RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Elvorine 7,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8,1 mg de lévofolinate de calcium, correspondant à 7,5 mg d'acide lévofolinique.

Excipient à effet notoire :
Les comprimés d'Elvorine contiennent du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés d'Elvorine sont utilisés :

- comme traitement de secours après une thérapie au méthotrexate à doses élevées ; ils diminuent la toxicité des inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique qui agissent sur la dihydrofolate réductase ;
- pour diminuer la toxicité et contrecarrer les effets liés à un surdosage involontaire par des antagonistes de l'acide folique ;
- pour le traitement chimiothérapique de première ligne du cancer colorectal métastatique, en association avec du tégafur et de l'uracile (UFT) oral.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Elvorine comme traitement de secours après administration de méthotrexate
La dose d'acide lévofolinique recommandée est basée sur une dose de méthotrexate de 12 g/m² administrée par voie intraveineuse en 4 heures.
L'administration d'acide lévofolinique comme traitement de secours commence 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate, à la dose de 7,5 mg (environ 5 mg/m²) toutes les 6 heures, pour un total de 10 administrations.
En cas de toxicité gastro-intestinale, de nausées ou de vomissements, il convient d'administrer l'acide lévofolinique par voie parentérale.

Il faut déterminer les taux sériques de créatinine et de méthotrexate au moins une fois par jour.
Outre l'administration d'Elvorine, il faudra également assurer une hydratation (3 litres par jour) et une alcalinisation des urines (pH ≥ 7) jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit inférieur à 0,05 µM. Les aliments, boissons et médicaments susceptibles d'augmenter l'acidité urinaire doivent être évités pendant le traitement.

La dose d'Elvorine et la durée du traitement doivent être adaptées selon les directives reprises ci-dessous.

DIRECTIVES CONCERNANT LA DOSE D'Elvorine ET SON ADMINISTRATION COMME ANTIDOTE ELECTIF DU METHOTREXATE.

Situation clinique	Résultats de laboratoire	Comprimés d'Elvorine : dosage et durée du traitement
Elimination normale du méthotrexate	Taux sérique de méthotrexate environ 10 µM 24 heures après administration, 1 µM après 48 heures et moins de 0,2 µM après 72 heures.	7,5 mg, toutes les 6 heures pendant 60 heures (= 10 doses). Commencer 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate.
Ralentissement de l'élimination tardive du méthotrexate	Taux sérique de méthotrexate supérieur à 0,2 µM 72 heures après administration et supérieur à 0,05 µM après 96 heures.	Continuer 7,5 mg toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit inférieur à 0,05 µM.
Ralentissement de l'élimination précoce du méthotrexate et/ou signes d'insuffisance rénale aiguë	Taux sérique de méthotrexate ≥ 50 µM 24 heures après administration ou ≥ 5 µM après 48 heures OU augmentation de 100% ou plus du taux de créatinine sérique 24 heures après l'administration de méthotrexate (p. ex. une augmentation de 0,5 mg/dl à 1 mg/dl ou plus).	Administration d'acide lévofolinique I.V.; se référer au RCP des formes injectables d'Elvorine pour les dosages.

IV - administration intraveineuse

Certains patients peuvent présenter une modification de l'élimination du méthotrexate ou de la fonction rénale après administration de méthotrexate. Ces modifications peuvent être importantes, mais moins graves que celles reprises dans le tableau ci-dessus. Ces anomalies peuvent s'accompagner ou non d'une toxicité clinique. Si l'on observe une toxicité clinique significative, il convient de prolonger de 24 heures le traitement de secours par Elvorine (total : 14 doses en 84 heures).
En cas d'anomalies des tests de laboratoire ou en cas de toxicité clinique, la possibilité que le patient prenne d'autres médicaments présentant une interaction avec le méthotrexate (p.ex. médicaments interférant avec l'élimination du méthotrexate ou avec sa liaison à l'albumine sérique) devrait toujours être reconsidérée.
Une excrétion ralentie du méthotrexate peut être causée par une accumulation de liquide dans un troisième compartiment (p.ex. ascite, épanchement pleural), une insuffisance rénale, un pH urinaire bas ou une hydratation inadéquate. Dans de telles circonstances, des doses plus élevées d'Elvorine ou une administration prolongée peuvent être indiquées.
Des doses d'acide lévofolinique supérieures à celles recommandées pour usage oral doivent être administrées par voie intraveineuse.

