

## **RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES COMPLETS**

**PrMINT-LEUCOVORIN**

**Comprimés de leucovorine calcique, USP**

**5 mg leucovorine (sous forme de leucovorine calcique)**

**Dérivé de l'acide folique**

**Mint Pharmaceuticals Inc.  
6575 Davand Drive  
Mississauga, Ontario  
L5T 2M3**

**Date de préparation :  
le 28 avril 2021**

**Nº de contrôle : 224460**

## **RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES COMPLETS**

**PrMINT-LEUCOVORIN**

Comprimés de leucovorine calcique, USP

Dérivé de l'acide folique

PUISQUE LE FOLINATE DE CALCIUM PEUT FAVORISER LA TOXICITÉ DU FLUOROURACILE, L'ASSOCIATION FOLINATE DE CALCIUM-FLUOROURACILE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL AVANCÉ DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉE SOUS LA SUPERVISION D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS LA PRATIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIMÉTABOLITE. IL FAUT APPORTER UN SOIN PARTICULIER AUX PATIENTS ÂGÉS OU AFFAIBLIS TRAITÉS POUR UN CANCER COLORECTAL, CAR LE RISQUE DE TOXICITÉ SÉVÈRE PEUT ÊTRE PLUS ÉLEVÉ CHEZ CES SUJETS. DES DÉCÈS DES SUITES D'ENTÉROCOLITE, DE DIARRHÉE ET DE DÉSHYDRATATION SÉVÈRES ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PERSONNES ÂGÉES TRAITÉES PAR L'ASSOCIATION LEUCOVORINE-FLUOROURACILE. ON A OBSERVÉ LA PRÉSENCE CONCOMITANTE DE GRANULOPÉNIE ET DE FIÈVRE CHEZ CERTAINS PATIENTS SEULEMENT.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

MINT-LEUCOVORIN (leucovorine calcique aussi appelé folinate de calcium), le sel calcique de l'acide folinique (facteur citrovorum), est un mélange des diastéréo-isomères du dérivé 5-formyle de l'acide tétrahydrofolique. Le composant biologiquement actif du mélange est le (-)-L-isomère. Il s'agit d'un métabolite de l'acide folique et d'un coenzyme essentiel à la synthèse des acides nucléiques, qui est utilisé pour le traitement cytotoxique.

La leucovorine est une forme réduite de l'acide folique qui est facilement transformée en d'autres dérivés réduits de l'acide folique (p. ex., en tétrahydrofolate).

Puisque la leucovorine ne requiert pas de réduction par la dihydrofolate-réductase comme c'est le cas pour l'acide folique, il n'est pas modifié par le blocage de cette enzyme par les antagonistes de l'acide folique (inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase). Cela permet donc la synthèse de la thymidine et de la purine, et, de là, celle de l'ADN, de l'ARN et des protéines. La leucovorine peut limiter l'action du méthotrexate sur les cellules normales en entrant en compétition avec lui pour les mêmes processus de transport à l'intérieur de la cellule. La leucovorine protège les cellules gastro-intestinales et celles de la moelle osseuse contre l'action du méthotrexate, mais n'a aucun effet apparent sur la néphrotoxicité préexistante du méthotrexate.

Avant son absorption, la leucovorine est largement transformé en 5-méthyltétrahydrofolate dans l'intestin. Sous cette forme, il constitue un des éléments principaux de tout le folate sérique actif chez l'être humain. L'absorption orale peut être saturée aux doses supérieures à 25 mg.

La leucovorine favorise la cytotoxicité des fluoropyrimidines, telles que le 5-fluorouracile (5-

FU), imputable à leurs métabolites, le tétrahydrofolate de méthylène et le monophosphate de fluoro-déoxyuridine, qui forment un complexe ternaire stable avec la thymidylate synthétase et diminuent ainsi les taux intracellulaires de cette enzyme et du produit thymidylate. La cellule meurt alors par suite d'une carence en thymine.

## **INDICATIONS**

- a) Pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'effet de l'élimination perturbée du méthotrexate.
- b) Pour le traitement de l'anémie mégaloblastique causée par une carence en folate, comme dans la sprue, ou par une carence alimentaire et de l'anémie mégaloblastique pendant la grossesse et la petite enfance.

## **CONTRE-INDICATIONS**

**Le traitement par la leucovorine calcique est contre-indiqué dans les cas :**

- **d'hypersensibilité connue à l'ingrédient actif ou à l'un des excipients;**
- **d'anémie pernicieuse ou d'autres anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B<sub>12</sub>. Une rémission hématologique pourrait survenir tandis que les manifestations neurologiques continueraient de progresser.**

Pour une liste complète des ingrédients, voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION.

