RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 23/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEDERFOLINE 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Folinate de calcium*
Quantité correspondant à acide folinique..... 5,000 mg
Pour un comprimé

*La quantité de folinate de calcium doit être ajustée en fonction du titre en acide folinique de la matière première.
Excipient à effet notoire : lactose. Ce médicament contient 53,4 mg de lactose par comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine.

Remarque : lors d'un traitement par triméthoprime au long cours dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis Carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée.

- Prévention et correction de l'hématoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis Carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Correction de l'hématoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine:

Chez l'adulte, la dose quotidienne de 5 mg d'acide folinique (dl) pendant la durée d'administration de l'agent responsable de l'hématotoxicité est habituellement suffisante.
Chez l'enfant**,** la posologie est de 5 mg d'acide folinique (dl) tous les 2 à 4 jours.

- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses : les schémas posologiques dépendent des doses de pyriméthamine administrées.

Chez l'adulte :

- en cas de fortes doses de pyriméthamine, la dose d'acide folinique (dl) à administrer se situe habituellement entre 10 et 25 mg/jour, plus rarement 50 mg/jour.
- en cas de faibles doses de pyriméthamine administrées au long cours, la dose d'acide folinique (dl) à administrer se situe entre 30 et 75 mg en dose cumulée hebdomadaire.

Chez l'enfant : la posologie d'acide folinique (dl) est de 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis Carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.

L'acide folinique (dl) doit être administré tous les jours au cours d'un traitement par trimétrexate et pendant les 72 heures qui suivent l'administration de la dernière dose de trimétrexate en quatre doses prises à intervalles égaux (voir tableau ci-dessous).

La durée de traitement recommandée est de 21 jours de trimétrexate et de 24 jours d'acide folinique (dl).

Les doses de trimétrexate et d'acide folinique devront être adaptées en fonction de la toxicité hématologique (voir tableau ci-dessous). Ce schéma d'adaptation de doses est fondé sur des données empiriques tirées d'essais cliniques utilisant des doses initiales de 45 mg/m^2 par jour de trimétrexate et de 20 mg/m^2 4 fois par jour d'acide folinique (dl).

			Posologies recommandées de	
Niveau de toxicité	**Neutrophiles**	**Plaquettes**	**Trimétrexate**	**Acide folinique (dl)**
1	> 1 000/m^3	> 75 000/mm^3	45 mg/m² une fois par jour	20 mg/m² toutes les 6 heures
2	750 à 1 000/mm^3	50 000 à 75 000/mm^3	45 mg/m² une fois par jour	40 mg/m² toutes les 6 heures
3	500 à 749 /mm^3	25 000 à 50 000/mm^3	22 mg/m^2 une fois par jour	40 mg/m² toutes les 6 heures
4	< 500/mm^3	< 25 000/mm^3	Jour 1 à 9 arrêt Jour 10 à 21, interrompre le traitement pendant 96 heures[1]	40 mg/m² toutes les 6 heures

[1] Si une toxicité hématologique de Grade 4 se manifeste avant le jour 10, le traitement par trimétrexate devra être interrompu. L'acide folinique (dl) 40 mg/m^2, 4 fois par jour, devra être administré pendant 72 heures supplémentaires. Si une toxicité de Grade 4 survient au jour 10 ou plus tard, l'administration du trimétrexate devra être interrompue pendant 96 heures pour que la numération revienne à une valeur normale.

Si la numération revient au Grade 3 dans les 96 heures, le trimétrexate devra être administré à une dose de 22 mg/m² et le traitement par l'acide folinique (dl) pourra être maintenu à 40 mg/m² quatre fois par jour.

Si le patient revient à une toxicité de Grade 2, la dose de trimétrexate pourra être augmentée à 45 mg/m² mais la dose d'acide folinique (dl) devra être maintenue à 40 mg/m² pendant toute la durée du traitement et administrée pendant 72 heures après la dernière dose de trimétrexate.

Si la toxicité de Grade 4 persiste, le traitement par trimétrexate devra être interrompu.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

Les schémas posologiques dépendant des doses de méthotrexate administrées, des protocoles de perfusion et de la fonction rénale. Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré et la fonction rénale surveillée.

A titre indicatif :

Doses intermédiaires (soit ≤ 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients à fonction rénale normale) : administration de 25 mg/m² d'acide folinique (dl) toutes les 6 heures, et cela pendant une durée minimale de 48 heures.

Doses élevées (soit > 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients dont la clairance de la créatinine est normale) : le schéma posologique d'administration de l'acide folinique est conditionné par la pharmacocinétique du méthotrexate à 24 heures et au-delà. Les doses d'acide folinique (dl) peuvent être comprises entre 25 et 50 mg/m² jusqu'à ce que la concentration plasmatique du méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} M. Pour atteindre ce seuil, en cas de concentration à la 24ème heure supérieure à 10^{-6} M, il est nécessaire de poursuivre l'alcalinisation et l'administration de l'acide folinique au-delà de 72 heures.

