

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE

Leucovorine calcique

Solution, 10 mg/mL de leucovorine (sous forme de leucovorine calcique), intraveineuse et intramusculaire

Norme maison

Dérivé de l'acide folique

Partenaires Médicaux Génériques Inc.
1500 rue Don Mills, bureau 711,
Toronto, Ontario, Canada
M3B 3K4

Date d'autorisation initiale :
Le 16 août 2018

Date de révision :
Le 14 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272322

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	07/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.1 Interactions médicamenteuses graves	13
9.4 Interactions médicament-médicament	13

9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	17
15	MICROBIOLOGIE	17
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	17
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	18
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Leucovorine calcique injectable (leucovorine calcique) est indiqué :

- Pour réduire la toxicité et contrecarrer les effets d'une surdose d'antagonistes de l'acide folique.
- Pour réduire la toxicité générale du méthotrexate après administration de ce dernier comme agent chimiothérapeutique dans le cadre de programmes de traitement de plusieurs formes de cancer.
- Pour traiter les anémies mégaloblastiques dues à une carence en folates, comme en présence de sprue et d'autres carences nutritionnelles, ainsi que les anémies mégaloblastiques de la grossesse et de l'enfance (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- En prétraitement, suivi du fluorouracile, pour prolonger la survie des patients atteints d'un cancer colorectal avancé, soumis à un traitement palliatif.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Leucovorine calcique injectable est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Traitement de l'anémie pernicieuse ou d'autres anémies mégaloblastiques consécutives à une carence en vitamine B₁₂. Son utilisation peut apporter une réponse apparente du système hématopoïétique, mais des lésions neurologiques peuvent se produire ou évoluer, si elles sont déjà présentes.
- Hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant (*voir* [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Administration par voie intrathécale.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Leucovorine calcique injectable est réservé à l'injection intramusculaire ou intraveineuse; il ne doit pas être administré par voie intrathécale ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des décès ont été signalés lors de l'administration intrathécale d'acide folinique par suite d'une surdose de méthotrexate par voie intrathécale.
- Leucovorine calcique injectable ne doit être administré avec le 5-fluorouracile ou le méthotrexate que sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques contre le cancer.
- Chez les patients qui reçoivent un traitement d'association contenant de la leucovorine et du fluorouracile, il faut surveiller de près l'apparition de diarrhée, de stomatite ou de mucite, premiers signes d'un risque de toxicité sévère pouvant menacer le pronostic vital ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Des patients sont décédés par suite d'effets toxiques gastro-intestinaux (principalement, mucite et diarrhée) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Des patients sont décédés par suite d'une myélosuppression ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par la leucovorine dans le cadre d'un traitement d'association ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- La leucovorine risque de diminuer l'effet d'antiépileptiques tels le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne. Chez les patients épileptiques traités par ces agents, l'administration de leucovorine peut accroître la fréquence des crises d'épilepsie à cause d'une diminution de la concentration plasmatique de l'antiépileptique ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

En raison de la teneur en calcium de la solution de leucovorine, on ne doit pas injecter plus de 160 mg de leucovorine par minute par voie intraveineuse.

Traitement du surdosage des antagonistes de l'acide folique :

En cas de surdosage des antagonistes de l'acide folique, il est essentiel d'administrer rapidement la leucovorine calcique; après un laps de temps supérieur à quatre heures, le traitement pourrait être inefficace.

La dose de la leucovorine calcique doit être égale ou supérieure à la dose soupçonnée de l'antagoniste de l'acide folique employé.

Si on a administré des doses importantes de méthotrexate, on peut administrer de la leucovorine par injection intraveineuse à des doses pouvant aller jusqu'à 75 mg dans les 12 heures, suivies d'une dose de 12 mg par voie intramusculaire, toutes les six heures, pour quatre doses. Dans les cas de surdosage moins sévère, on pourra administrer de 6 à 12 mg de leucovorine par voie intramusculaire, toutes les 6 heures, pour quatre doses, jusqu'à ce que le taux sérique du méthotrexate soit inférieur à 10^{-8} M.

Utilisation après chimiothérapie par le méthotrexate :

Les doses et le schéma posologique de la leucovorine peuvent varier, mais on l'administre normalement de 6 à 24 heures après le méthotrexate, en quantités égales au poids de méthotrexate administré.