## **MISES EN GARDE**

**Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par la leucovorine en association 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.**

Dans le traitement de surdoses accidentelles d'antagonistes de l'acide folique, la leucovorine (leucovorine calcique) doit être administré aussitôt que possible. Plus on attend après l'administration d'antifolate avant d'administrer la leucovorine comme antidote électif, moins ce dernier sera efficace pour contrecarrer la toxicité. La surveillance de la concentration sérique du méthotrexate (MTX) est essentielle pour déterminer la dose optimale et la durée du traitement. Le retard d'excrétion du MTX peut être causé par une accumulation de liquide dans un troisième espace (c.-à-d. ascites, épanchement pleural), une insuffisance rénale, un pH urinaire faible ou une hydratation inadéquate. En de telles circonstances, de plus fortes doses de leucovorine ou une administration prolongée peuvent être indiquées.

Des décès liés au traitement ont été signalés de façon sporadique lors de traitements d'association par la leucovorine conjointement avec le fluorouracile. En général, une diarrhée,

une stomatite ou une mucite sont les premiers signes d'un risque de toxicité sévère pouvant menacer le pronostic vital. Il convient de suivre de près les patients manifestant ces symptômes pendant tout traitement associant la leucovorine et le fluorouracile, et il y a lieu d'interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes.

La leucovorine favorise 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 lors d'un traitement associant la leucovorine et le fluorouracile soient qualitativement semblables à celles observées chez les patients traités par le fluorouracile seul, les toxicités gastro-intestinales (en particulier la stomatite et la diarrhée) sont plus fréquentes et peuvent se révéler plus sévères avec le traitement d'association (voir **PRÉCAUTIONS**).

Il ne faut pas amorcer ni poursuivre un traitement par l'association leucovorin-fluorouracile en présence de symptômes de toxicité gastro-intestinale, peu importe l'intensité, et ce, jusqu'à la résolution des symptômes. Les patients atteints de diarrhée doivent être surveillés avec une attention particulière jusqu'à ce que la diarrhée ait complètement disparu, car une détérioration clinique rapide entraînant le décès peut survenir. Les patients âgés ou affaiblis présentent un risque plus élevé de toxicité sévère avec ce traitement.

Des convulsions ou une syncope ont été signalées en de rares occasions chez des patients cancéreux recevant la leucovorine, généralement en association avec l'administration de fluoropyrimidine, et plus particulièrement chez ceux présentant des métastases du SNC ou d'autres facteurs prédisposants; aucune relation causale n'a toutefois été établie.

## **PRÉCAUTIONS**

**Le traitement par la leucovorine calcique pourrait masquer une anémie pernicieuse et d'autres types d'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>.<sup>32</sup>**

**La leucovorine calcique 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.**

**De nombreux médicaments cytotoxiques – des inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN tels que l'hydroxycarbamide, la cytarabine, la mercaptopurine et la thioguanine – entraînent une macrocytose. Une telle macrocytose ne doit pas être traitée par l'acide folinique.**

**Chez les patients épileptiques traités par le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone ou un succinimide, il y a un risque que la fréquence des crises d'épilepsie augmente à cause d'une diminution de la concentration plasmatique de l'antiépileptique. Durant un traitement par la leucovorine calcique et après son arrêt, il est recommandé de surveiller l'état clinique du patient et, peut-être, la concentration plasmatique de l'antiépileptique, et d'ajuster la dose de ce dernier au besoin<sup>33,34</sup>.**

### **Interactions médicamenteuses :**

**La leucovorine calcique risque de diminuer l'effet d'antiépileptiques (phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides) et d'augmenter la fréquence des crises d'épilepsie (une réduction des taux plasmatiques des anticonvulsivants de type inducteurs enzymatiques peut être observée parce que leur métabolisme hépatique est augmenté par les folates, qui sont un des cofacteurs)<sup>33,34</sup>.**

**Quand la leucovorine calcique est administré avec un antagoniste de l'acide folique (comme le cotrimoxazole, la pyriméthamine, le méthotrexate ou les antibiotiques ayant un effet antifolique), l'effet de l'antagoniste peut être réduit ou complètement neutralisé<sup>29</sup>.**

Des études préliminaires chez l'animal et l'humain ont démontré que de petites quantités de leucovorine administrées par voie générale pénètrent dans le liquide céphalorachidien, principalement sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate, et, chez l'humain, demeurent inférieures de 1 à 3 ordres de grandeur aux concentrations habituelles de méthotrexate après administration intrathécale. Des doses élevées de leucovorine peuvent cependant réduire l'efficacité de l'administration intrathécale du méthotrexate.

La leucovorine peut favoriser la toxicité du fluorouracile (voir **MISES EN GARDE**).

### **Grossesse – Effets tératogènes :**

**Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent. Rien n'indique que l'acide folique provoque des effets nocifs s'il est administré pendant la grossesse. Durant la grossesse, le 5-fluorouracile et le méthotrexate ne doivent être administrés que s'ils sont formellement indiqués et que si les avantages de ces médicaments pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Si un traitement par un antagoniste des folates comme le méthotrexate est administré pendant la grossesse ou l'allaitement, rien ne limite l'utilisation de leucovorine calcique pour diminuer la toxicité ou contrecarrer les effets de l'antifolate.**

**Le 5-fluorouracile est généralement contre-indiqué durant la grossesse ou l'allaitement; tel est aussi le cas pour l'association de leucovorine calcique et de 5-fluorouracile.**

**Voir également les renseignements pour le professionnel de la santé sur les médicaments qui contiennent du méthotrexate, un autre antagoniste des folates ou le 5-fluorouracile.**

### **Allaitement :**

On ne sait pas si la leucovorine est excrétée dans le lait maternel, mais comme un grand nombre de médicaments le sont, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre MINT-LEUCOVORIN à une mère qui allaite.

