RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 08/07/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOLINORAL 25 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Folinate de calcium..... 27,012 mg
Quantité correspondant en acide folinique..... 25,000 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : Lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

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 *Pneunocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée ;

- Prévention et correction de l'hématotoxicité 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 méthotréxate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

- Correction de l'hématotoxicité 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 administrée au long cours, la dose d'acide folinique (dl) à administrer se situe entre 30 à 75 mg en dose cumulée hebdomadaire.

o 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 (cf 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 (cf 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/m² par jour de trimétrexate et de 20 mg/m² 4 fois par jour d'acide folinique (dl).

			Posologies recommandées de	
Niveau de toxicité	Neutrophiles	Plaquettes	Trimétrexate	Acide folinique (dl)
1	> 1000/mm^3	> 75.000/mm^3	45 mg/m² une fois par jour	20 mg/m² toutes les 6 heures
2	750 à 1000/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/m² 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[i]	40 mg/m² toutes les 6 heures

i) 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/m², 4 fois par jour, devra être administrée 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.

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

Les schémas posologiques dépendent 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 supérieure 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:

- A 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.

4.3. Contre-indications

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

Le folinate de calcium ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'anémie pernicieuse ou autres anémies dues à un déficit en vitamine B12.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Phénobarbital et primidone, phénytoïne**

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

Associations à prendre en compte

- **5 fluoro-uracile**

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

A utiliser avec prudence chez la femme enceinte ou qui allaite, faute de données cliniques exploitables.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés très rarement:

- Urticaire ;

- Œdème de Quincke ;
- Choc anaphylactique.

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 : www.signalement-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 : MEDICAMENTS DETOXIFIANTS POUR LE TRAITEMENT CYTOSTATIQUE, code ATC V03AF03 (V: Divers)

L'acide folinique est l'état réduit ou tétrahydrogéné de l'acide folique. Il constitue le cofacteur 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

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, palmitostéarate de glycérol.

Composition de l'enveloppe de la gélule: Gélatine, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC-PVDC-Aluminium). Boîte de 14, 28 ou 56.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

THERABEL LUCIEN PHARMA
18 RUE CAMILLE PELLETAN
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 336 729-6: 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC-Aluminium).
- 336 730-4: 28 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC-Aluminium).
- 336 731-0: 56 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC-Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.