On devrait déterminer les taux sériques de créatinine et de méthotrexate à intervalles de 24 heures. Si le taux sérique de créatinine a augmenté de 50 % par rapport à la valeur initiale, en l'espace de 24 heures ou si le taux sérique de méthotrexate en 24 heures est supérieur à 5×10^{-6} M ou si, en 48 heures, il est supérieur à 9×10^{-7} M, la dose de leucovorine devrait être portée à 100 mg/m^2 par voie intraveineuse, toutes les trois heures, jusqu'à ce que le taux sérique du méthotrexate soit inférieur à 10^{-8} M.

On devrait en même temps hydrater le patient (3 L/jour) et alcaliniser son urine avec du NaHCO_3 . On ajustera la dose de bicarbonate afin de garder le pH de l'urine supérieur ou égal à 7,0.

Dans la plupart des cas, on ne doit pas administrer de la leucovorine en même temps que le méthotrexate, en raison du risque d'inhiber l'effet thérapeutique de l'antimétabolite. Cependant, lorsque l'administration de méthotrexate se fait par voie intra-artérielle (perfusion régionale) ou par injection intrathécale, on peut administrer la leucovorine en concomitance (par voie intramusculaire, intraveineuse ou orale), afin de contrecarrer la toxicité du méthotrexate par voie générale, sans toutefois annuler l'action locale du médicament cytotoxique.

Traitement de l'anémie mégalo-blastique :

Dans le traitement de l'anémie mégalo-blastique due à une carence en folates, la dose ne devrait pas excéder 1 mg par jour. La durée du traitement dépend de la réponse hématologique au médicament. On préférera la leucovorine par voie orale au traitement parentéral, sauf dans les cas de vomissements sévères rendant impossible l'absorption du médicament par voie orale.

Traitement du cancer colorectal avancé :

La leucovorine est administrée à une dose de 200 mg/m^2 par injection intraveineuse lente juste avant l'administration du fluorouracile à 370 mg/m^2 par injection intraveineuse lente, pendant 5 jours consécutifs.

On peut répéter ce traitement de 5 jours, à des intervalles de quatre semaines (28 jours), si le patient est totalement rétabli des effets toxiques du cycle de traitement précédent.

Lors des cycles de traitement ultérieurs, on devra ajuster la dose de fluorouracile selon la tolérance du patient au cycle de traitement précédent. On devra réduire la dose quotidienne de fluorouracile de 20 % chez les patients qui ont manifesté des réactions toxiques gastro-intestinales ou hématologiques d'intensité modérée lors du cycle de traitement précédent, et de 30 %, chez ceux qui ont présenté des réactions toxiques sévères. Chez les patients n'ayant manifesté aucune réaction toxique lors du cycle de

traitement précédent, la dose de fluorouracile peut être augmentée de 10 %. Les doses de leucovorine ne doivent pas être adaptées en fonction de ces réactions toxiques.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale :

Dilution pour perfusion intraveineuse : Pour la perfusion intraveineuse, Leucovorine calcique injectable peut être dilué avec une solution de dextrose à 5 % injectable, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, une solution de Ringer-Lactate injectable ou une solution de Ringer injectable pour obtenir une concentration finale de 0,05 mg/mL de leucovorine. Ces dilutions peuvent être conservées pendant 24 heures à la température ambiante. Étant donné le risque de contamination microbienne, les solutions inutilisées devront être mises au rebut après ce laps de temps.

On peut également préparer des dilutions sous forme de solutions pour perfusions hypertoniques avec une solution de dextrose à 10 % injectable ou une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % injectable afin d'obtenir une concentration finale de leucovorine de 0,05 mg/mL. Ces dilutions ne doivent toutefois pas être conservées pendant plus de 8 heures à la température ambiante. Les solutions inutilisées devront être mises au rebut après ce laps de temps.

4.4 Administration

Leucovorine calcique injectable peut être administré sous forme d'injection intramusculaire ou intraveineuse, ou être dilué en vue d'une perfusion intraveineuse ([voir 4.3 Reconstitution, Dilution pour perfusion intraveineuse](#)).

Flacons grand format pour pharmacie :

Leucovorine calcique injectable à 10 mg/mL est présenté sous forme de 200 mg dans 20 mL et de 1000 mg dans 100 mL de solution isotonique stérile et non conservée ([voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

Les flacons grand format pour pharmacies sont destinés aux hôpitaux ayant un programme approuvé d'admixtion de produits pour administration intraveineuse. Les flacons grand format pour pharmacies ne doivent être transpercés qu'une seule fois, mais peuvent servir à l'administration de plusieurs doses par voie intraveineuse seulement.