### **Fécondité :**

Aucune étude en bonne et due forme sur la toxicité du leucovorine calcique sur la reproduction animale n'a été réalisée.

## **Pédiatrie :**

On ne dispose d'aucune donnée sur ce traitement chez l'enfant.

### ***Analyses de laboratoire***

*Des conseils généraux sur la surveillance des patients sont fournis ci-dessous, mais les recommandations peuvent varier en fonction des habitudes locales de surveillance médicale.*

#### ***Traitement par le 5-FU et la leucovorine calcique***

*Formule sanguine complète comprenant formule leucocytaire et plaquettes : avant chaque traitement, une fois par semaine durant les deux premiers traitements ainsi qu'au moment prévu du nadir des leucocytes pour tous les traitements subséquents.*

*Électrolytes et bilan fonctionnel hépatique : avant chaque traitement pour les trois premiers traitements et avant tous les deux traitements par la suite.*

#### ***Traitement par le méthotrexate et la leucovorine calcique***

*Dosage de la créatinine et du méthotrexate dans le sérum : au moins une fois par jour.*

pH urinaire : dans les cas de surdosage de méthotrexate ou de retard d'élimination, surveiller le pH urinaire à la fréquence nécessaire pour s'assurer que le pH reste  $\geq 7,0$ .

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des réactions allergiques, dont des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques (y compris le choc) et de l'urticaire, ont été signalées à la suite de l'administration de leucovorine.

La toxicité du 5-fluorouracile est favorisée par la leucovorine (leucovorine calcique) administrée en association. Les manifestations toxiques les plus fréquentes, qui sont la mucite, la stomatite, la leucopénie et la diarrhée, peuvent limiter la dose. Lors des essais cliniques sur ce traitement d'association, ces effets toxiques ont régressé après une modification appropriée de l'administration du 5-fluorouracile.

### ***Leucovorine***

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b><i>Troubles du système immunitaire</i></b>	
Fréquence indéterminée : Très rares	Réactions allergiques, urticaire Réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques (y compris le choc)
<b><i>Troubles du système nerveux</i></b>	
Rares	Convulsions ou syncope <sup>30</sup>
<b><i>Troubles généraux et au point d'administration</i></b>	
Fréquence indéterminée :	Fièvre <sup>29</sup>

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

#### ***La leucovorine en association avec le 5-fluorouracile***

**La toxicité du 5-fluorouracile est favorisée par la leucovorine (leucovorine calcique) administrée en association. Les manifestations toxiques les plus fréquentes, qui sont la mucite, la stomatite, la leucopénie et la diarrhée, peuvent limiter la dose. Lors des essais cliniques sur ce traitement d'association, ces effets toxiques ont régressé après une modification appropriée de l'administration du 5-fluorouracile.**

En général, le profil d'innocuité dépend du traitement par le 5-fluorouracile, dont il favorise les effets toxiques. Autres effets indésirables du folinate de calcium quand il est associé au 5-fluorouracile :

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Troubles du système digestif</b>	
Très fréquent :	Nausées et vomissements <sup>31</sup> , diarrhée
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée :	Hyperammoniémie
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Fréquent :	Érythrodyssthésie palmoplantaire
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>	
Très fréquent :	Mucite, y compris stomatite, et chéilité

**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<sup>29</sup>.**

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble transformée en acide folinique (leucovorine) dans l'organisme par l'action de la folate-réductase, puis rapidement éliminée dans l'urine.

Le degré de toxicité aiguë et chronique de l'acide folique est faible chez l'homme. **Aucun rapport n'a fait état de séquelles survenues chez des patients ayant reçu beaucoup plus que la posologie recommandée de leucovorine calcique. Des quantités excessives de leucovorine (leucovorine calcique) pourraient cependant annuler l'effet chimiothérapeutique des antagonistes de l'acide folique.** Aucune réaction indésirable n'a été signalée chez les adultes à la suite de l'ingestion de 400 mg/jour pendant 5 mois ou de 10 mg/jour pendant 5 ans.

**Dans les cas de surdosage du 5-fluorouracile et de leucovorin calcique en association, on doit suivre les directives sur le surdosage du 5-fluorouracile.**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les comprimés sont administrés par voie orale.

### **Posologie**

#### **Élimination perturbée du méthotrexate ou surdosage accidentel :**

L'administration de leucovorine comme antidote électif devrait débuter aussitôt que possible après un surdosage accidentel et dans les 24 heures suivant l'administration du méthotrexate lorsqu'il y a un retard dans l'élimination (voir MISES EN GARDE).

