

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE, USP**

Leucovorine calcique injectable

Solution, pour usage intraveineux et intramusculaire

10 mg / mL

USP

Dérivé de l'acide folique

Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Date de l'autorisation initiale :  
5 septembre 2025

Numéro de contrôle : 267306

## TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Grossesse .....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
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
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>13</b>
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-examens de laboratoire .....	15

<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>19</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>20</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

La Leucovorine calcique injectable, USP (leucovorine calcique) est indiquée :

- Pour réduire la toxicité et contrecarrer l'effet d'une élimination déficiente du méthotrexate ou d'un surdosage accidentel d'un antagoniste de l'acide folique.
- Pour traiter les anémies mégalo-blastiques dues à une carence en folates, comme en présence de sprue et d'autres carences nutritionnelles, ainsi que les anémies mégalo-blastiques 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 Pédiatrie**

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

#### **1.2 Gériatrie**

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**

La Leucovorine calcique injectable, USP est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Traitement de l'anémie pernicieuse ou d'autres anémies mégalo-blastiques consécutives à une carence en vitamine B<sub>12</sub>. 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

- La Leucovorine calcique injectable, USP est réservée à l'injection intramusculaire ou intraveineuse; elle ne doit pas être administrée par voie intrathécale (voir [2 CONTREINDICATIONS](#) 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.
- La Leucovorine calcique injectable, USP, ne doit être administrée avec le 5-fluorouracile 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.

#### Élimination déficiente du méthotrexate ou surdosage accidentel

Dans les cas de surdosage accidentel d'antagoniste de l'acide folique, la quantité administrée est généralement égale à la quantité d'antagoniste employé.

Le traitement de secours par la Leucovorine calcique injectable, USP doit commencer dès que possible après un surdosage accidentel ou dans des 24 à 36 heures suivant l'administration du méthotrexate en cas d'excrétion retardée. La Leucovorine calcique injectable, USP doit être administrée par voie

intraveineuse ou intramusculaire, à raison de 10 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures jusqu'à ce que les taux sériques de méthotrexate soient inférieurs à 5 x 10<sup>-8</sup> M.

La Leucovorine calcique injectable, USP devrait être administrée en présence de toxicité gastro-intestinale, de nausées ou de vomissements causés par le méthotrexate. L'absorption étant saturable, les doses supérieures à 25 mg doivent être administrées par voie intraveineuse.

Les taux de créatinine et de méthotrexate sériques devraient être mesurés à intervalles de 24 heures. Si le taux sérique de créatinine à 24 heures a augmenté de 50 % par rapport à sa valeur initiale, ou si le taux de méthotrexate sérique à respectivement 24 ou 48 heures est supérieur à 5 x 10<sup>-6</sup> M ou 9 x 10<sup>-7</sup> M, la dose de leucovorine calcique injectable devrait être portée à 100 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 heures, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit en deçà de 5 x 10<sup>-8</sup> M.

Ce traitement doit être accompagné simultanément d'une hydratation (3 L/jour) et de l'alcalinisation des urines avec du NaHCO<sub>3</sub>. La dose de bicarbonate doit être ajustée de telle sorte que le pH urinaire se maintienne à une valeur supérieure ou égale à 7,0.

### **Traitement de l'anémie mégaloblastique**

La dose employée dans le traitement de l'anémie mégaloblastique par carence en folates ne doit pas dépasser 1 mg par jour. Il n'existe aucune preuve qui indique que l'administration d'une dose supérieure à 1 mg soit plus efficace que l'utilisation d'une dose de 1 mg. L'excrétion urinaire des folates devient à peu près logarithmique passé la dose de 1 mg.

### **Traitement du cancer colorectal avancé**

Administrer la leucovorine pendant 5 jours consécutifs par injection intraveineuse lente, à raison de 200 mg/m<sup>2</sup> tout juste avant l'injection lente de 370 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracile.

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 :**

**Dilution pour perfusion intraveineuse :** La Leucovorine calcique injectable, USP, à 10 mg/mL peut être diluée de nouveau avec l'une des solutions suivantes pour la préparation de solutions pour perfusion intraveineuse de 0,060 mg/mL à 1,0 mg/mL :

Dextrose à 5 % dans l'eau

Dextrose à 10 % dans l'eau

Dextrose à 10 % dans du soluté physiologique salin

Solution de Ringer injectable

Lactate de Ringer injectable

Soluté physiologique salin

Les solutions diluées avec de la solution de Ringer injectable, du lactate de Ringer injectable ou du soluté physiologique salin sont stables pendant 24 heures à la température ambiante. Les solutions diluées avec du dextrose à 5 % ou à 10 % dans l'eau sont stables pendant 12 heures à la température ambiante. Les solutions diluées avec du dextrose à 10 % dans du soluté physiologique salin sont stables pendant 6 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.

