

ELVORINE®

lévofolinate de calcium

+2°C ≤ T ≤ +8°C
à l'abri de la lumière

Commercialisation en ville : novembre 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Non listé

Remboursement SS : 100 %

| Présentation | Prix | Code CIP |
|--|---------|-----------|
| ELVORINE® 25 mg/2,5 ml, solution injectable, 1 flacon de 2,5 ml | 4,50 € | 348 988.1 |
| ELVORINE® 50 mg/5 ml, solution injectable, 1 flacon de 5 ml | 8,81 € | 348 989.8 |
| ELVORINE® 100 mg/10 ml, solution injectable, 1 flacon de 10 ml | 16,76 € | 348 990.6 |
| ELVORINE® 175 mg/17,5 ml, solution injectable, 1 flacon de 17,5 ml | 4,50 € | 348 988.1 |

SMR Important en thérapie cytotoxique, associé au 5-fluorouracile (5-FU) et dans l'indication « sauvetage folinique »

ASMR De niveau V (pas d'amélioration) par rapport aux autres spécialités à base d'acide folinique

Le **lévofolinate de calcium (Elvorine®)** est la forme lévogyre, active, de l'acide folinique. **Il est indiqué** dans deux situations selon des mécanismes d'action différents, à savoir :

• **En thérapie cytotoxique, en association avec le 5-FU**

Le lévofolinate augmente l'activité cytotoxique du 5-FU, anticancéreux principalement utilisé dans le cancer colorectal. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthase (TS), une enzyme clef impliquée dans la biosynthèse de la pyrimidine. Le lévofolinate de calcium favorise l'inhibition de la thymidylate synthase en augmentant la concentration intracellulaire de folate, stabilisant ainsi le complexe 5FU-TS et augmentant son activité.

• **En « sauvetage folinique »** pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action résiduelle 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.

Le lévofolinate partage avec les antagonistes des folates le même vecteur de transport membranaire et entre en compétition pour le transport à l'intérieur des cellules.

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- ▶ Pas de conditions de prescription ou de dispensation particulières

■ Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité connue au lévofolinate de calcium ou à l'un des excipients
- ▶ Anémie pernicieuse ou autres anémies dues à un déficit en vitamine B12
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Aucun

■ Interactions médicamenteuses

- ▶ **Antagonistes de l'acide folique** (dont cotrimoxazole, pyriméthamine) : Risque de réduction ou de neutralisation complète de l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique

- ▶ **Avec certains anti-épileptiques** (phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides) : Diminution de l'effet de l'anti-épileptique et possible augmentation de la fréquence des convulsions (augmentation du métabolisme hépatique des anti-épileptiques entraînant une diminution de leurs taux plasmatiques). 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 lévofolinate de calcium et après l'arrêt du traitement
- ▶ **Avec le 5-FU** : Augmentation de l'efficacité et de la toxicité du 5-FU

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Contraception** : Mettre en place une contraception efficace durant le traitement chez les femmes en âge de procréer. Vérifier l'absence de grossesse avant de débiter le traitement
- ▶ **Grossesse** : Le lévofolinate de calcium est contre-indiqué
- ▶ **Allaitement** : Le lévofolinate de calcium peut être utilisé

■ Précautions d'emploi

- ▶ En association avec le 5-FU en thérapie cytotoxique, le lévofolinate de calcium doit être administré avant le 5-FU, et par voie intraveineuse exclusivement
- ▶ Dans les autres utilisations, le lévofolinate de calcium doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse et ne doit pas être administré par voie intratécale
- ▶ L'utilisation de lévofolinate de calcium avec le méthotrexate ou le 5-FU doit être réalisée uniquement sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie anti-cancéreuse

■ En pratique

- ▶ Le lévofolinate de calcium sera remis dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