Il n'y a pas de règle fixe sur la dose de méthotrexate qui nécessite l'administration subséquente de leucovorine calcique puisque la tolérance à cet antagoniste des folates dépend de plusieurs facteurs. La dose de méthotrexate varie, mais l'administration de folinate comme antidote électif est nécessaire lorsque le méthotrexate est administré à des doses supérieures à  $500 \text{ mg/m}^2$  et doit être envisagée aux doses de 100 à  $500 \text{ mg/m}^2$ .

L'administration de l'antidote électif doit commencer environ 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate. Le schéma posologique varie selon la dose de méthotrexate administrée. En général, la leucovorine calcique devrait être administré à raison de 15 mg (environ  $10 \text{ mg/m}^2$ ) toutes les 6 heures à 10 reprises, par voie parentérale (injection intramusculaire, bolus intraveineux ou perfusion intraveineuse) ou par voie orale sous forme de comprimés de leucovorine calcique .

Si la créatininémie augmente après le traitement par le méthotrexate ou si la concentration plasmatique de méthotrexate dépasse un certain seuil (voir tableau 1), la dose de leucovorine calcique doit être augmentée en fonction de la concentration plasmatique de méthotrexate, dès que le risque est reconnu. En présence de toxicité gastro-intestinale, de nausées ou de vomissements, la leucovorine calcique doit être administré par voie parentérale. S'il est administré par voie intraveineuse, il ne faut pas en injecter plus de 160 mg par minute à cause de la teneur de la solution en calcium<sup>35</sup>. De plus, l'administration orale de doses supérieures à 25 mg n'est pas recommandée parce que l'absorption digestive de leucovorine calcique est saturable; de telles doses doivent être administrées par voie parentérale.

Des mesures visant à assurer l'élimination rapide du méthotrexate, telles que les suivantes, font partie intégrante du traitement par la leucovorine calcique comme antidote électif :

- a) Le maintien du débit urinaire au-dessus de 2 500 mL/24 h chez l'adulte, par l'administration orale ou intraveineuse accrue de liquides pendant 12 heures avant la perfusion de méthotrexate et pendant 36 heures après la fin de la perfusion;
- b) L'alcalinisation de l'urine pour que le pH urinaire dépasse 7,0 avant la perfusion de méthotrexate. Les

aliments, les boissons et les médicaments qui augmentent l'acidité urinaire doivent être évités durant le traitement;

- c) Le dosage du méthotrexate dans le plasma et de la créatinine dans le sérum 24, 48 et 72 heures après le début de la perfusion de méthotrexate ou plus souvent. Ces mesures doivent continuer jusqu'à ce que la concentration plasmatique de méthotrexate soit inférieure à  $5 \times 10^{-8}$  M (0,05 µM).

Un retard d'élimination du méthotrexate peut se produire chez certains patients. Il peut être causé par une accumulation de liquide dans un troisième espace (ascites ou épanchement pleural par exemple), une insuffisance rénale ou une hydratation inadéquate. Voir également la section 6. En de telles circonstances, de plus fortes doses de leucovorine calcique ou une administration prolongée peuvent être indiquées. Des recommandations sur la posologie et l'administration sont données dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations sur la posologie et l'administration de leucovorine calcique comme antidote électif

Situation clinique	Résultats d'analyses	Posologie de folinate de calcium et durée du traitement
Élimination normale du méthotrexate	Taux sérique de méthotrexate $\leq 10 \mu\text{M}$ , $\leq 1 \mu\text{M}$ et $< 0,1 \mu\text{M}$ 24, 48 et 72 heures après l'administration respectivement	15 mg p.o., i.m. ou i.v. toutes les 6 heures pendant 60 heures (10 doses commençant 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate)
Retard dans l'élimination tardive du méthotrexate	Taux sérique de méthotrexate restant $> 0,1 \mu\text{M}$ 72 heures et 96 heures après l'administration	Poursuivre l'administration de 15 mg p.o., i.m. ou i.v. toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit inférieur à $0,1 \mu\text{M}$
Retard dans l'élimination précoce du méthotrexate ou signes d'insuffisance rénale aiguë	Taux sérique de méthotrexate $> 10 \mu\text{M}$ 24 heures après l'administration ou $> 1 \mu\text{M}$ 48 heures après l'administration OU augmentation de 100 % ou plus du taux sérique de créatinine 24 heures après l'administration du méthotrexate	150 mg i.v. toutes les 3 heures jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit inférieur à $1 \mu\text{M}$ ; puis 15 mg i.v. toutes les 3 heures jusqu'à ce qu'il soit inférieur à $0,1 \mu\text{M}$

L'hydratation (3 L/jour) et l'alcalinisation de l'urine au moyen de NaHCO<sub>3</sub> devraient être utilisées de façon simultanée. La dose de bicarbonate sera ajustée afin de garder le pH urinaire supérieur ou égal à 7,0.

a) Anémie mégaloblastique attribuable à une carence en acide folique :

Des doses allant jusqu'à 15 mg par jour ont été suggérées<sup>35</sup>.

