

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup> **RIVA LEUCOVORIN**

Comprimés de leucovorine calcique

Comprimés, 5 mg de leucovorine (sous forme de leucovorine calcique), voie orale

USP

Dérivé de l'acide folique

**Laboratoire Riva Inc.**

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

Date d'approbation initiale :

15 novembre 2019

Date de révision :

28 avril 2023 rév. 1

Numéro de contrôle de la présentation : 270579

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	04/2023
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	04/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	04/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées</a>	04/2023

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU 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 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	11
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>12</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3	Interactions médicament-comportement .....	13
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique .....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>19</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>20</b>

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

### 1 INDICATIONS

RIVA LEUCOVORIN (leucovorine calcique) est indiqué pour :

- diminuer la toxicité et contrecarrer l'effet de l'élimination perturbée du méthotrexate;
- 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.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Le traitement par RIVA LEUCOVORIN est contre-indiqué dans les cas :

- d'hypersensibilité connue à l'ingrédient actif ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- 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.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- RIVA LEUCOVORIN 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.
- Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par la leucovorine calcique en association avec d'autres agents pouvant être associés à ces troubles.
- Des patients sont décédés par suite d'effets toxiques gastro-intestinaux (principalement, mucite et diarrhée) associés à la leucovorine calcique.
- Des patients sont décédés par suite de myélosuppression associée à la leucovorine calcique.
- Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques (y compris le choc) ont été signalées à la suite de l'administration de leucovorine calcique.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

L'administration de RIVA LEUCOVORIN 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Plus on attend après l'administration d'antifolate avant d'administrer RIVA LEUCOVORIN comme antidote électif, moins ce dernier sera efficace pour contrecarrer la toxicité.

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 mg/m<sup>2</sup> et doit être envisagée aux doses de 100 à 500 mg/m<sup>2</sup>.

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 mg/m<sup>2</sup>) 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.

La surveillance de la concentration sérique du méthotrexate (MTX) est essentielle pour déterminer la dose optimale et la durée du traitement. 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. 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 2500 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). 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 leucovorine calcique 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  $\text{NaHCO}_3$  devraient être utilisées de façon simultanée. La dose de bicarbonate sera ajustée afin de garder le pH urinaire supérieur ou égal à 7,0.

*Anémie mégaloblastique attribuable à une carence en acide folique*

Des doses allant jusqu'à 15 mg par jour ont été suggérées.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 4.4 Administration

Les comprimés sont administrés par voie orale.

## 5 SURDOSAGE

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble transformée en acide folinique (leucovorine calcique) 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'être humain. **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 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 leucovorine calcique en association, on doit suivre les directives sur le surdosage du 5-fluorouracile.**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 5 mg Chaque comprimé contient 5 mg de leucovorine sous forme de leucovorine calcique (également appelée folinate de calcium).	Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Les comprimés de RIVA LEUCOVORIN à 5 mg sont offerts sous forme de comprimés blancs à blancs cassés, ronds, biconvexes, gravés avec « IT » au-dessus de la rainure et « 54 » en dessous de la rainure sur un côté et rien de l'autre côté.

### Présentation :

Bouteilles de 24 comprimés

Bouteilles de 100 comprimés

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Puisque la leucovorine calcique peut favoriser la toxicité du fluorouracile, l'association leucovorine calcique-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 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

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.

Des décès liés au traitement ont été signalés de façon sporadique lors de traitements d'association par RIVA LEUCOVORIN 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 RIVA LEUCOVORIN et le fluorouracile, et il y a lieu d'interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes.

### Appareil digestif

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 par la leucovorin calcique et le fluorouracile (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Il ne faut pas amorcer ni poursuivre un traitement par l'association RIVA 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.

### Système sanguin et lymphatique

Le traitement par RIVA LEUCOVORIN (leucovorine calcique) pourrait masquer une anémie pernicieuse et d'autres types d'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B<sub>12</sub>.

RIVA LEUCOVORIN ne doit pas être utilisé pour le traitement de la macrocytose causée par des inhibiteurs directs ou indirects de la synthèse d'ADN tels que l'hydroxycarbamide, la cytarabine, la mercaptopurine et la thioguanine.

### Surveillance et épreuves 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-fluorouracile 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  $\geq 7,0$ .