Diminution de l'élimination du méthotrexate ou surdosage involontaire
Le traitement de secours par Elvorine doit débuter le plus rapidement possible après un surdosage involontaire et dans les 24 heures qui suivent l'administration de méthotrexate en cas de ralentissement de l'élimination.
Il convient d'administrer une dose de 5 mg/m² d'Elvorine toutes les 6 heures, jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate soit inférieur à 0,01 µM.
En cas de toxicité gastro-intestinale, de nausées ou de vomissements, l'acide lévofolinique doit être administré par voie parentérale.
Les taux sériques de créatinine et de méthotrexate doivent être mesurés toutes les 24 heures. Si la créatinine sérique est augmentée de 50% après 24 heures ou si le taux de méthotrexate est supérieur à 5 µM après 24 heures ou à 0,9 µM après 48 heures, il est indiqué d'administrer de l'acide lévofolinique par voie parentérale ; se référer au RCP des formes injectables d'Elvorine pour les dosages.
Il convient d'assurer simultanément une hydratation du patient (3 litres/jour) et une alcalinisation des urines en administrant du $NaHCO_3$. La dose de bicarbonate de sodium doit être ajustée de manière à maintenir un pH urinaire de 7,0 ou plus.

Traitement en cas de cancer colorectal métastatique
Ce type de traitement doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté en chimiothérapie. Une consultation régulière de la littérature récente publiée s'impose.
Dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte, le schéma thérapeutique suivant s'est avéré efficace :

45 mg/jour d'Elvorine oral, associé à 300 mg/m²/jour de tégafur et 672 mg/m²/jour d'uracile (UFT) oral, en trois prises (de préférence toutes les 8 heures), pendant 28 jours consécutifs. Ce cycle de traitement sera répété après une période de 7 jours sans traitement.
Il est recommandé de prendre les comprimés d'Elvorine en même temps que l'UFT. Il convient de prendre les doses au moins 1 heure avant ou 1 heure après les repas.

Voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'UFT.
Si le traitement par UFT est interrompu, l'administration de lévofolinate de calcium doit également l'être.

L'association lévofolinate de calcium/UFT a été bien étudiée chez les personnes âgées. Chez ces patients, il convient de surveiller particulièrement les fonctions rénale, hépatique et cardiaque.
L'innocuité et l'efficacité de l'association Elvorine/UFT n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration
Administration par voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lévofolinate de calcium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles gastro-intestinaux tels que vomissements, sub-iléus et diarrhée. Dans ces circonstances, la dose d'acide lévofolinique doit être impérativement administrée par voie parentérale ; un autre schéma thérapeutique doit être choisi en cas de cancer colorectal métastatique.
- Anémie pernicieuse ou autres anémies mégaloblastiques dues à une carence en vitamine B_{12}.

Lors de l'utilisation du lévofolinate de calcium en association avec le méthotrexate ou le 5-fluorouracil pendant la grossesse ou l'allaitement, se référer à la rubrique 4.6 du RCP des médicaments contenant du méthotrexate et du 5-fluorouracil.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général
L'utilisation de lévofolinate de calcium avec le méthotrexate ou l'UFT doit être réalisée uniquement sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie anti-cancéreuse.

Le traitement par lévofolinate de calcium peut masquer une anémie pernicieuse et d'autres anémies mégaloblastiques résultant d'une carence en vitamine B_{12} alors que les lésions neurologiques continueront à évoluer. Le diagnostic étiologique doit être posé avant d'instaurer le traitement par acide folinique.

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 lévofolinique.

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'antiépileptique. Un suivi clinique, avec si possible un suivi des concentrations plasmatiques et si nécessaire une adaptation de la dose de l'antiépileptique, est recommandé pendant l'administration de lévofolinate de calcium et après l'arrêt du traitement (voir aussi rubrique 4.5).

Des crises convulsives et/ou une syncope ont été rarement rapportées chez des patients cancéreux traités par Elvorine, habituellement en association avec une administration de fluoropyrimidine, et le plus fréquemment chez ceux présentant des métastases du SNC ou d'autres facteurs de prédisposition ; cependant, il n'a été établi aucun rapport de causalité.

Lévofolinate de calcium/méthotrexate
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 lévofolinate de calcium comme médicament de secours augmente, plus l'efficacité du

lévofolinate de calcium à contrecarrer la toxicité diminue.

L'administration simultanée d'un antagoniste de l'acide folique et d'Elvorine est déconseillée parce que l'action de l'antagoniste de l'acide folique peut être totalement annihilée. Il est indispensable de suivre le taux sérique de méthotrexate pour pouvoir définir la dose et la durée de traitement optimales d'Elvorine.

Des doses élevées de lévofolinate de calcium peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

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

Le lévofolinate 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 les 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 préexistante ou induite par le méthotrexate est potentiellement associée à un retard d'excrétion du méthotrexate et peut augmenter le besoin de doses plus élevées ou d'une utilisation prolongée de lévofolinate de calcium.

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.

Des doses excessives de lévofolinate 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 lévofolinate 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.