Le contenu des flacons grand format pour pharmacies doit être utilisé dans les huit heures suivant la perforation du bouchon, à cause des risques possibles de contamination microbienne. Jeter toute portion inutilisée. Les solutions diluées préparées à partir des flacons grand format pour pharmacies doivent être utilisées dans les 24 heures qui suivent la perforation du bouchon, si elles ont été gardées à la température ambiante. Il faut cependant noter que le produit dilué à l'aide de solutions de perfusion hypertoniques doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent la perforation du bouchon grand format pour pharmacies, s'il a été conservé à la température ambiante.

Les flacons grand format pour pharmacies ne contiennent pas d'agent de conservation. Au cours de la manipulation en milieu hospitalier, il faut tout faire pour réduire le risque de contamination par pénétration accidentelle de microorganismes.

Mise en garde : Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la

présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur.

5 SURDOSAGE

Chez l'animal, la toxicité aiguë et subchronique de la leucovorine est très faible. Chez l'homme, on n'a signalé aucun cas de surdosage de la leucovorine administrée par voie parentérale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire Injection intraveineuse Perfusion intraveineuse	Leucovorine calcique injectable est une solution stérile de leucovorine (sous forme de sel calcique), fournie à 10 mg/mL, dans de l'eau pour injection avec du trométamol à 10 mg/mL, ajouté pour maintenir l'isotonicité.	Sans agents de conservation. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour l'ajustement du pH.

Leucovorine calcique injectable se présente sous la forme d'une solution isotonique de leucovorine (sous forme de sel de calcium) stérile, sans agent de conservation, à 10 mg/mL, en flacons à usage unique de 5 mL (50 mg/5 mL).

Leucovorine calcique injectable est une solution isotonique de leucovorine (sous forme de sel de calcium) stérile, non conservée, à 10 mg/mL, en flacon de 20 mL (200 mg/20 mL) ou de 100 mL (1000 mg/100 mL) pour l'administration intraveineuse uniquement. Le flacon grand format pour pharmacies est fourni uniquement aux hôpitaux qui ont un programme reconnu d'administration par voie intraveineuse.

Les bouchons des flacons ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Étant donné que la leucovorine peut augmenter la toxicité du fluorouracile, l'administration concomitante de leucovorine et de fluorouracile dans le traitement du cancer colorectal avancé devrait s'effectuer sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie anticancéreuse par des antimétabolites. La prudence est de mise chez les patients âgés ou débilisés traités en raison d'un cancer colorectal, car ces patients pourraient être exposés à un risque accru de toxicité sévère. On a signalé des

peuvent provoquer une myélodépression sévère ainsi qu'une inflammation des muqueuses; il peut être nécessaire d'augmenter les doses de leucovorine, de prolonger le traitement, ou les deux).

On recommande de surveiller les patients lorsque la leucovorine est administrée dans le cadre d'un programme de chimiothérapie au méthotrexate. La surveillance peut comprendre notamment la mesure de la clairance de la créatinine avant le traitement, le dosage plasmatique ou sérique du méthotrexate pour dépister la survenue d'une insuffisance rénale (une augmentation supérieure à 50 % en 24 heures est généralement associée à une toxicité rénale sévère); la mesure du pH urinaire (recommandée toutes les 6 heures pour s'assurer que le pH se maintient au-dessus de 7,0, afin de réduire le risque de néphropathie due au méthotrexate). La leucovorine n'a apparemment pas d'effet sur une néphrotoxicité préexistante du méthotrexate.

Appareil digestif

On ne doit pas commencer ou continuer un traitement par l'association leucovorine/fluorouracile chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale de quelque gravité que ce soit, jusqu'à leur résolution. On doit surveiller étroitement les patients souffrant de diarrhée jusqu'à sa résolution, en raison du risque de détérioration clinique rapide conduisant à la mort. Les patients âgés ou débilisés sont exposés à un risque plus élevé de toxicité sévère avec ce traitement. Chez les personnes âgées, il est recommandé d'amorcer l'administration de fluorouracile à dose réduite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patients qui reçoivent un traitement associant la leucovorine et le 5-fluorouracile, il faut surveiller la calcémie et, si celle-ci est basse, fournir un apport complémentaire en calcium. Le suivi doit également comprendre une formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire – avant chaque cycle de traitement, toutes les semaines durant les deux premiers cycles, puis au moment prévu du nadir leucocytaire lors de tous les cycles subséquents – ainsi que le dosage des électrolytes et des épreuves de la fonction hépatique – avant chaque cycle de traitement lors des trois premiers cycles, puis tous les deux cycles par la suite.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité :**