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

### **SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE**

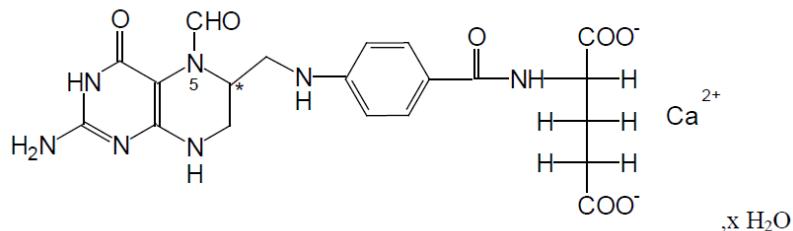
#### **Dénomination commune :**

La leucovorine calcique (dérivé d'acide folique) est aussi connue sous le nom de folinate de calcium, de facteur citrovorum, ou de sel calcique de l'acide 5-formyl-5,6,7,8-tétrahydrofolique.

#### **Nom chimique :**

- Calcium (2S)-2-[[4[[[(6RS)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioate.
- Calcium N-[4-[(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-glutamate

#### **Formule développée :**



\* chiral center

**Formule empirique :** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CaN<sub>7</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O

**Poids moléculaire :** 511,5 g/mol (substance anhydre)

#### **Description :**

Poudre hygroscopique cristalline ou blanche ou jaune pâle. Elle est légèrement soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 %.

## **COMPOSITION**

### **Leucovorin (comprimés de leucovorine calcique) à 5 mg :**

Chaque comprimé contient 5 mg de folinate de calcium sous forme de leucovorine calcique.  
Ingrédients non médicamenteux : Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et amidon de maïs partiellement prégélifié.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

### **Comprimés de leucovorine à 5 mg :**

Les comprimés doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **FORMES POSOLOGIQUES**

### **Présentation :**

#### **Comprimés**

**Comprimés à 5 mg :** Chaque comprimé contient 5 mg de leucovorine sous forme de leucovorine calcique. MINT-LEUCOVORIN est offert en flacons de PEHD de 24 comprimés et 100 comprimés.

Comprimé à 5 mg : comprimés non pelliculés blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes portant les gravures 'L' et '5' de part et d'autre d'une rainure sur une face et 'MN' sur l'autre face.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée avec permutation, équilibrée, à dose unique ( $1 \times 5 \text{ mg}$ ) et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 36 sujets adultes de sexe masculin et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence entre MINT-LEUCOVORIN (Mint Pharmaceuticals Inc.) et de <sup>Pr</sup>Lederle Leucovorin<sup>®</sup> (Pfizer Canada Inc.).

Leucovorine ( $1 \times 5 \text{ mg}$ ) À partir de données mesurées				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)	
			Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	3160,93 3298,46 (28,58)	2809,75 2976,51 (31,14)	112,5	103,2 - 122,6
ASC <sub>t</sub> (ng.h/mL)	3442,25 3598,08 (29,43)	3075,50 3269,84 (33,24)	111,9	102,9 - 121,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	288,26 302,11 (29,97)	258,82 270,69 (27,63)	111,2	101,8 - 121,5
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (0,75-2,50)	1,25 (1,00-2,25)		
T <sub>½</sub> <sup>#</sup> (h)	9,96 (16,94)	9,96 (16,34)		

\* Comprimés Mint-Leucovorin à 5 mg (sous forme de leucovorine calcique) (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Comprimés <sup>Pr</sup>Lederle Leucovorin<sup>®</sup> à 5 mg (sous forme de leucovorine calcique) (Pfizer Canada Inc.)

§ Exprimé uniquement en tant que médiane (fourchette)

# Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## PHARMACOLOGIE

La pharmacocinétique suivant l'administration intraveineuse, intramusculaire ou orale d'une dose de 25 mg de leucovorine a été étudiée chez des volontaires de sexe masculin.

À la suite de l'administration intraveineuse, tous les folates réduits dans le serum (mesurés par l'épreuve à *Lactobacillus casei*) ont atteint une valeur maximale moyenne de 1 259 ng/mL (fourchette de 897 à 1 625). Le délai moyen pour atteindre cette valeur a été de 10 minutes. L'augmentation initiale de tous les folates réduits a été principalement causée par la molécule mère 5-formyl-THF (mesurée par l'épreuve à *Streptococcus faecalis*) qui a atteint 1 206 ng/mL après 10 minutes. Une baisse marquée de la molécule mère a suivi et a coïncidé avec l'apparition du métabolite (également actif) 5-méthyl-THF, qui est devenu la forme prédominante du médicament dans la circulation. La valeur maximale moyenne du 5-méthyl-THF a été de 258 ng/mL, valeur atteinte après 1,3 heure. La demi-vie terminale pour tous les folates réduits a

été de 6,2 heures.