Lévofolinate de calcium/UFT
Le lévofolinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracil lorsque ces deux substances sont administrées simultanément, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis.
L'association Elvorine/UFT doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, des troubles cardiaques graves, et en cas de signes ou symptômes d'occlusion intestinale. Les manifestations les plus fréquentes sont les leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes.
Les effets cliniques, biochimiques et hématologiques doivent être vérifiés régulièrement pendant et après la chimiothérapie. Toute apparition de toxicité (hématologique ou non-hématologique) doit faire l'objet d'une adaptation de la dose d'UFT (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'UFT).
Un traitement associant 5-fluorouracil/lévofolinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelle que 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. Les patients souffrant de diarrhée sévère suite au traitement doivent être suivis de près et bénéficier d'un apport hydroélectrique afin d'éviter les complications d'une déshydratation. Si des diarrhées et/ou des stomatites surviennent, il est conseillé de réduire les doses de 5-FU jusqu'à disparition complète des 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-fluorouracil.

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

Excipients à effet notoire :
Les comprimés d'Elvorine contiennent du lactose (333,64 mg par comprimé). 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.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le lévofolinate de calcium 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 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 rubriques 4.4 et 4.8).

Des doses élevées d'acide lévofolinique peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

Le lévofolinate de calcium peut renforcer les effets toxiques du 5-fluorouracil (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

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

L'administration concomitante de chloramphénicol et d'acide folique chez les patients déficients en folates peut entraîner un antagonisme de la réponse hématopoïétique à l'acide folique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
En clinique, les données, provenant d'études bien conduites, menées chez la femme enceinte ou allaitante sont insuffisantes. Elvorine ne peut être administré à des femmes enceintes qu'en cas de nécessité.

Les études animales menées avec le folinate calcique dl n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement
Le lévofolinate de calcium peut être excrété dans le lait humain et ne devrait être administré que lorsque les bénéfices du médicament pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Le lévofolinate de calcium peut être utilisé pendant l'allaitement si nécessaire en fonction des indications thérapeutiques.

Fertilité
Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le lévofolinate de calcium chez l'animal.

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

Elvorine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon les catégories suivantes :

Très fréquent : ≥1/10
Fréquent : ≥1/100, <1/10
Peu fréquent : ≥1/1000, <1/100
Rare : ≥1/10 000, <1/1000
Très rare : <1/10 000
Fréquence indéterminée : ne peut être estimé sur la base des données disponibles

Lévofolinate de calcium
Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : hypersensibilité.
Très rare : réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques (y compris un choc).

Affections du système nerveux
Rare : insomnie, agitation et dépression après de doses élevées. Convulsions et/ou syncope.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquence indéterminée : pyrexie.

Des cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de Nécrolyse Epidermale Toxique (TEN), parfois fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du lévofolinate de calcium, en association avec d'autres produits qui sont associés à ces maladies. Un rôle contribuant du lévofolinate de calcium dans ces cas de SJS/TEN ne peut pas être exclu.

Lévofolinate de calcium/méthotrexate
Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'administration d'Elvorine comme traitement de secours après thérapie par méthotrexate :

Affections gastro-intestinales
Fréquence indéterminée : vomissements, stomatite, nausées.
Peu fréquent : diarrhée, dyspepsie, gastrite, dysgueusie.

Affections du rein et des voies urinaires
Fréquence indéterminée : modifications de la fonction rénale.

Affections du système nerveux
Peu fréquent : confusion, neuropathie.

Affections respiratoires
Peu fréquent : dyspnée.

Affections de la peau
Peu fréquent : dermatite.

Affections hématologiques : dans 20% des cas, on a enregistré un taux de leucocytes inférieur à 2.500/µl et, dans 7% des cas, un taux de plaquettes inférieur à 100.000/µl.

Tests de laboratoire : l'acide lévofolinique ne prévient pas les anomalies des tests de laboratoire associées au traitement du méthotrexate à doses élevées, telles qu'une augmentation des transaminases sériques, de la bilirubine et de la créatinine.

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

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très fréquent : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.
Des cas de décès sont survenus à la suite de toxicité gastro-intestinale (essentiellement mucite et diarrhée) et myélosuppression. Une détérioration clinique rapide conduisant à une issue fatale peut se produire chez les patients présentant une diarrhée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquence indéterminée : asthénie.

Affections hépatobiliaires
Fréquence indéterminée : hyperammoniémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquence indéterminée : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquence indéterminée : inflammation des muqueuses et cheilite.

Tests de laboratoire : des anomalies des tests de laboratoire peuvent survenir, plus particulièrement au niveau de la formule sanguine (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie) et des tests de la fonction hépatobiliaire (perturbation des phosphatases alcalines, des transaminases sériques et de la bilirubine totale).

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 :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

Lorsqu'un surdosage de l'association 5-fluorouracil/lévofolinate de calcium se produit, les instructions en cas de surdosage en 5-fluorouracil doivent être suivies.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent détoxifiant pour traitement antinéoplasique ; code ATC : V03AF04.