Le folinate de calcium est un produit intermédiaire du métabolisme de l'acide folique et se trouve à l'état naturel dans l'organisme. Aucune étude n'a été menée sur les effets du folinate de calcium sur la fertilité chez l'animal.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La leucovorine, produit intermédiaire du métabolisme de l'acide folique, existe naturellement dans l'organisme.

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucun problème n'a été consigné. On ignore si la leucovorine est excrétée dans le lait maternel. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

Le folinate de calcium en association avec le 5-fluorouracile n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. La leucovorine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les enfants à risque.

7.1.4 Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée en ce qui concerne l'emploi de la leucovorine chez les personnes âgées. Les patients âgés sont exposés à un risque accru de manifester des réactions toxiques sévères lorsqu'on leur administre l'association de leucovorine et fluorouracile en traitement palliatif du cancer colorectal.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Tableau 2 : Effets indésirables observés lors de l'administration de leucovorine calcique en monothérapie

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Pyrexie
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
	Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Convulsions
	Syncope
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire Syndrome de Stevens-Johnson Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

En général, la marge d'innocuité de la leucovorine dépend du traitement par le 5-fluorouracile, dont elle favorise les effets toxiques. Le **tableau 3** rend compte d'autres effets indésirables observés lors de l'administration de leucovorine en association avec le 5-fluorouracile.

Tableau 3 : Effets indésirables observés lors de l'administration de leucovorine calcique en association avec le 5-fluorouracile

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Anémie
	Neutropénie
	Leucopénie
	Thrombocytopénie
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée
	Nausées
	Vomissements
	Stomatite
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Inflammation des muqueuses
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperammoniémie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds)

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les réactions allergiques, la respiration sifflante, les éruptions cutanées, l'urticaire ou les démangeaisons sont rares. En traitement d'association, l'effet toxique du fluorouracile est accru par la leucovorine. Les manifestations les plus courantes sont les suivantes : mucite, stomatite, leucopénie et/ou diarrhée, lesquelles peuvent dicter la diminution de la dose. Lors des essais cliniques menés avec cette association, on a pu maîtriser ces toxicités en réduisant adéquatement la dose de fluorouracile.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par la leucovorine conjointement avec d'autres agents qui ont été associés à ces troubles. Un rôle contributif de la leucovorine dans la survenue de ces troubles ne peut pas être exclu.

Des patients sont décédés par suite d'effets toxiques gastro-intestinaux (principalement, mucite et diarrhée) et de myélosuppression. Une diarrhée peut causer une détérioration clinique rapide entraînant le décès.

Fluorouracile	Inconnue	Accroissement de la cytotoxicité	La leucovorine accroît la cytotoxicité et la toxicité du fluorouracile. Ces deux agents ne doivent pas être administrés ensemble lors d'une seule et même injection ou perfusion intraveineuse.
---------------	----------	----------------------------------	---

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La leucovorine est une forme réduite de l'acide folique, facilement transformée en d'autres dérivés de l'acide folique (p. ex., en tétrahydrofolate). Comme la leucovorine, contrairement à l'acide folique, ne doit pas être réduite par la dihydrofolate-réductase, elle n'est pas affectée par le blocage de cette enzyme par les antagonistes de l'acide folique (inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase). C'est ce qui permet la synthèse de la purine et de la thymidine, et par voie de conséquence de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Dans les cellules normales, la leucovorine peut limiter l'action du méthotrexate en entrant en compétition avec ce dernier pour les mêmes processus de transport intracellulaires.

La leucovorine favorise la cytotoxicité des fluoropyrimidines, comme le fluorouracile, imputable à leurs métabolites, le tétrahydrofolate de méthylène et le monophosphate de fluorodésoxyuridine, qui forment un complexe ternaire stable avec la thymidylate-synthase et, par conséquent, diminuant les taux intracellulaires de cette enzyme et du produit thymidylate. La mort de la cellule survient par carence en thymine.