À la suite de l'administration intramusculaire, la valeur maximale moyenne de tous les folates réduits dans le sérum a été de 436 ng/mL (fourchette de 240 à 725), valeur atteinte après 52 minutes. À l'instar de l'administration intraveineuse, l'augmentation initiale marquée était principalement causée par la molécule mère. La valeur maximale moyenne du 5-formyl-THF était de 360 ng/mL et est survenue après 28 minutes. La concentration du métabolite 5-méthyl-THF a augmenté subséquemment avec le temps jusqu'à représenter, après 1,5 heure, 50 % de tous les folates réduits dans la circulation. La valeur maximale moyenne de 5-méthyl-THF a été de 226 ng/mL à 2,8 heures. La demi-vie terminale de tous les folates réduits a été de 6,2 heures. On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre l'administration intraveineuse et intramusculaire concernant l'aire sous la courbe (ASC) de tous les folates réduits, 5-formyle-THF ou 5-méthyl-THF.

Après l'administration orale de leucovorine reconstituée avec l'élixir aromatique, la concentration maximale moyenne de tous les folates réduits dans le sérum a été de 393 ng/mL (fourchette de 160 à 550). Le délai moyen pour atteindre la valeur maximale a été de 2,3 heures, et la demi-vie terminale, de 5,7 heures. Le principal composant était le métabolite 5-méthyltétrahydrofolate, produit de la transformation partielle de la leucovorine dans la muqueuse intestinale. La valeur maximale moyenne du 5-méthyl-THF a été de 367 ng/mL après 2,4 heures. La concentration maximale de la molécule mère a été de 51 ng/mL après 1,2 heure. L'ASC de tous les folates réduits suivant l'administration orale de la dose de 25 mg a correspondu à 92 % de l'ASC observée après l'administration intraveineuse.

À la suite de l'administration orale, la leucovorine est rapidement absorbée et entre dans la masse commune des folates réduits dans l'organisme. Les folates se concentrent dans le foie et le liquide céphalorachidien, même s'ils se répartissent dans tous les tissus. Les folates sont éliminés principalement dans les urines et un peu dans les fèces. L'administration parentérale de leucovorine calcique produit des taux plasmatiques plus élevés que ceux de l'administration orale, mais la quantité totale de folates, c'est-à-dire d'acide folinique et de son métabolite ( $N^5$ méthyl-H<sub>4</sub>-folate), dans le plasma reste inchangée. L'absorption orale de leucovorine est saturable aux doses supérieures à 25 mg<sup>36</sup>. La biodisponibilité apparente de leucovorine a été de 97 % après une dose de 25 mg, de 75 % après une dose de 50 mg et de 37 % après une dose de 100 mg.

La leucovorine calcique est le sel calcique de l'acide 5-formyl tétrahydrofolique. Il s'agit d'un métabolite actif de l'acide folique et d'une coenzyme essentielle à la synthèse des acides nucléiques dans le traitement cytotoxique. La leucovorine calcique est fréquemment employé pour diminuer la toxicité et contrer l'action des antagonistes des folates comme le méthotrexate. La leucovorine calcique et les antagonistes des folates utilisent le même transporteur membranaire et sont en compétition pour le transport vers l'intérieur des cellules, stimulant la sortie des antagonistes des folates. La leucovorine calcique protège également les cellules de l'effet des antagonistes des folates en restaurant le pool de folates réduits. Il sert de source préreduite de THF : il peut donc court-circuiter le blocage exercé par les antagonistes des folates et constituer une source pour les diverses formes de coenzyme de l'acide folique. La leucovorine calcique est aussi utilisé fréquemment dans la modulation biochimique de la fluoropyridine (5-