Chez les sujets à fonction rénale altérée, et pour des doses de méthotrexate supérieures à 0,5 g/m² : administration de 25 à 50 mg/m² d'acide folinique (dl) toutes les 6 heures jusqu'à disparition du méthotrexate circulant.

Selon les protocoles, cette prévention doit être débutée :

- à la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré pendant 24 heures ou plus,
- au plus tard 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré en 3 heures.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

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

Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à une carence en vitamine B12.

Concernant l'utilisation du folinate de calcium en association avec des antagonistes des folates voir la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » et les Résumés des Caractéristiques du Produit pour les médicaments contenant des antagonistes des folates.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

De nombreux médicaments cytotoxiques inhibiteurs de la synthèse de l'ADN peuvent entraîner une macrocytose qui ne relève pas d'un traitement par acide folinique.

Précautions d'emploi

Chez les sujets âgés ou les sujets à fonction rénale altérée, le rapport bénéfice/risque de l'administration de méthotrexate doit être réévalué régulièrement. Une surveillance de l'élimination du méthotrexate par les paramètres pharmacocinétiques est indispensable.

Dans le cadre de la prévention des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate, la survenue de vomissements doit impérativement faire reprendre une hydratation et une administration parentérale d'acide folinique.

Ce médicament étant un antagoniste du méthotrexate, il ne doit pas être administré en même temps sauf dans le cas de protocoles particuliers.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Phénobarbital, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), primidone

Diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ 5-Fluorouracile (et par extrapolation tegafur et capécitabine)

Potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du 5-fluorouracile.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’y a pas d’études cliniques adéquates bien menées chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Toutefois, rien n’indique que l'acide folique induit des effets nocifs lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Par conséquent, si un traitement est initié pendant la grossesse pour diminuer la toxicité ou contrecarrer les effets d'un antagoniste des folates (voir section 4.1), le LEDERFOLINE peut être utilisé. Veuillez également vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit pour les médicaments contenant du méthotréxate et d'autres antagonistes des folates.

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.

Fertilité

Le folinate de calcium est un produit intermédiaire dans le métabolisme de l'acide folique et est présent naturellement dans l'organisme. Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le folinate de calcium chez l'animal.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

De très rares réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactoïde ou anaphylactique) ont été rapportées.

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

L'acide folinique est atoxique : aucun surdosage n'a été observé, y compris lors de l'administration de très fortes doses. En effet, la dose nécessaire à l'organisme est seule utilisée, l'excédent est éliminé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENT DÉTOXIFIANT DANS UN TRAITEMENT CYTOSTATIQUE, code ATC : V03AF03

L'acide folinique est l'état réduit ou tétra-hydrogéné de l'acide folique. Il constitue le co-facteur de la thymidylate synthétase, enzyme clef de la synthèse de l'ADN.

C'est un antagoniste biochimique des agents antifoliques tels que le méthotrexate (dont il est l'inhibiteur spécifique) mais aussi de la pyriméthamine et dans une moindre mesure de la salazopyrine et du triméthoprime.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide folinique est absorbé en quasi-totalité dans le tractus gastro-intestinal, où il est déjà métabolisé en 5 méthyl-tétrahydrofolate, métabolite actif. Le foie poursuit ensuite le métabolisme de l'acide folinique non biotransformé dans la lumière intestinale et l'effet de premier passage hépatique est estimé à 90 %.

Les concentrations plasmatiques, exprimées en folates totaux, sont équivalentes entre la voie orale et la voie parentérale, tant que les doses sont faibles. Au-delà de 50 mg d'acide folinique, l'absorption digestive diminue, conséquence d'une saturation du mécanisme de transport actif des folates : la biodisponibilité absolue est alors d'environ 70 à 75 %.

La concentration plasmatique maximale de 5 méthyl-tétrahydrofolate est obtenue 2 à 3 heures après prise orale. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 7 heures et l'excrétion est rénale, sous forme de métabolites inactifs 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité, de fertilité et de développement pré/postnatal n'a été réalisée avec le folinate de calcium.

Des études de toxicité sur la reproduction embryo-fœtale ont été réalisées chez le rat et le lapin. Les rats ont reçu une dose allant jusqu'à 1800 mg/m^2, ce qui correspond à 9 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Les

lapins ont reçu une dose allant jusqu'à 3600 mg/m^2, ce qui correspond à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée chez les rats. A la dose maximale chez les lapins, on a observé une augmentation des résorptions embryonnaires et aucun autre effet indésirable sur le développement embryo-fœtal. Aucune résorption n'a été observée dans les groupes exposés à une dose 6 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose*, stéarate de magnésium, amidon de maïs prégélatinisé (STARCH RX 1500), carboxyméthylamidon sodique (PRIMOGEL), cellulose microcristalline (AVICEL PH 101).

*La quantité globale de folinate de calcium et de lactose doit être de 53,4 mg.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 28, 30, 30, 60 ou 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 347 549 4 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 337 412 6 6 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 347 552 5 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 337 413 2 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 337 414 9 5 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>
<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.