10.2 Pharmacodynamie

Une carence en acide folique survient durant un traitement par les antagonistes de l'acide folique, l'aminoptérine et l'améthoptérine (méthotrexate), utilisés comme agents antinéoplasiques et avec l'agent chimiothérapeutique pyriméthamine. Ces agents inhibent la transformation de l'acide folique en acide folinique de façon compétitive. Leur affinité pour la folate-réductase surpasse tellement celle de l'acide folique, que même de fortes doses d'acide folique ne peuvent compenser la carence provoquée par le médicament. En cas de réaction toxique sévère, on peut administrer la forme déjà réduite, l'acide folinique, puisqu'elle peut être utilisée directement pour former un nouveau coenzyme.

10.3 Pharmacocinétique

Trente minutes après l'administration orale de leucovorine calcique, de 92 à 93 % de tous les folates réduits dans le sérum étaient présents sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate. La détermination du 5-

méthyltétrahydrofolate a été réalisée au moyen d'une épreuve microbiologique différentielle sur disque à partir de souches de *Lactobacillus casei* et de *Streptococcus faecium var. durans* résistantes au méthotrexate. La concentration sérique maximale de 5-méthyltétrahydrofolate a été atteinte plus rapidement après l'administration intramusculaire (environ 45 minutes) qu'après l'administration orale (environ 2 heures).

Des résultats similaires ont été obtenus après l'administration orale de leucovorine calcique radiomarquée. Ces études ont aussi indiqué que la leucovorine calcique subissait une importante biotransformation durant le passage du tractus gastro-intestinal à la circulation générale, étant donné que 90 % du folate sérique était constitué de 5-méthyltétrahydrofolate selon les analyses chromatographiques.

La demi-vie plasmatique de la leucovorine (ou 5-formyltétrahydrofolate) a été de 35 à 45 minutes après l'administration orale et intramusculaire. La demi-vie plasmatique du 5-méthyltétrahydrofolate a été d'environ 2 ¼ heures. Le 5-méthyltétrahydrofolate a été excrété par les reins de façon proportionnelle à sa concentration sérique.

Le méthotrexate n'a pas semblé nuire à l'absorption du folate.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Leucovorine calcique injectable doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière et du gel.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

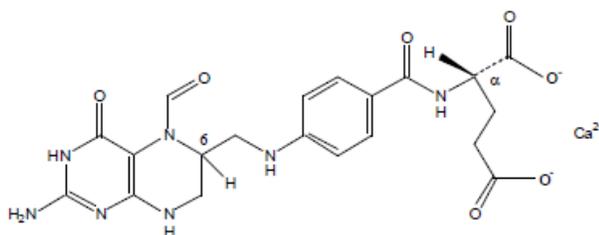
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : leucovorine calcique. Également appelée folinate de calcium, calcii folinas et acide folinique.

Nom chimique : Sel calcique, (R,S)-N-{4-[(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-ptéridinyl)méthyl]amino]-benzoyl}-L-glutamate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, 511,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La leucovorine est un composé de diastéréoisomères de l'acide 5-formyltétrahydrofolate, le composant biologique actif étant l'isomère (-)-L.

La leucovorine calcique est une poudre amorphe blanche à jaune clair, légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool. Le pH d'une solution aqueuse à 2,5 % p/v est compris entre 6,8 et 8,0.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Chez la souris, la toxicité aiguë (DL_{50}) a été de 991 mg/kg par voie intraveineuse. Les signes de toxicité comprenaient les tremblements, une ataxie marquée, des convulsions cloniques et la mort en l'espace de 10 minutes chez des souris CD-1 mâles. La DL_{50} après l'administration d'une dose unique par voie orale n'a pu être déterminée, car même à des doses aussi élevées que 20 000 mg/kg, aucun signe de toxicité n'a été observé chez des souris CD-1 et des rats Long-Evans. Il n'a pas été possible d'administrer des doses plus fortes compte tenu des limites de volume et de viscosité.

Dans des études de toxicité subchronique, l'administration de doses orales de leucovorine de 0, de 75,

de 225 ou de 675 mg/kg par jour pendant plus de 30 jours à des rats et à des chiens Beagle n'a pas entraîné d'effet toxique lié au médicament sur le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la chimie du sang, l'analyse d'urine ou la pathologie. Aucune altération de l'électrocardiogramme n'a été notée chez les chiens. L'examen ophtalmologique n'a révélé aucun effet toxique induit par le médicament chez les rats et les chiens.

