aucun effet mutagène n'est attendu. Des études à long terme sur le potentiel tumorigénique de l'acide folinique ainsi que les études animales sur les propriétés toxicologiques reproductives ne sont pas disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Acide chlorhydrique concentré
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

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

Dropéridol

1. Dropéridol 1,25 mg/0,5 ml avec du folinate de calcium 5 mg/0,5 ml, précipitation immédiate en mélange direct dans une seringue pendant 5 minutes à 25 °C suivie de 8 minutes de centrifugation.
2. Dropéridol 2,5 mg/0,5 ml avec du folinate de calcium 10 mg/0,5 ml, précipitation immédiate lorsque les médicaments étaient injectés successivement sur un site d'injection en Y sans rincer le bras côté Y entre les injections.

Fluorouracil

Le folinate de calcium ne doit pas être mélangé dans la même perfusion que le 5-fluorouracil, car un précipité peut se former. Le fluorouracil 50 mg/ml avec le folinate de calcium 20 mg/ml, avec ou sans dextrose à 5 % dans l'eau, s'est avéré incompatible lorsque mélangé en différentes quantités et conservé à 4 °C, 23 °C ou 32 °C dans des conditionnements en chlorure de polyvinyle.

Foscarnet

Le foscarnet 24 mg/ml avec le folinate disodique 20 mg/ml; formation d'une solution jaune trouble rapportée.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après dilution

Après dilution dans une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, la stabilité d'usage chimique et physique a été démontrée pour une période de 72 heures à des températures comprises entre + 2 °C et + 8 °C, ainsi qu'à + 25 °C, lorsque protégée de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la responsabilité des durées et des conditions de conservation en usage avant utilisation incombe à l'utilisateur et celles-ci ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à des températures comprises

entre 2 et 8 °C, à moins qu'une dilution ait eu lieu dans des conditions aseptisées contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons bruns (verre de type I) avec un bouchon en chlorobutyle/butyle et une capsule en aluminium.

Flacons clairs (verre de type I) avec un bouchon en chlorobutyle/butyle et une capsule en aluminium.

Dimensions des emballages:

1 x 10 ml et 5 x 10 ml de solution injectable

1 x 20 ml et 5 x 20 ml de solution injectable

1 x 50 ml et 5 x 50 ml de solution injectable

1 x 100 ml et 5 x 100 ml de solution injectable

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, le Folate EG peut être dilué avec les solutions pour perfusions suivantes : solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Ce médicament est à utilisation unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Cette solution injectable doit être inspectée visuellement avant d'être utilisée. Seules les solutions claires sans particules doivent être utilisées.

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

Eurogenerics SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Folate EG 100mg/10ml solution injectable:	BE250311
Folate EG 200mg/20ml solution injectable:	BE250327
Folate EG 500mg/50ml solution injectable:	BE250336
Folate EG 1000mg/100ml solution injectable :	BE250345

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

Date de première autorisation: 14.04.2003.

Date de dernier renouvellement: 14.01.2008.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2018.

Date de mise à jour du texte: 12/2017.