#### 4.4 Administration

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

**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 SURDOSE

La toxicité aiguë et chronique de la leucovorine est faible chez l'être humain. Aucun effet secondaire n'a été signalé chez des adultes ayant ingéré 400 mg/jour pendant 5 mois ou 10 mg/jour pendant 5 ans.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire Injection intraveineuse Perfusion intraveineuse	La Leucovorine calcique injectable, USP, est une solution stérile de leucovorine (sous forme de sel calcique), à 10 mg/mL, dans de l'eau pour préparations injectables, avec du	Chlorure de sodium et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour l'ajustement du pH.  <b>Sans agents de conservation.</b>

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
	chlorure de sodium à 8,0 mg/mL, ajouté pour maintenir l'isotonicité.	

La Leucovorine calcique injectable, USP est présentée sous forme de solution aqueuse jaunâtre clair, sans agent de conservation, essentiellement exempte de particules visibles à une concentration de 10 mg/mL de leucovorine, dans des fioles de verre ambré à usage unique de 10 mL, munies d'un bouchon de caoutchouc gris et d'un sceau amovible en aluminium.

La Leucovorine calcique injectable, USP est présentée sous forme de solution aqueuse jaunâtre clair, sans agent de conservation, essentiellement exempte de particules visibles, à une concentration de 10 mg/mL de leucovorine, dans des fioles de verre ambré de 50 mL, munis d'un bouchon de caoutchouc gris et d'un sceau amovible en aluminium.

Le bouchon de la fiole n'est pas fait 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. En effet, des cas de décès par suite d'une entérococolite, d'une diarrhée et d'une déshydratation sévères ont été signalés chez des personnes âgées ayant reçu de la leucovorine et du fluorouracile en concomitance. Granulocytopénie et fièvre concomitantes étaient présentes chez certains d'entre eux, mais non chez tous.

En cas de surdosage d'antagonistes de l'acide folique, il est essentiel d'administrer la leucovorine calcique rapidement, car plus l'intervalle entre l'administration de l'antifolate [p. ex. méthotrexate (MTX)] et celle de la Leucovorine calcique injectable, USP augmente, plus l'action antitoxique de la leucovorine diminue.

Pour déterminer la dose optimale de leucovorine et la durée du traitement, la surveillance de la concentration sérique du méthotrexate est essentielle. L'excrétion retardée du méthotrexate peut être due à une accumulation de liquides dans un troisième compartiment (p. ex. épanchement pleural, ascite), à une insuffisance rénale, à un faible pH urinaire ou à une hydratation insuffisante. En de telles circonstances, de plus fortes doses de leucovorine ou une administration prolongée peuvent être indiquées. La leucovorine n'a pas d'effet apparent sur la néphrotoxicité préexistante induite par le méthotrexate.

L'administration de doses excessives de leucovorine doit être évitée, car elle pourrait réduire l'activité antitumorale du méthotrexate. Ce risque est particulièrement élevé en cas de tumeur du SNC, où la leucovorine s'accumule après plusieurs cycles de traitement.

Une résistance au méthotrexate due à une diminution du transport membranaire implique également une résistance au traitement de sauvetage par l'acide folinique, car les deux médicaments utilisent le même système de transport.

En cas d'administration concomitante de leucovorine et de fluorouracile, la diarrhée et/ou la stomatite ou l'inflammation de la muqueuse peuvent être les premiers signes de toxicité sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital. On devrait suivre de près les patients manifestant ces symptômes qui reçoivent un traitement d'association contenant de la leucovorine et du fluorouracile. Le traitement doit être suspendu jusqu'à la disparition des symptômes. On a signalé quelques cas de décès chez des patients traités par l'association leucovorine et fluorouracile.

La leucovorine augmente la toxicité du fluorouracile. Lorsque ces médicaments sont administrés simultanément dans le traitement palliatif du cancer colorectal avancé, la dose de fluorouracile doit être réduite. Bien que les toxicités observées chez des patients traités par l'association de leucovorine et de fluorouracile soient qualitativement similaires à celles observées chez les patients traités par le fluorouracile seul, les toxicités gastro-intestinales (particulièrement la stomatite et la diarrhée) sont plus courantes et peuvent s'avérer plus sévères chez les patients recevant le traitement d'association.