### Systeme nerveux

Des convulsions ou une syncope ont été signalées en de rares occasions chez des patients cancéreux recevant de la leucovorine calcique, généralement en association avec l'administration de fluoropyrimidine ou d'antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et les succinimides (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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.

### Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

La leucovorine calcique 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 de leucovorine calcique sur la fertilité chez l'animal.

### Appareil cutané

Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par la leucovorine calcique 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 (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

#### 7.1 Populations particulières

##### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). 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 RIVA LEUCOVORIN (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 RIVA LEUCOVORIN (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.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si RIVA LEUCOVORIN est excrété dans le lait maternel, mais comme un grand nombre de médicaments le sont, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre cet agent à une mère qui allaite.

### 7.1.3 Enfants

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

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). Des décès des suites d'entérocolite, de diarrhée et de déshydratation sévères ont été signalés chez des personnes âgées traitées par l'association leucovorine calcique-fluorouracile. On a observé la présence concomitante de granulopénie et de fièvre chez certains patients seulement.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des 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 calcique.

**Tableau 3 – Effets indésirables associés à la leucovorine calcique**

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

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

### Leucovorine calcique en association avec le 5-fluorouracile (5-FU)

La toxicité du 5-fluorouracile est favorisée par la leucovorine calcique administré 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 de la leucovorine calcique quand il est associé au 5-fluorouracile :

**Tableau 4 – Effets indésirables associés à l'utilisation de la leucovorine calcique avec le 5-fluorouracile**

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

## 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 calcique 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.

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

- Des décès liés au traitement ont été signalés de façon sporadique lors de traitements d'association par la leucovorine calcique 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 RIVA LEUCOVORIN et le fluorouracile, et il y a lieu d'interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

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 RIVA LEUCOVORIN 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.

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.

Des études préliminaires chez l'animal et l'humain ont démontré que de petites quantités de leucovorine calcique 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 calcique peuvent cependant réduire l'efficacité de l'administration intrathécale du méthotrexate.

La leucovorine calcique peut favoriser la toxicité du fluorouracile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). 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 calcique 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Leucovorine	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticonvulsivants (phénobarbital, primidone, phénytoïne et succinimides)	T	Diminution de l'effet	Possibilité d'augmentation de la fréquence des convulsions
Antagonistes de l'acide folique (p. ex., cotrimoxazole, pyriméthamine, méthotrexate ou antibiotique ayant un effet antifolique)	T	Diminution de l'effet	L'efficacité de l'antagoniste de l'acide folique peut être réduite ou complètement neutralisée.
Méthotrexate	EC	Diminution de l'effet	De petites quantités de leucovorine administrées par voie générale pénètrent dans le liquide céphalorachidien, principalement sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate, et demeurent inférieures de 1 à 3 ordres de grandeur aux concentrations habituelles de méthotrexate après administration intrathécale. Des doses élevées de leucovorine peuvent réduire l'efficacité de l'administration intrathécale du méthotrexate.
Fluorouracile	EC	Risque de toxicité accrue	Les effets toxiques régressent après une modification appropriée de l'administration du 5-fluorouracile.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La leucovorine calcique, 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.

## 10.2 Pharmacodynamie

La leucovorine calcique 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 calcique 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 calcique 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 calcique 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 calcique 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 calcique 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-désoxyuridine, 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.

## 10.3 Pharmacocinétique

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

À la suite de l'administration intraveineuse, tous les folates réduits dans le sérum (mesurés par l'épreuve à *Lactobacillus casei*) ont atteint une valeur maximale moyenne de 1259 ng/mL (fourchette de 897 à 1625). 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 1206 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 calcique reconstitué avec l'éllixir 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 calcique 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 calcique est rapidement absorbé 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 (le 5-méthyltétrahydrofolate), dans le plasma reste inchangée. L'absorption orale de la leucovorine calcique est saturable aux doses supérieures à 25 mg. La biodisponibilité apparente de la leucovorine calcique 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 pré-réduite 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 son activité. 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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Comprimés de RIVA LEUCOVORIN à 5 mg :**

Les comprimés doivent être conservés entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **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

