

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LEUCOVORINE CALCIQUE INJECTABLE USP

10 mg/mL

Solution stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Dérivé de l'acide folique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision : L3 : 03 juin 2020
(21 juin 2018)

Numéro de contrôle de la présentation : (215416)

^{Pr}Leucovorine calcique injectable USP

10 mg/mL

Solution stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Dérivé de l'acide folique

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 débilités traités en raison d'un cancer colorectal, car ces patients pourraient être exposés à un risque accru de toxicité sévère. On a signalé des décès à cause d'une entérocolite, d'une diarrhée ou d'une déshydratation sévères chez des personnes âgées traitées par la leucovorine et le fluorouracile. On a noté chez certains patients, mais non pas chez tous, une granulopénie et une fièvre concomitantes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Leucovorine calcique injectable USP 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 **CONTRE-INDICATIONS**).
- En prétraitement, suivi du fluorouracile, pour prolonger la survie des patients atteints d'un cancer colorectal avancé, soumis à un traitement palliatif.

CONTRE-INDICATIONS

Leucovorine calcique injectable USP 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.
- Administration par voie intrathécale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **Leucovorine calcique injectable USP est réservé à l'injection intramusculaire ou intraveineuse; il ne doit pas être administré par voie intrathécale (voir CONTRE-INDICATIONS et 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 USP 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 MISES EN GARDE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**
- **Des patients sont décédés par suite d'effets toxiques gastro-intestinaux (principalement, mucite et diarrhée) (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).**
- **Des patients sont décédés par suite d'une myélosuppression (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS 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 RÉACTIONS 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

MISES EN GARDE

En cas de surdosage par des antagonistes de l'acide folique, il est essentiel d'administrer immédiatement la leucovorine calcique; après plus de quatre heures, le traitement pourrait se révéler inefficace à mesure qu'on retarde l'intervention. 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. En général, on peut

maîtriser ces symptômes par la réduction de la dose de fluorouracile. 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.

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.

PRÉCAUTIONS

Généralités

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 myéлоdépression 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.

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.

Grossesse, reproduction, allaitement

Aucun problème n'a été consigné. On ignore si la leucovorine est excrétée dans le lait maternel.

La leucovorine, produit intermédiaire du métabolisme de l'acide folique, existe naturellement dans l'organisme. Son éventuelle toxicité pour la reproduction chez l'animal n'a donc pas été évaluée.

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent. Aucune étude en bonne et due forme sur la toxicité du folinate de calcium pour la reproduction animale n'a été réalisée.

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

Effets relatifs à l'âge

On ne dispose d'aucune donnée en ce qui concerne l'emploi de la leucovorine chez les personnes âgées. La leucovorine peut augmenter la fréquence des convulsions chez les enfants à risque.

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament 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 MISES EN GARDE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**
- **La leucovorine peut 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 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

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 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
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 (selon certaines données probantes, l'administration concomitante de leucovorine et de triméthoprime [ou de cotrimoxazole] peut inhiber l'effet antibiotique du triméthoprime).

L'administration concomitante de leucovorine et de méthotrexate peut annuler l'effet chimiothérapeutique antitumoral de ce dernier (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Tableau 1 : 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

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.

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.

En général, la marge d'innocuité de la leucovorine dépend du traitement par le 5-fluorouracile, dont elle favorise les effets toxiques. Le **tableau 2** rend compte d'autres effets indésirables observés lors de l'administration de leucovorine en association avec le 5-fluorouracile.

Tableau 2 : 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	Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée, 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)

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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Leucovorine calcique injectable USP peut être administré sous forme d'injection intramusculaire ou intraveineuse, ou être dilué en vue d'une perfusion intraveineuse (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Dilution pour perfusion intraveineuse**).

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/m² 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 NaHCO₃. 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/m² par injection intraveineuse lente juste avant l'administration du fluorouracile à 370 mg/m² 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.

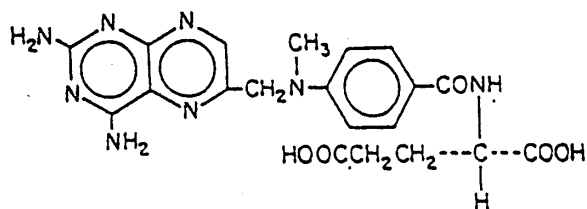
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénominations communes : Leucovorine calcique. Également appelée folinate de calcium, facteur citrovorum et acide folinique.