La leucovorine doit être utilisée avec prudence après une chimiothérapie par le méthotrexate, en présence des problèmes médicaux suivants :

- Acidurie (pH urinaire inférieur à 7);
- Ascite;
- Déshydratation (Remarque : une hydratation insuffisante, dont celle causée par des vomissements, peut également accroître la toxicité du méthotrexate);
- Occlusion gastro-intestinale;
- Épanchement pleural ou péritonéal;
- Insuffisance rénale (Remarque : la toxicité du méthotrexate peut augmenter, car son élimination risque d'être entravée, ce qui entraîne son accumulation; même de faibles doses de méthotrexate 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 pas d'effet apparent sur la néphrotoxicité préexistante induite par le 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 débilites 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.

### **Neurologie**

De rares cas de crises épileptiques et/ou de syncope ont été signalés chez des cancéreux qui recevaient de la leucovorine, administrée habituellement en association avec une fluoropyrimidine. Il s'agissait la plupart du temps de patients qui présentaient des métastases dans le SNC ou d'autres facteurs de prédisposition, mais aucune relation causale n'a été établie.

### **Santé reproductive :**

- **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 Grossesse**

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 Allaitement**

La leucovorine doit être administrée avec prudence chez les femmes qui allaitent, car des données indiquent que l'acide folinique est excrété dans le lait maternel humain. L'administration de folinate de calcium en association avec du 5-fluorouracile n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

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	Inflammation des muqueuses

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
d'administration	
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

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde 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.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- 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](#)).
- 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](#)).
- 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 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments et associations renfermant les médicaments qui suivent peuvent interagir avec la leucovorine de manière cliniquement significative.

- Anticonvulsivants, barbituriques
- Anticonvulsivants, hydantoïne
- Primidone

Des doses élevées de leucovorine peuvent contrecarrer les effets anticonvulsivants de ces médicaments.

La leucovorine, administrée en concomitance avec la pyriméthamine, n'entrave pas l'effet antipaludéen de cette dernière.

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

<b>Leucovorine calcique</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Antiépileptiques tels le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne	Inconnue	Diminué	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 (une diminution des taux plasmatiques d'anticonvulsivants inducteurs enzymatiques peut être observée du fait de l'augmentation du métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs). Pendant l'administration de leucovorine et après l'arrêt de celle-ci, il est recommandé d'exercer une surveillance clinique comprenant s'il y a lieu le dosage des concentrations plasmatiques et, au besoin, l'ajustement de la dose de l'antiépileptique.
Antagoniste de l'acide folique (p. ex., cotrimoxazole, pyriméthamine, méthotrexate ou antibiotique ayant un effet antifolique)	Inconnue	Réduit ou neutralisé	Quand la leucovorine est administrée en association avec un antagoniste de l'acide folique (p. ex., cotrimoxazole, pyriméthamine, méthotrexate ou antibiotique ayant un effet antifolique), l'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.
Di-aminopyrimidines (p. ex., triméthoprime ou cotrimoxazole)	Inconnue	Inhibition de l'effet antibiotique	Di-aminopyrimidines (selon certaines données probantes, l'administration concomitante de leucovorine et de triméthoprime [ou de cotrimoxazole] peut inhiber l'effet antibiotique du triméthoprime).

<b>Leucovorine calcique</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Méthotrexate	Inconnue	Annulation de l'effet antitumoral	L'administration concomitante de leucovorine et de méthotrexate peut annuler l'effet chimiothérapeutique antitumoral de ce dernier (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Méthotrexate (intrathécal)	Inconnue	Réduction de l'effet	L'administration de fortes doses de leucovorine peut réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.
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 plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-examens 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

La pharmacocinétique de la leucovorine a été évaluée dans une étude à répartition aléatoire croisée au cours de laquelle des sujets de sexe masculin en bonne santé ont reçu des doses de leucovorine calcique de 25 mg par voies intraveineuse, intramusculaire et orale.