FU) pour potentialiser son activité cytotoxique. Le 5-FU inhibe la thymidylate synthétase (TS), une enzyme clé dans la biosynthèse de la pyrimidine, et la leucovorine calcique potentialise l'inhibition de la TS en augmentant le pool intracellulaire de folates, ce qui stabilise le complexe 5-FU-TS et accroît l'activité du 5-FU. 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 surpassé 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.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Borrie P: Megaloblastic Anaemia during METHOTREXATE Treatment of Psoriasis. *Br Med J* 1966;1:1339.
2. Izak G: The Effect of Small Doses of Folic Acid in Nutritional Megaloblastic Anaemia. *Amer J Clin Nutr* 1973;13:369-377.
3. Mane J *et al.*: Congenital Folate-Dependent Megaloblastic Anaemia of Unknown Aetiology. *Lancet* 1977; janv.:262.
4. Mehta BM *et al.*: Serum Distribution of Citrovorum Factor and 5-methyltetrahydrofolate following Oral and Intramuscular Administration of Calcium LEUCOVORIN in Normal Adults. *Cancer Treatment Reports* 1978;62(3):345-350.
5. Nixon PF and Bertino JR: Effective Absorption and Utilization of Oral Formyltetrahydrofolate in Man. *N Engl J Med* 1972;286:175-179.
6. Pratt RF and Cooper BA: Folates in Plasma and Bile of Man after Feeding Folic Acid - 3H and 5-Formyltetrahydrofolate (Folinic Acid). *J Clin Inv* 1971;50:455-462.
7. Roman J *et al.*: The Occurrence of Megaloblastic Anaemia with Normal Serum Folate during Antipurine Therapy. *Clin Res* 1973;21(1):94.
8. Scott JM: Folinic Acid in Megaloblastic Anaemia of Pregnancy. *Br Med J* 1957;août:270-272.
9. Stokes PL *et al.*: Folate Metabolism in Scurvy. *Am J Clin Nutr* 1975;28:126-139.
10. Su PC: Congenital Folate Deficiency. *N Engl J Med* 1976:mai:1128.
11. Whitehead VM *et al.*: Response to Folinic Acid In B<sub>12</sub> Deficiency. *Lancet* 1979; septembre:552-554.
12. Straw JA, Szapary D and Wynn WT: Pharmacokinetics of the diastereoisomers of LEUCOVORIN after intravenous and oral administration to normal subjects. *Cancer Res* 1984;44:3114-3119.
13. Straw JA, Newman EM, Doroshow JH: Pharmacokinetics of LEUCOVORIN (D,L-formyltetrahydrofolate) after intravenous injection and constant intravenous infusion. *NCI Monogr* 1987;5:41-45.
14. McGuire BW, Sia LL, Stokstad ELR *et al.*: Absorption kinetics of orally administered LEUCOVORIN calcium. *NCI Monogr* 1987;5:47-56.

15. Hines JD, Zakem MH, Adelstein OJ *et al.*: Bioavailability of high-dose oral LEUCOVORIN. *NCI Monogr* 1987;5:57-60.
16. DeLap RJ: The effect of LEUCOVORIN on the therapeutic index of fluorouracil in cancer patients. *Yale J Biol Med* 1988;61:23-34.
17. O'Connell MJ, Klaassen DJ, Everson LK *et al.*: 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;5:185-188.
18. O'Connell MJ, Wieand HS: A controlled clinical trial including folinic acid at two distinct dose levels in combination with 5-fluorouracil (5FU) for the treatment of advanced colorectal cancer: Experience of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group. *Dans : The Expanding Role of Folates and Fluoropyrimidines In Cancer Chemotherapy. An International Symposium.* Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y., 28-29 avril 1988.
19. Erlichman C, Fine S, Wong A *et al.*: A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:469-475.
20. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y *et al.*: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose LEUCOVORIN versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1559-1565.
21. Creaven PJ: 5-Fluorouracil (5-FU) and citrovorum factor (CF). A review of clinical experience. *In: The Expanding Role of Folates and Fluoropyrimidines in Cancer Chemotherapy. An International Symposium.* Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y., 28-29 avril 1988.
22. Laufman LR, Krzeczkowski KA, Roach R *et al.*: LEUCOVORIN plus 5-fluorouracil: An effective treatment for metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1394-1400.
23. Budd GT, Fleming TR, Bukowski RM *et al.*: 5-Fluorouracil and folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized comparison. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:272-277.
24. Marini G, Zaniboni A, Gorni F *et al.*: Clinical experience with 5-fluorouracil (5-FU) and high-dose folinic acid in solid tumors. *Drug Exptl Clin Res* 1987;XIII:373-376.
25. Bertrand M, Doroshow JH, Multhauf P *et al.*: High-dose continuous infusion folinic acid and bolus 5-Fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1986;4:1058-1061.

26. Wilke H, Schmoll HJ, Schober C *et al.*: High-dose folinic acid (FA) plus 5-fluorouracil (5-FU) in advanced and progressive colorectal cancer. In: The Expanding Role of Folates and Fluoropyrimidines in Cancer Chemotherapy. An International Symposium, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, NY, 28-29 avril 1988.
27. Machover D, Goldschmidt E, Chollet P *et al.*: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol* 1986;4:685-696.
28. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham L, Redmond C, Fisher ER, Jones J, Mamounas EP, Ore L, Petrelli NJ, Spurr CL, Dimitrov N, Romond EH, Sutherland CM, Kardinal CG, DeFusco PA, Jochimsen P: The benefit of Leucovorin-modulated Fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* Octobre 1993;11(10):1879-1887).
29. Dollery C, editor: *Therapeutic Drugs*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg, Scotland: Harcourt Brace and Company Limited; 1999. L18-21
30. Meropol NJ, Creaven PJ, Petrelli NJ, White RM, Arbuck SJ Seizures associated with leucovorin administration in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):56-8.
31. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, *et al.* weekly 24-hour infusion of high-dose 5- fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Taiwan experience. *JJC*. 1998;28(1):16-9.
32. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 2001.p.674-80
33. Reynolds EH, Wales MB. Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients. *Lancet* 1967;1(7499):1086-8.
34. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain* 91 1968;197-214.
35. Martindale: *the complete drug reference book*. Englewood, CO: Micromedex; 1999. Based on Parfitt K, editor. Martindale: *the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press; 1999. International Healthcare Series.
36. Straw JA, Szapary D, Wynn WT. Pharmacokinetics of the diastereoisomers of leucovorin after intravenous and oral administration to normal subjects. *Cancer Research* 1984;44:3114-19.
37. Renseignements posologiques complets de <sup>Pr</sup>Lederle Leucovorin<sup>MD</sup> par Pfizer Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation 141550, Date de révision le 10 octobre 2018.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### MINT-LEUCOVORIN Comprimés de leucovorine calcique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MINT-LEUCOVORIN et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MINT-LEUCOVORIN.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament sert à :