Aucune étude n'a été menée sur les effets du folinate de calcium sur la fertilité, et aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée.

Des études sur la toxicité embryofœtale ont été effectuées sur des rates et des lapines. Les rates ont reçu des doses allant jusqu'à 1800 mg/m² (soit 9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), tandis que les lapines ont reçu des doses allant jusqu'à 3300 mg/m² (soit 16 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Aucune toxicité embryofœtale n'a été constatée chez les lapines. Chez les rates, après l'administration des doses maximales, on a observé une légère augmentation des résorptions embryonnaires en début de gestation, mais aucun autre effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été constaté. Aucun cas de résorption n'a été signalé dans les groupes qui ont reçu 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Leucovorin calcique injectable USP (solution, 10 mg/mL), contrôle de soumission 267164, monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (13 décembre 2022)

- pour réduire les effets toxiques :
 - d'un groupe de médicaments appelés *antagonistes de l'acide folique*, ainsi que pour traiter un surdosage de ces agents;
 - du méthotrexate (un médicament souvent utilisé contre le cancer);
- pour traiter certaines formes d'anémie (quantité insuffisante de globules rouges dans le sang) :
 - causées par un faible taux de folate (une vitamine B essentielle) résultant d'une mauvaise alimentation ou de troubles de l'absorption (sprue, carence alimentaire); ou
 - survenant pendant la grossesse ou la petite enfance.
- avant le traitement par le fluorouracile, pour prolonger la survie des patients atteints d'un cancer colorectal avancé qui reçoivent un traitement palliatif.

Comment Leucovorine calcique injectable agit-il?

Leucovorine calcique injectable appartient à une classe de médicaments appelés *analogues de l'acide folique*. Il :

- réduit les effets néfastes du méthotrexate en entrant en compétition avec lui, limitant ainsi sa pénétration dans les cellules;
- traite l'anémie en fournissant l'acide folique nécessaire à la production des globules rouges;
- accroît les effets du 5-fluorouracile (médicament utilisé pour traiter le cancer).

Quels sont les ingrédients de Leucovorine calcique injectable?

Ingrédient médicamenteux : Leucovorine calcique (aussi appelée *folinate de calcium*).

Ingrédients non médicinaux : Fourni dans de l'eau pour injection avec du trométamol ajouté pour l'isotonicité. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent être utilisés pour ajuster le pH.

Leucovorine calcique injectable se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution à 10 mg/mL.

Vous ne devez pas recevoir Leucovorine calcique injectable dans les cas suivants :

- Vous êtes atteint d'une forme d'anémie causée par une carence en vitamine B₁₂
- Vous êtes allergique (hypersensible) au folinate de calcium ou à tout autre ingrédient de Leucovorine calcique injectable (voir Quels sont les ingrédients de Leucovorine calcique injectable?)

Leucovorine calcique injectable ne doit PAS être injecté par voie intrathécale, c'est-à-dire dans l'espace rempli de liquide qui sépare les minces couches de tissu entourant le cerveau et la moelle épinière.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Leucovorine calcique injectable, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous recevez actuellement du méthotrexate et que :

- vous présentez une acidurie (pH de l'urine inférieur à 7);
- vous faites ou avez déjà fait une ascite (accumulation de liquide dans la cavité thoracique ou au niveau du ventre);
- vous êtes déshydraté (vous avez une soif intense, votre urine est jaune foncé, vous éprouvez des étourdissements, une sensation de tête légère, de la fatigue, une sécheresse de la bouche et vous urinez moins de 4 fois par jour);
- vous avez des problèmes à l'estomac ou aux intestins, comme un blocage;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez de la diarrhée;
- vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

- **Patients âgés atteints d'un cancer colorectal :** vous pourriez éprouver plus d'effets secondaires. Des décès causés par des troubles intestinaux sévères, la diarrhée ou la déshydratation sont survenus chez des personnes âgées recevant la leucovorine et le fluorouracile en association.
- **Épreuves de laboratoire et analyses sanguines :** votre professionnel de la santé demandera des analyses sanguines avant et/ou pendant le traitement par Leucovorine calcique injectable, afin de surveiller l'évolution de votre état et de repérer la survenue de tout effet secondaire. Ces épreuves pourraient servir à :
 - mesurer les taux de cellules dans votre sang;
 - vérifier le fonctionnement de votre foie ou de vos reins;
 - mesurer les taux de calcium et d'autres minéraux essentiels, comme le sodium et le potassium (électrolytes), dans votre sang.