Les concentrations sériques de folates réduits totaux (mesurés par dosage avec *Lactobacillus casei*) observés 10 minutes après l'administration intraveineuse et 52 minutes après l'administration intramusculaire ont atteint une valeur maximale moyenne de respectivement 1259 ng (plage : ? – 1625) et 436 ng/mL (plage : 240 – 725). Cette hausse initiale en folates réduits totaux était due principalement au composé parent, le 5-formyltétrahydrofolate (mesuré par dosage avec *Streptococcus faecalis*), dont la concentration s'est élevée à 1206 ng/mL 10 minutes après l'administration intraveineuse et à 360 ng/mL 28 minutes après l'administration intramusculaire. La concentration du composé parent a ensuite chuté abruptement, coïncidant avec l'apparition de 5-méthyltétrahydrofolate, métabolite également actif qui est alors devenu la principale forme circulante du médicament (administration intraveineuse). La concentration de pointe moyenne du 5-méthyltétrahydrofolate, atteinte à 1,3 heure, s'est chiffrée à 258 ng/mL. La concentration du 5-méthyltétrahydrofolate a ensuite augmenté au fil du temps, si bien qu'à 1,5 heure, ce métabolite représentait 50 % des folates totaux circulants (administration intramusculaire). La demi-vie terminale des folates réduits totaux observée avec l'administration parentérale a été de 6,2 heures. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'administration intramusculaire et l'administration intraveineuse relativement à l'ASC des folates réduits totaux, du 5-formyltétrahydrofolate et du 5-méthyltétrahydrofolate.

La leucovorine se distribue dans tous les tissus, traverse rapidement la barrière hématoencéphalique et se concentre activement dans le liquide céphalorachidien. La leucovorine (5-formyltétrahydrofolate) subit plusieurs réactions métaboliques, qui la transforment rapidement en d'autres tétrahydrofolates divers, le principal étant le 5-méthyltétrahydrofolate. Environ 80 % à 90 % de la dose est excrétée dans l'urine. La demi-vie d'élimination du composé parent et celle du métabolite actif sont de 32 et 227 minutes respectivement.

La leucovorine possède un délai d'action de 20 à 30 minutes et atteint sa concentration de pointe au bout de 1,7 heure. Les taux sériques observés après l'administration orale et l'administration

intraveineuse sont similaires et sont environ 12 % plus élevés qu'après l'administration intramusculaire. Le délai d'action observé dans le cas de l'administration intramusculaire est de 10 à 20 minutes, et la concentration de pointe survient alors au bout de 0,7 heure. La leucovorine possède une durée d'action de 3 à 6 heures. L'absorption est 8 % plus élevée après injection dans le deltoïde qu'après injection dans le muscle fessier. 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**

La Leucovorine calcique injectable, USP doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière. La préparation liquide doit être utilisée sitôt sortie du réfrigérateur. Jeter toute portion inutilisée.

## **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

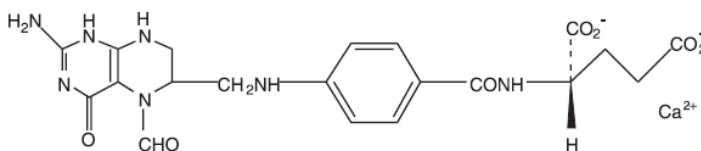
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Leucovorine calcique (dérivé de l'acide folique). Ce médicament est aussi connu sous les noms de folinate de calcium, facteur citrovorum ou sel calcique de l'acide 5-formyl-5,6,7,8-tétrahydrofolique.

Dénomination systématique : *N*-[4-[[[(2-Amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-ptéridinyl)méthyl]amino]benzoyl]-L-glutamate de calcium (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ ; 511,51 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La leucovorine calcique se présente sous forme de poudre inodore jaunâtre ou jaune. Elle est très soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool. Elle se décompose au-dessus de 250 °C.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'essais 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

#### Toxicologie Générale

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.

#### **Génotoxicité**

Aucune étude n'a évalué le potentiel génotoxique de la leucovorine calcique.

#### **Carcinogénicité**

La leucovorine calcique n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité.

#### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

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/m<sup>2</sup> (soit 9 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), tandis que les lapines ont reçu des doses allant jusqu'à 3300 mg/m<sup>2</sup> (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.

Aucune étude spécifique sur les effets de la leucovorine calcique sur la fertilité animale n'a été menée.

## **17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE**

1. <sup>Pr</sup>LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE USP (solution, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 267164, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. 13 décembre 2022.
2. <sup>Pr</sup>LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE (solution, 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 294459, Monographie de produit, Teva Canada Limitée. 13 mai 2025.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE, USP

##### Leucovorine calcique injectable

Ces Renseignements destinés aux patient-e-s sont rédigés pour la personne qui prendra la **Leucovorine calcique injectable, USP**, Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient-e-s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Leucovorine calcique injectable, USP**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