Nom chimique : Sel calcique (1:1) de l'acide N-[4-((2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-ptéridinyl) méthyl) amino)benzoyl]-L-glutamique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$

Poids moléculaire : 601,62

Description : 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 jaunâtre à beige, inodore, très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool. Le sel hydraté contient de 8 à 15 % d'eau. La rotation optique (concentration = 2,5 % dans l'eau) est de +14,5 ° à +16,5 ° pour la substance anhydre. Le pH de la solution aqueuse à 2,5 % se situe entre 7,5 et 8,5.

Composition : 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 à 8,5 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.

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

Dilution pour perfusion intraveineuse : Pour la perfusion intraveineuse, Leuovorine calcique injectable USP 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 leuovorine. 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 leuovorine 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.

Flacons grand format pour pharmacie : Leuovorine calcique injectable USP à 10 mg/mL est présenté en doses de 500 mg dans une solution isotonique stérile de 50 mL, sans agent de conservation (voir **Composition** ci-dessus).

Les flacons grand format pour pharmacies sont destinés aux hôpitaux ayant un programme approuvé d'admission 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.

PRÉSENTATION

Leucovorine calcique injectable USP à 10 mg/mL est présenté en solution isotonique stérile de leucovorine (sous forme de sel calcique), sans agent de conservation, en flacons à usage unique de 5 mL (50 mg/5 mL).

Leucovorine calcique injectable USP à 10 mg/mL est présenté en solution isotonique stérile de leucovorine (sous forme de sel calcique), sans agent de conservation, en flacons grand format pour pharmacies de 50 mL (500 mg/50 mL) pour administration intraveineuse seulement. Les flacons grand format pour pharmacies sont destinés aux hôpitaux ayant un programme approuvé d'admission de produits pour administration intraveineuse.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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.

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.

TOXICITÉ

Chez la souris, la toxicité aiguë (DL₅₀) 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 DL₅₀ 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.

RÉFÉRENCES

1. Advani PP, Fakih MG. **5-FU-induced hyperammonemic encephalopathy in a case of metastatic rectal adenocarcinoid successfully rechallenged with the fluoropyrimidine analog, capecitabine.** Anticancer Res. 2011;31(1):335-8.
2. Benchalal M, Yahchouchy-Chouillard E, Fouere S, Fingerhut A. **Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folinic acid: a first report.** Ann Oncol. 2002 Mar;13(3):480-1.
3. Bender, J.F., Grove, W.R. and Fortner, C.L. **High-dose methotrexate with folinic acid rescue.** 1977. Am. J. Hosp. Pharm. 34:961.
4. Bertrand M., Doroshov J.H., Multhauf P., Blayney D.W., Carr B.I., Cecchi G., Goldberg D., Leong L., Margolin K., Metter G., Staples R. **High-dose continuous infusion folinic acid and bolus 5-Fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: A phase II study.** J Clin Oncol. 1986; 4:1058-61.
5. Bleyer WA. **New vistas for leucovorin in cancer chemotherapy.** Cancer. 1989;63(6 Suppl):995-1007.
6. Borrie, P. **Megaloblastic anemia during methotrexate treatment of psoriasis.** 1966. Br. Med. J. 1:1339.
7. Brohée D. **5-fluorouracil (5FU) with or without folinic acid (LV) in human colorectal cancer? Multivariate meta-analysis of the literature.** Med. Oncol. & Tumor Pharmacother 1991; 8(4):271-80.
8. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. **Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol. 2002;20(17):3617-27.
9. Chanarin I, Laidlaw J, Loughridge LW, et al. **Megaloblastic anemia due to phenobarbitone; the convulsant action of therapeutic doses of folic acid.** Br Med J. 1960;1(5179):1099-102.
10. Clinical overview of Leucovorin: Addition of Adverse Drug Reaction Frequencies and Categories to the Leucovorin (Calcium Folate) Core Data Sheet. Pfizer. Mai 2016.
11. DeLap R.J. **The effect of leucovorin on the therapeutic index of fluorouracil in cancer patients.** The Yale Journal of Biology and Medicine. 1988; 61:23-34.