- a) Réduire la toxicité du méthotrexate et à contrecarrer l'effet d'une perturbation de son élimination;
- b) Traiter l'anémie mégaloblastique causée par une carence en folate, comme dans la sprue, ou par une carence alimentaire et de l'anémie mégaloblastique pendant la grossesse et la petite enfance.

#### Effets de ce médicament :

La leucovorine est une forme réduite de l'acide folique. La leucovorine peut limiter l'action du méthotrexate sur les cellules normales en entrant en compétition avec lui pour les mêmes processus de transport à l'intérieur de la cellule. La leucovorine protège les cellules gastro-intestinales et celles de la moelle osseuse contre l'action du méthotrexate, mais n'a aucun effet apparent sur la néphrotoxicité préexistante du méthotrexate.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MINT-LEUCOVORIN :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au leucovorine calcique (aussi appelé folinate de calcium) ou à l'un des ingrédients de la préparation OU
- si vous souffrez d'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>.

#### Ingédient médicamenteux :

Leucovorine calcique (aussi appelé folinate de calcium)

#### Ingédients non médicamenteux importants :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et amidon de maïs partiellement prégélifié.

#### Formes posologiques :

Comprimé : 5 mg de leucovorine sous forme de leucovorine calcique.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dans des cas très rares, un décollement de la peau, menant rarement au décès, est survenu pendant un traitement par la leucovorine avec un autre médicament produisant des effets secondaires similaires.

MINT-LEUCOVORIN ne doit être administré que sous la surveillance directe d'un clinicien expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques contre le cancer.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MINT-LEUCOVORIN si vous :

- avez des symptômes de troubles gastro-intestinaux;
- prenez un médicament cytotoxique (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine);
- êtes atteint d'épilepsie, traitée par du phénobarbital, de la primidone, de la phénytoïne ou un succinimide;
- êtes enceinte ou allaitez.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

MINT-LEUCOVORIN peut interférer avec la dégradation ou le métabolisme de certains médicaments. Vous devez le dire à votre médecin si vous prenez, en particulier, l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Médicaments cytotoxiques – 5-fluorouracile (5-FU), méthotrexate (de fortes doses de leucovorine peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate, et la leucovorine peut augmenter la toxicité du fluorouracile);
- Antagonistes de l'acide folique – cotrimoxazole, pyriméthamine;
- Médicaments antiépileptiques – phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

Prenez votre médicament en suivant la prescription du médecin.

#### Surdosage :

Si vous prenez trop de MINT-LEUCOVORIN (surdosage) :

- appelez votre médecin ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus proche immédiatement;
- faites-le même si vous ne ressentez aucun malaise;
- apportez le flacon du médicament, même s'il est vide.

#### Dose oubliée :

Sans objet

**EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**

**Des effets indésirables ont été rarement rapportés.**

Des réactions allergiques, comme l'urticaire et des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques (y compris le choc), ont été observées après l'administration d'acide folinique.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucite (<i>enflure ou ulcères de la bouche, des lèvres, de la gorge et des voies gastro-intestinales supérieures</i>)</li> <li>Stomatite (<i>ulcères dans la bouche</i>)</li> <li>Chéilité (<i>enflure des lèvres</i>)</li> </ul>	✓ ✓ ✓	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausées</li> <li>Vomissements</li> <li>Diarrhée</li> <li>Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome d'érythème palmoplantaire)</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions allergiques</li> <li>Troubles cutanés quelconques</li> </ul>	✓ ✓	
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crises convulsives/ syncope (<i>perte de connaissance/étourdissements</i>)</li> </ul>	✓	
Très rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques (y compris le choc)</li> </ul>	✓	
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions allergiques, urticaire</li> <li>Fièvre</li> <li>Hyperammoniémie (taux excessif d'ammoniaque dans le sang)</li> </ul>	✓ ✓ ✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de MINT-LEUCOVORIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-LEUCOVORIN :

- 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 le patient sur le médicament, en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); et le site web du fabricant ([www.mintpharmaceuticals.com](http://www.mintpharmaceuticals.com)), ou en appelant 1-877-398-9696.

Le présent feuillet a été préparé par :

Mint Pharmaceuticals Inc.  
6575 Davand Drive  
Mississauga, Ontario  
L5T 2M3, Canada

Dernière révision : le 21 avril 2021

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.