En association avec le 5-FU en thérapie cytotoxique

- ▶ L'administration de lévofolinate de calcium doit être effectuée par voie intraveineuse exclusivement avant celle du 5-FU
- ▶ Différents schémas et posologies sont utilisés, sans qu'aucune posologie n'ait été démontrée comme étant optimale
- ▶ Les schémas thérapeutiques reportés dans le tableau suivant (tableau 1) ont été utilisés chez les adultes et les personnes âgées dans le traitement du cancer colorectal avancé ou métastaté et sont donnés comme exemples
- ▶ Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant

Tableau 1. Schéma posologique du lévofolinate de calcium, (Elvorine®) en association avec le 5-FU en thérapie cytotoxique

| | Schéma bimensuel | Schéma hebdomadaire | Schéma mensuel |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Injection de lévofolinate de calcium | 100 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 2 heures | 10 mg/m ² en injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m ² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures | 10 mg/m ² en injection intraveineuse en bolus ou 100 à 250 mg/m ² en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures |
| Injection de 5-FU | Après la perfusion de lévofolinate de calcium : Injection en bolus de 5-FU à 400 mg/m ² suivi d'une perfusion de 5-FU (600 mg/m ²) de 22 heures | Au milieu ou à la fin de la perfusion de lévofolinate de calcium : Injection intraveineuse en bolus de 500 mg/m ² de 5-FU | Immédiatement après l'injection de lévofolinate de calcium : Injection intraveineuse en bolus de 425 ou 370 mg/m ² de 5-FU |
| Rythme d'injection | Deux jours consécutifs, toutes les 2 semaines à J1 et J2 | Tous les sept jours | Cinq jours consécutifs tous les mois de J1 à J5 |
| Nombre de cycles | Déterminé par le clinicien | | |

Rappel : une valeur approchée de la surface corporelle est donnée par la formule de Mostellers :

$$\text{Surface corporelle} = \sqrt{[(\text{TxP})/3600]}$$

où T est la taille exprimée en cm et P le poids exprimé en kg

⚠ Adaptation posologique

- ▶ Pour le traitement, en association avec le 5 FU : Des modifications de la posologie du 5-FU 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-FU
- ▶ Une réduction de la posologie du lévofolinate de calcium n'est pas requise

Prévention de la toxicité du méthotrexate (sauvetage folinique)

- Le schéma posologique du sauvetage folinique (tableau 2) dépend fortement de la posologie et de la méthode d'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 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 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 lévofolinate de calcium est de 7,5 mg (3-6 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 lévofolinate 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
- Le taux résiduel de méthotrexate doit être mesuré 48 heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Si le taux résiduel de méthotrexate est > 0,5 µmol/l, les doses en lévofolinate de calcium doivent être adaptées (tableau 2)

Tableau 2. Schéma posologique du lévofolinate de calcium (Elvorine®) en sauvetage folinique

| Taux sanguin résiduel en méthotrexate, 48 heures après le début de l'administration du méthotrexate | Lévofolinate 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 | 7,5 mg/m ² |
| ≥ 1 µmol/l | 50 mg/m ² |
| ≥ 2 µmol/l | 100 mg/m ² |

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

- Toxicité du triméthoprim (anti-infectieux) : De 1,5 à 5 mg par jour de lévofolinate de calcium jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine
- Toxicité de la pyriméthamine (antiparasitaire) : Dans le cas de fortes doses de pyriméthamine ou d'un traitement prolongé à faibles doses, 2,5 à 25 mg/j de lévofolinate de calcium doivent être administrés simultanément, selon les résultats des numérations sanguines périphériques
- Toxicité du triméthotrexate :
 - prévention : Pendant la durée du traitement par le triméthotrexate et 72 heures après son arrêt, 10 mg/m² de lévofolinate de calcium doivent être administrés pendant 5 à 10 minutes toutes les 6 heures pour une dose totale journalière de 40mg/m²
 - surdosage (possible avec des doses de triméthotrexate > 90 mg/m² sans administration de concomitante de lévofolinate de calcium) : Après arrêt du triméthotrexate, administrer 20mg/m² de lévofolinate de calcium par injection intraveineuse toutes les 6 heures pendant 3 jours