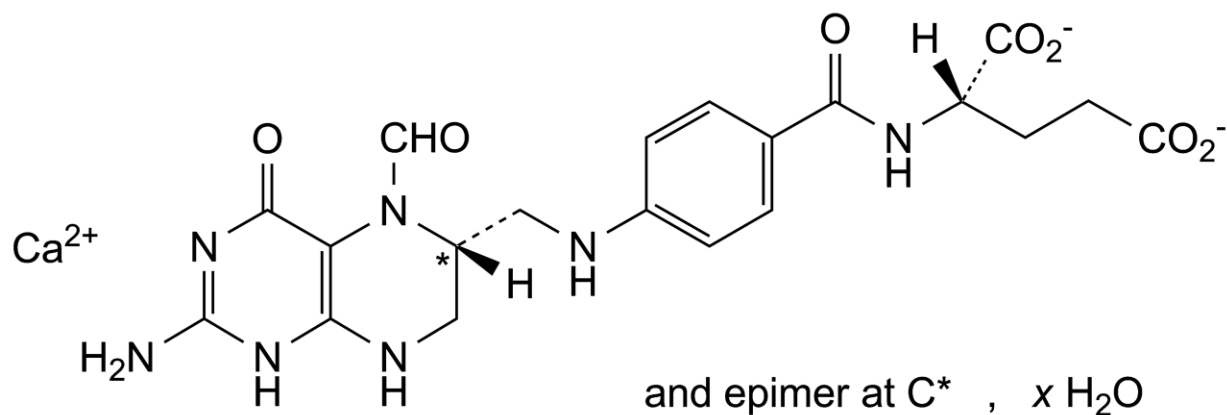
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Leucovorine calcique (USP), aussi connu sous le nom de folinate de calcium hydraté selon la Ph. Eur.

Nom chimique : Calcium (2S)-2-[4-[[[(6RS)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl]amino]benzamido]pentanedioate hydraté.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \times H_2O$ , 511,5 g/mol (calculé sur la forme anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La leucovorine calcique est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle. Il y a 0,004 mEq de calcium par mg de leucovorine dans chaque comprimé.

Solubility: La leucovorine calcique est très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'acétone.

pH : 6,8-8,0

pKa : 3,1 – 4,8 – 10,4

Point de fusion : La substance n'a pas de point de fusion. Elle se décompose au-dessus de 250 °C.

Hygroscopicité : La substance est hygroscopique.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

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

### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, en aveugle, avec deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique de comprimés <sup>Pr</sup>RIVA LEUCOVORIN 5 mg (Laboratoire Riva Inc.) par rapport aux comprimés <sup>Pr</sup>LEDERLE LEUCOVORIN® 5 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains, de sexe masculin, à jeun. Les données de biodisponibilité comparative provenant de 26 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

<b>Leucovorine (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport de moyenne géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90%</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	2823,94 2893,11 (20,88)	2751,20 2850,56 (26,23)	102,6	98,0 – 107,5
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	3105,81 3178,88 (21,19)	3023,53 3134,30 (27,06)	102,7	98,0 – 107,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	257,20 262,41 (18,64)	247,63 255,32 (24,12)	103,9	98,8 – 109,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (1,00 – 2,67)	1,50 (1,25 – 2,67)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	10,42 (14,03)	10,34 (14,03)		

<sup>1</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>RIVA LEUCOVORIN (leucovorine sous forme de leucovorine calcique), 5 mg (Laboratoire Riva Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>LEDERLE LEUCOVORIN® (leucovorine sous forme de leucovorine calcique), 5 mg (Pfizer Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) ou de moyenne (tranche) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

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

Des études sur la toxicité embryofœtale ont été effectuées sur des rates et des lapines. Les rates ont reçu des doses allant jusqu'à 1800 mg/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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. LEDERLE LEUCOVORIN (comprimés, 5 mg), numéro de contrôle de la présentation 263375, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (04 OCT 2022)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **RIVA LEUCOVORIN**

#### Comprimés de leucovorine calcique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RIVA LEUCOVORIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RIVA LEUCOVORIN** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- RIVA LEUCOVORIN ne doit être administré avec le 5-fluorouracile ou le méthotrexate que sous la surveillance directe d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments contre le cancer.
- RIVA LEUCOVORIN peut également causer des effets secondaires graves. Dans certains cas, les effets secondaires suivants ont été mortels :
  - **Réactions sévères de la peau** : entre autres, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse; ces réactions risquent plus de se produire si vous prenez aussi d'autres médicaments qui peuvent causer de telles réactions.
  - **Toxicité gastro-intestinale** : inflammation et ulcération des muqueuses qui tapissent le tube digestif.
  - **Suppression de la moelle osseuse** : diminution importante de la production de globules et de plaquettes par la moelle osseuse.
  - **Réactions allergiques graves**

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.