Interactions médicamenteuses graves

- Si vous recevez la leucovorine en association avec le fluorouracile (un médicament anticancéreux) :
 - votre professionnel de la santé surveillera de près l'apparition d'effets secondaires comme la diarrhée ou des plaies douloureuses qui pourraient vous donner de la difficulté à manger, à boire ou à avaler (stomatite/mucite), car ce sont les premiers signes d'effets secondaires sévères pouvant être mortels. Si vous éprouvez de tels effets, avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous;
 - les effets secondaires du fluorouracile pourraient être amplifiés.
- La leucovorine pourrait réduire les effets des antiépileptiques comme le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne. Si vous prenez ce type de médicament, vos crises d'épilepsie risquent d'être plus fréquentes.
- La leucovorine ne doit pas être mélangée au 5-fluorouracile lors d'une seule et même perfusion, car un précipité pourrait se former.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Leucovorine calcique injectable :

- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie – phénobarbital, primidone et phénytoïne. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller les taux sanguins de ces médicaments et en modifier la dose pour prévenir l'augmentation des convulsions (crises d'épilepsie).
- Groupe de médicaments appelés *antagonistes de l'acide folique*, qui comprennent les suivants :
 - méthotrexate (médicament souvent utilisé pour traiter le cancer) – de fortes doses de leucovorine pourraient réduire l'efficacité du méthotrexate;
 - triméthoprime ou cotrimoxazole (antibiotiques);
 - pyriméthamine (médicament utilisé pour traiter la malaria).
 - Médicaments anticancéreux, comme le 5-fluorouracile (5-FU) – la leucovorine pourrait accroître les effets néfastes du fluorouracile.

Leucovorine calcique injectable vous sera administré :

- dans un établissement de santé, sous la surveillance de votre professionnel de la santé;
- par injection dans un muscle ou par injection ou perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de Leucovorine calcique injectable qui vous convient.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Leucovorine calcique injectable, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Leucovorine calcique injectable?

Lorsque vous prenez ou recevez Leucovorine calcique injectable, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants pourraient se produire :

- Nausées et/ou vomissements
- Rougeur et enflure des lèvres
- Étourdissements
- Fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Toxicité gastro-intestinale (troubles digestifs sévères) : <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée persistante ou sévère • Stomatite (enflure et rougeur de la muqueuse qui tapisse la bouche) : plaies douloureuses qui peuvent entraîner une difficulté à manger, à boire ou à avaler • Mucite (inflammation et ulcération (plaies ouvertes) des muqueuses qui tapissent les intestins et la bouche) : bouche et gencives rouges, brillantes ou gonflées, plaies dans la bouche ou sur les gencives ou la langue, sang dans la bouche, douleur dans la bouche ou la gorge, difficulté à avaler ou à parler, légère sensation de brûlure ou douleur en mangeant 		✓	
FRÉQUENT			
Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds) : rougeur ou enflure des paumes, cors épais et ampoules sur les paumes ou la plante des pieds, picotements ou sensation de brûlure sur la peau, perte de souplesse de la peau		✓	
INCONNUE			
Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées sévères) : apparition de rougeurs, de cloques et/ou de desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
des parties génitales, avec fièvre, frissons, fatigue, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions, taches surélevées rouges ou violettes sur la peau (qui peuvent se transformer en cloques ou en croûtes au centre), enflure des lèvres, démangeaison ou sensation de brûlure légères			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, tension artérielle basse, confusion, réduction de la vigilance, peau froide et moite, respiration rapide, battements cardiaques rapides			✓
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Myélodépression (chute sévère du nombre de cellules sanguines) : saignements, ecchymoses (bleus), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			✓
Syncope (évanouissement) : perte de conscience passagère due à une chute soudaine de la tension artérielle		✓	
Hyperammoniémie (fort taux d'ammoniaque dans le sang) : confusion, irritabilité, refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui

s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Leucovorine calcique injectable sera conservé par votre professionnel de la santé, dans les conditions suivantes :

- au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C);
- à l'abri de la lumière et du gel;
- hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Leucovorine calcique injectable :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou peut être obtenu en composant le fabricant au 416-444-4467.

Le présent feuillet a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Dernière révision : Le 14 juillet 2023