■ Modalités d'administration

- Pour administration intraveineuse et intramusculaire uniquement
- En cas d'administration intraveineuse : Administrer au maximum 80 mg de lévofolinate de calcium par minute (calcium déjà présent dans la solution)
- Pour les perfusions intraveineuses :
 - diluer le lévofolinate de calcium dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %
 - le mélange Elvorine®/irinotécan est possible dans une même poche de perfusion, dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, aux doses du schéma thérapeutique validé par l'AMM
 - l'administration doit être effectuée le plus tôt possible après mélange, et toujours préalablement au 5-FU

■ Conservation

- Avant dilution : + 2° C ≤ T ≤ + 8° C, à l'abri de la lumière. Toutefois la solution reste stable pendant 1 mois à T < + 25° C
- Utiliser de préférence immédiatement après dilution
- La solution d'Elvorine® n'est pas fractionnable

■ Suivi thérapeutique

Prévention de la toxicité du méthotrexate (sauvetage folinique)

- Surveiller le taux de calcium en prévention de la toxicité du méthotrexate
- La fonction rénale doit être évaluée quotidiennement par des mesures du taux de créatinine sérique
- Vérifier le maintien d'un débit urinaire élevé et l'alcalinisation des urines

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

- ▶ Contrôler régulièrement la numération formule sanguine

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

En thérapie combinée avec le 5-FU (schéma mensuel)

Très fréquents (> 10%)

- ▶ Vomissements et nausées, toxicité sévère au niveau des muqueuses (mucites, stomatites), indurations
- ▶ Pas d'augmentation des autres toxicités induites par le 5-fluorouracile (exemple : neurotoxicité)

En thérapie combinée avec le 5-FU (schéma hebdomadaire)

- ▶ Un traitement associant 5-FU et 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 des symptômes
- ▶ Les personnes âgées et les patients avec une capacité physique réduite par leur maladie sont spécialement prédisposées à ces toxicités

Très fréquents (> 10%)

- ▶ Diarrhées avec un haut grade de toxicité, et déshydratations, pouvant conduire à une hospitalisation, voire même au décès

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur
- ▶ La gestion des déchets est sous la responsabilité du professionnel de santé réalisant l'administration

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autres médicaments à même visée thérapeutique

■ Place dans la stratégie thérapeutique

En association avec le 5-FU en thérapie cytotoxique

- ▶ Traitement du cancer colorectal métastatique : L'association (5-FU – folinate de calcium) représente un traitement de 1ère ligne en combinaison avec l'irinotecan et/ou l'oxaliplatine dans les stades avancés du cancer colorectal et quand une chimiothérapie cytotoxique est envisagée
- ▶ Chimiothérapie adjuvante des cancers du côlon de stade III non métastatiques et relevant d'un traitement adjuvant après résection complète de la tumeur initiale : Le traitement adjuvant de référence du cancer colorectal est l'association FOL-FOX (acide folinique, 5-FU et oxaliplatine)

« Sauvetage folinique »

- ▶ L'utilisation thérapeutique de l'acide folinique n'est justifiée que dans la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le triméthoprim, la pyriméthamine et le méthotrexate

■ Population cible

En association avec le 5-FU en thérapie cytotoxique

- ▶ Patients atteints d'un cancer colorectal métastatique relevant d'une chimiothérapie de première ligne et patients ayant un cancer du côlon au stade III et relevant d'un traitement adjuvant après résection complète de la tumeur initiale
- ▶ Cette population serait comprise entre 25 000 et 28 000 patients/an, soit 18 000 patients au stade métastatique et 7 200 à 9 600 patients au stade III, sur les 36 000 cas annuels de cancers colorectaux

« Sauvetage folinique »

- ▶ Pas de données

4. Abréviations

| | |
|-------------|--|
| ASMR | Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique » |
| MNU | Médicament non utilisé |
| SMR | Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité |
| T | Température de conservation |
| 5-FU | 5-Fluorouracile |

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél : 01 41 02 70 00