12. DeVita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer, Principles & Practice of Oncology, 3rd Ed., pp. 355-359.
13. DeVita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer, Principles & Practice of Oncology, 4th Ed., pp. 964-965.
14. Doroshow J.H., Bertrand M., Newman E., Multhauf P., Leong L., Blayney D., Goldberg D., Margolin K., Carr B., Akman S. Metter G. **Preliminary analysis of a randomized comparison of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose continuous-infusion folinic acid in disseminated colorectal cancer.** NCI Monogr. 1987; 5:171-74.
15. Doroshow J.M., Multhauf P., Leong L., Margolin K., Litchfield T., Adman S., Carr B., Bertrand M., Goldberg D., Blayney D., Odujinrin O., DeLap R., Shuster J., Newman E. **Prospective randomized comparison of Fluorouracil and Fluorouracil and high-dose continuous infusion Leucovorin Calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy.** J Clin Oncol. 1990; 8:491-501.
16. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. **Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.** J Clin Oncol. 2002;20 (17):3605-16.
17. Erlichman C. **Fluorouracil and Leucovorin for metastatic colorectal cancer.** J of Chemotherapy. 1990; 2(1):38-40).
18. Erlichman, C., Fine S., Wong A., Elhakim T. **A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma.** J Clin Oncol. 1988; 6:469-75.
19. Frei, E., Blum, R.H. et al. **High dose methotrexate with leucovorin rescue, rationale and spectrum of antitumor activity.** 1980. Am. J. Med. 68:370.
20. Fluorouracil Injection [Prescribing information]. Spectrum Pharmaceuticals, Inc; 2016.
21. Goldie, J.H., Price, L.A. and Harrap, K.R. **Methotrexate toxicity: correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern.** 1972. Eur. J. Cancer. 8:409.
22. Humblet Y. **Expert report on the toxicological and pharmacological documentation. Leucovorin Calcium Injection.** BC & A Quality Assurance in Clinical Research 1994.
23. Izak, G. **The effect of small doses of folic acid in nutritional megaloblastic anemia.** 1973. Amer. J. Clin. Nutr. 13:369.
24. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. **Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose.** J Pediatr Hematol Oncol. 1996;18(3):302-4.

25. Keyomarsi, K. and Moran, R.G. **Mechanism of the cytotoxic synergism of fluoropyrimidines and folinic acid in mouse leukemic cells.** 1988. J. Biol. Chem. 263(28):14402.
26. Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, et al. **Hypocalcemia associated with 5-flourouracil and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal or gastric carcinomas.** Cancer. 1996;78(8):1794-7.
27. Leichman C.G., Leichman L., Spears C.P., Rosen P.J., Jeffers S., Groshen S. **Prolonged continuous infusion of Fluorouracil with weekly bolus Leucovorin: A Phase II Study in patients with disseminated colorectal cancer.** J Natl Cancer Inst. 1993; 85:41-44.
28. Levitt, M., Mosher, M.B. et al. **Improved therapeutic index of methotrexate with 'leucovorin rescue'.** 1973. Cancer. Res. 33:1729.
29. Lieberman, F.L. **Megaloblastic anemia possibly induced by trimaterene in patients with alcoholic cirrhosis.** 1968. Ann. Intern. Med. 68(1):168.
30. Machover D., Goldschmidt E., Schwarzenberg L., Vanden-Bulcke J.M., Misset J.L., Chollet P., Mathé G. **Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-Fluorouracil combined with high-dose folinic acid. An update.** Chemioterapia. 1985; IV:369-76.
31. Mane, J. *et al.* **Congenital folate-dependent megaloblastic anaemia of unknown aetiology.** 1977. Lancet. January:262.
32. Mehta, B.M., Gisolfi, A.I. et al. **Serum distribution of citrovorum factor and 5-methyltetrahydrofolate following oral and i.m. administration of calcium leucovorin in normal adults.** 1978. Cancer Treat. Rep. 62(3):345.
33. Meropol NJ, Creaven PJ, Petrelli NJ, et al. **Seizures associated with leucovorin administration in cancer patients.** J Natl Cancer Inst. 1995;87(1):56-8.
34. Mitchell DC, Vilter RW, Vilter CF. **Hypersensitivity to folic acid.** Ann Intern Med. 1949; 31(6):1102-5.
35. Nixon, P.F. **Folinic acid: Pharmacokinetics and pharmacodynamics.** 1979. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 5:35.
36. Nixon, P.F. and Bertino, J.R. **Effective absorption and utilization of oral formyltetrahydrofolate in man.** 1972. N. Engl. J. Med. 286(4):175.
37. Nobile M.T., Rosso R., Sertoli M.R., Rubagotti A., Vidili M.G., Guglielmi A., Venturini M., Canobbio L., Fassio T., Gallo L., Galligioni E., Gallotti P., Bruzzi P., Sobrero A.