Elvorine renferme de l'acide lévofolinique sous forme de sel calcique.

L'acide lévofolinique est l'isomère pharmacologiquement actif de l'acide 5-formyltétrahydrofolique. L'acide lévofolinique ne doit pas être réduit par la dihydrofolate réductase pour pouvoir participer aux réactions dans lesquelles les folates sont utilisés comme source d'éléments carbonés. Les folates réduits sont indispensables à la synthèse des purines et de la thymidine, nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN.

Traitement de secours
Cette forme active est la seule forme indiquée comme thérapie de secours (rescue) du méthotrexate et pour le traitement d'un surdosage en antagonistes de l'acide folique. Ces antagonistes bloquent la transformation de l'acide folique en acide folinique, en inhibant la déhydrofolate réductase.

Cancer colorectal métastatique
L'efficacité de l'association lévofolinate de calcium/UFT dans le cas d'un cancer colorectal métastatique a été établie dans le cadre de 2 essais de phase III randomisés et comparatifs. La comparaison a été effectuée avec le schéma Mayo (IV 5-FU [425 mg/m²/jour] et lévofolinate de calcium [20 mg/m²/jour]), administré pendant 5 jours toutes les 4 semaines (étude 011) ou toutes les 5 semaines (étude 012).
Dans l'étude 011 (n=816), il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des paramètres de survie (critère primaire) dans les deux bras de l'étude. L'évaluation des paramètres cliniques (critère secondaire) dans cette étude a été rendue difficile par la différence de durée des cycles dans les deux bras de l'étude.
Dans l'étude 012 (n=380), il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les paramètres de survie (critère primaire) et le temps de progression, ni dans les paramètres cliniques (critère secondaire) et la survie dans les deux bras de l'étude.
Voir également le Résumé des Caractéristiques du Produit d'UFT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'acide lévofolinique, 15 mg, ne diffère pas de celle d'une dose équivalente (30 mg) du mélange racémique d'acide folinique (74,3% contre 65,4%).
L'administration orale de doses supérieures à 15 mg n'est pas recommandée car l'absorption digestive du lévofolinate de calcium est saturable. A partir d'une dose de 22,5 mg, le degré d'absorption diminue, passant d'environ 75% à 36,7% pour une dose de 30 mg. Ceci correspond à l'absorption saturable bien connue des folates.
Après administration orale, la concentration sanguine maximale est obtenue après 2,9 heures.
La demi-vie plasmatique moyenne de l'acide l-5-méthyltétrahydrofolique est de 6,2 heures après administration orale.

Biotransformation
In vivo, l'acide lévofolinique est transformé en acide l-5-méthyltétrahydrofolique (l-5-méthyl-THF), la principale forme de folate réduit actif présente dans la circulation. L'acide lévofolinique et le l-5-méthylTHF sont polyglutaminés à l'intérieur de la cellule par une enzyme, la folylpolyglutamate synthétase. Les folylpolyglutamates participent activement aux processus biochimiques qui requièrent des folates réduits.

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

Les concentrations maximales de 5-méthyl-THF sont observées respectivement 0,9 et 2,9 heures après l'administration intraveineuse et orale.

Elimination
L'acide lévofolinique et le l-5-méthyl-THF sont éliminés par voie rénale.

La demi-vie d'élimination est de 32 à 35 minutes pour la forme L active (lévofolinate de calcium) après administration de folinate de calcium. La demi-vie terminale totale du métabolite actif est d'environ 6 heures (après administration intraveineuse et intramusculaire).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de génotoxicité, de cancérogénicité et de fertilité n'a été menée avec le lévofolinate de calcium.

Des études de toxicité sur la reproduction embryo-fœtale ont été réalisées chez des rats et des lapins en utilisant du folinate calcique dl. Les rats ont reçu une dose allant jusqu'à 1800 mg/m^2 et les lapins ont reçu une dose allant jusqu'à 3300 mg/m^2. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée chez le lapin. À la dose maximale chez le rat, il y a eu une légère augmentation des résorptions embryonnaires précoces et aucun autre effet indésirable sur le développement embryo-fœtal. Aucune résorption n'a été notée dans les groupes de dose jusqu'à 600 mg/m^2. Le folinate calcique dl contient des quantités équimolaires de chaque énantiomère, de sorte que ces études indiquent des marges acceptables pour le lévofolinate de calcium.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodé, dioxyde de silice, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.
Ne pas utiliser Elvorine après la date de péremption figurant sur l'emballage. Les deux premiers chiffres indiquent le mois, les derniers chiffres, l'année de péremption. La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 10, 50, 90 ou 170 comprimés en plaquettes, boîtes de 50 comprimés en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine, 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

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

BE162723

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

Date de première autorisation : 28 juin 1993.
Date de dernier renouvellement : 18 avril 2005.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023
23F28
1