##### Mises en garde et précautions importantes

- La Leucovorine calcique injectable, USP vous sera administrée :
  - par injection dans un muscle (voie intramusculaire) ou par injection ou perfusion (goutte à goutte) dans une veine (voie intraveineuse). Il ne doit pas être administré dans l'espace rempli de liquide qui sépare les minces couches de tissu entourant le cerveau et la moelle épinière (voie intrathécale). Certains patients sont décédés par suite de l'administration du médicament au niveau de la colonne vertébrale;
  - avec le 5-fluorouracile, uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.
- Si vous recevez la leucovorine avec le fluorouracile (un 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.
- Les effets secondaires suivants associés au traitement par la leucovorine ont déjà causé des décès :
  - **Troubles digestifs sévères** (toxicité gastro-intestinale), y compris diarrhée et mucite (ulcération [formation de plaies ouvertes] et enflure de la muqueuse qui tapisse les intestins et la bouche).
  - **Chute marquée du nombre de cellules dans le sang** (myélosuppression, soit la production insuffisante de cellules sanguines par la moelle osseuse).
  - **Réactions cutanées sévères**, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Le risque est plus grand si vous prenez aussi d'autres médicaments connus pour causer de telles réactions cutanées.

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

- La leucovorine risque de diminuer l'effet des antiépileptiques tels le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne. Si vous prenez ce type de médicament, vos crises d'épilepsie risquent d'être plus fréquentes.

### À quoi sert la Leucovorine calcique injectable, USP :

La Leucovorine calcique injectable, USP est utilisée :

- 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 fonctionne la Leucovorine calcique injectable, USP :

La Leucovorine calcique injectable, USP appartient à une classe de médicaments appelés analogues de l'acide folique. Elle :

- 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).

### Les ingrédients de la Leucovorine calcique injectable, USP sont :

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

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de sodium et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut avoir été ajouté pour l'ajustement du pH.

### La Leucovorine calcique injectable, USP se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution : 10 mg / mL

### Vous ne devez pas prendre la Leucovorine calcique injectable, USP si :

- vous êtes atteint d'une forme d'anémie causée par une carence en vitamine B<sub>12</sub>;
- vous êtes allergique (hypersensible) au folinate de calcium ou à tout autre ingrédient de la Leucovorine calcique injectable, USP (voir **Quels sont les ingrédients de la Leucovorine calcique injectable, USP?**).

La Leucovorine calcique injectable ne doit PAS être injectée 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.

**Avant de prendre la Leucovorine calcique injectable, USP, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 :**

- **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 La Leucovorine calcique injectable, USP, 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Interactions médicamenteuses graves**

**Interactions médicamenteuses graves avec la Leucovorine calcique injectable, USP**

- 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.

**Les produits suivants pourraient interagir avec la Leucovorine calcique injectable, USP :**

- 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.

**La Leucovorine calcique injectable, USP vous sera administrée :**

- 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, USP qui vous convient.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Leucovorine calcique injectable, USP, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Effets secondaires possibles de la Leucovorine calcique injectable, USP :**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de la Leucovorine calcique injectable, USP. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- nausées et/ou vomissements

- rougeur et enflure des lèvres
- étourdissements
- fièvre

**Effets secondaires graves et mesures à prendre**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		[Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale] OU [Obtenez immédiatement de l'aide médicale]
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Toxicité gastro-intestinale</b> (troubles digestifs sévères) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diarrhée</b> persistante ou sévère</li> <li>• <b>Stomatite</b> (enflure et rougeur de la muqueuse qui tapisse la bouche) : plaies douloureuses qui peuvent entraîner une difficulté à manger, à boire ou à avaler</li> <li>• <b>Mucite</b> (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</li> </ul>		✓	
<b>Fréquent</b>			
<b>Érythrodysesthésie palmoplantaire</b> (syndrome mains-pieds) : rougeur ou enflure des paumes, cors épais et ampoules sur les paumes ou la plante des pieds, picotements ou sensation		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		[Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale] OU [Obtenez immédiatement de l'aide médicale]
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
de brûlure sur la peau, perte de souplesse de la peau			
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse</b> (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 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			✓
<b>Réaction allergique</b> : 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			✓
<b>Convulsions</b> (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
<b>Myélodépression</b> (chute sévère du nombre de cellules sanguines) :			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		[Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale] OU [Obtenez immédiatement de l'aide médicale]
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
saignements, ecchymoses (bleus), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			
<b>Syncope</b> (évanouissement) : perte de conscience passagère due à une chute soudaine de la tension artérielle		✓	
<b>Hyperammoniémie</b> (fort taux d'ammoniaque dans le sang) : confusion, irritabilité, refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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 :

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

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

**Pour en savoir plus sur la Leucovorine calcique injectable, USP :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 5 septembre 2025