- Randomised comparison of weekly bolus 5-Fluorouracil with or without Leucovorin in metastatic colorectal carcinoma.** Eur J Cancer. 1992; 28A(11):1823-27.
38. Nunn, P.P. and Allistone, J.C. **Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. Implications of folic acid.** 1984. Chest. 86(1):149.
 39. O'Connell M.J., Klaassen D.J., Everson L.K., Cullinan S., Wieand H.S. **Clinical studies of biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer by the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic.** NCI Monogr. 1987; 5:185-88.
 40. Palmieri G., Gridelli C. Airoma G., Balestrino M., Bisogno A., Incoronato P., Bianco A.R. **Clinical trial with 5-Fluorouracil and Leucovorin.** J of Chemotherapy. 1990; 2(1):41-6.
 41. Piedbois P., Buyse M., Rustum Y., Machover D., Erlichman E., Carlson R.W., Valone F., Labianca R., Doroshow J.H., Petrelli N. **Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : Evidence in terms of response rate.** J Clin Oncol. 1992; 10 (6):896 -903.
 42. Prabu R, Bakhshi S. **Systemic reaction to leucovorin in a child with lymphoblastic lymphoma suggestive of hypersensitivity.** Pediatr Blood Cancer. 2009;52(1):148.
 43. Reynolds EH. **Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients.** Lancet. 1967;1(7499):1086-8.
 44. Roman, J. et al. **The occurrence of megaloblastic anemia with normal serum folate during antipurine therapy.** 1973. Clin. Res. 21(1):94.
 45. Safrin S, Lee BL, Sande MA. **Adjunctive folic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death.** J Infect Dis. 1994;170:912-7.
 46. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, et al. **Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Br J Dermatol. 2006;154(6):1169-74.
 47. Schöber Ch., Bokemeyer C., Stahl M., Wilke H.J., Schmoll H-J., Poliwoda H. **The role of schedule dependency of 5-fluorouracil/leucovorin combinations in advanced colorectal cancer.** Seminars in Oncology. 1992; 19(2):131-35.
 48. Scott, J.M. **Folic acid in megaloblastic anaemia of pregnancy.** 1957. Br. Med. J. August:270.

49. Sesin GP, Kirschenbaum H. **Folic acid hypersensitivity and fever: a case report.** Am J Hosp Pharm. 1979;36(11):1565-7.
50. Steinke B., Günther E., Hirschmann W-D., Sondern W., Koniczek K-H., Wander H-E., Natt F., Wagner T., Hinrichs H-F., Werdier D. **Fluorouracil versus folinic acid/fluorouracil in advanced colorectal cancer - Preliminary results of a randomized trial.** Seminars in Oncology. 1992;19(3):141-47.
51. Su, P.C. **Congenital folate deficiency.** 1976. N. Eng. J. Med. May:1128.
52. Tong, M.J., Strickland, G.T. et al. **Supplemental folates in the therapy of Plasmodium falciparum malaria.** 1970. JAMA. 214(13:233).
53. Trissel LA, Martinez JF, Xu QA. **Incompatibility of fluorouracil with leucovorin calcium or levoleucovorin calcium.** Am J Health Syst Pharm. 1995;52(7):710-5.
54. Veldhorst-Janssen NM, Boersma HH, de Krom MC, et al. **Oral tegafur/folinic acid chemotherapy decreases phenytoin efficacy.** Br J Cancer. 2004 9;90(3):745.
55. Whitehead, V.M., Pratt, R. et al. **Intestinal conversion of folinic acid to 5-methyltetrahydrofolate in man.** 1972. Brit. J. Haematol. 22:63.
56. Whitehead, V.M. et al. **Response to folinic acid in B₁₂ deficiency.** 1971. Lancet. September:552.
57. Yoshimatsu K, Yokomizo H, Fujimoto T, et al. **First-line chemotherapy with low-dose leucovorin plus 5-fluorouracil (LV/5-FU) for elderly patients with metastatic colorectal cancer.** Anticancer Res. 2007;27(3B):1641-4.
58. Zhao R, Diop-Bove N, Visentin M, et al. **Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia.** Annu Rev Nutr. 2011;31:177-201.

Date de révision : L3 : 03 juin 2020 (21 juin 2018)

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5