#### Pourquoi utilise-t-on RIVA LEUCOVORIN?

RIVA LEUCOVORIN sert à :

- Réduire les effets toxiques du méthotrexate (un médicament) quand le corps a de la difficulté à transformer le méthotrexate;
- Traiter certaines formes d'anémie (quantité insuffisante de globules rouges dans le sang) causées par une carence en folate (comme dans la sprue) ou par une carence alimentaire, et traiter certaines formes d'anémie pouvant survenir pendant la grossesse ou la petite enfance.

### **Comment RIVA LEUCOVORIN agit-il?**

RIVA LEUCOVORIN est une forme d'acide folique (une vitamine). Il réduit les effets toxiques du méthotrexate en entrant en compétition avec lui pour pénétrer dans les cellules normales. Puisque c'est RIVA LEUCOVORIN qui pénètre dans les cellules normales et non le méthotrexate, ces cellules sont protégées des effets dommageables du méthotrexate.

### **Quels sont les ingrédients de RIVA LEUCOVORIN?**

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

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

### **RIVA LEUCOVORIN se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

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

### **N'utilisez pas RIVA LEUCOVORIN dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la leucovorine calcique ou à l'un des ingrédients de RIVA LEUCOVORIN (voir **Quels sont les ingrédients de RIVA LEUCOVORIN?**);
- si vous êtes atteint d'anémie mégaloblastique (forme d'anémie dans laquelle la moelle osseuse produit des globules rouges anormaux et de grande taille) causée par une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RIVA LEUCOVORIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous avez des symptômes de troubles de l'estomac ou de l'intestin;
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - médicaments contre le cancer, comme l'hydroxycarbamide, la cytarabine, la mercaptopurine et la thioguanine;
  - médicaments contre l'épilepsie, comme le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne ou les succinimides;
  - médicaments qui causent des réactions graves de la peau comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- si vous êtes enceinte ou allaitez;
- si vous avez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose;
  - déficit congénital en lactase;
  - malabsorption du glucose-galactose.
- Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de **RIVA LEUCOVORIN**.

### **Autres mises en garde à connaître :**

**Analyses sanguines et surveillance :** RIVA LEUCOVORIN peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Pendant votre traitement par RIVA LEUCOVORIN, votre professionnel de la santé effectuera périodiquement des analyses sanguines. Il vérifiera si le nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang est normal et si vos reins et votre foie fonctionnent bien. Il déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

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

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Si vous prenez RIVA LEUCOVORIN en même temps que du 5-fluorouracile (5-FU; un médicament contre le cancer) et que vous remarquez une inflammation, des plaies ou des ulcères dans votre bouche, ou que vous avez des douleurs à l'estomac ou à l'intestin ou une diarrhée, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Il pourrait s'agir de signes d'une **toxicité gastro-intestinale**, le résultat d'une interaction grave pouvant être mortelle. Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RIVA LEUCOVORIN :**

- Médicaments contre le cancer, comme le 5-fluorouracile (5-FU) et le méthotrexate;
- Antagonistes de l'acide folique, comme le cotrimoxazole (utilisé contre les infections bactériennes), la pyriméthamine (utilisée contre les infections parasitaires) et d'autres antibiotiques qui ont un effet sur l'acide folique;
- Médicaments contre l'épilepsie, comme le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne et les succinimides.

### **Comment RIVA LEUCOVORIN s'administre-t-il?**

- Prenez RIVA LEUCOVORIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction de votre poids, des autres médicaments que vous prenez et de votre maladie.

### **Surdose :**

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

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVA LEUCOVORIN?

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

Effets secondaires possibles :

- Nausées, vomissements
- Rougeur et enflure des lèvres
- Étourdissements
- Fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Toxicité gastro-intestinale (inflammation et ulcération des muqueuses qui tapissent le tube digestif) :</b> gencives, langue, bouche ou gorge douloureuses, rouges, brillantes ou gonflées, plaies dans la bouche ou la gorge, présence de sang dans la bouche, difficulté à avaler ou à parler ou douleur déclenchée par le fait d'avaler ou de parler, sécheresse de la bouche, légère sensation de brûlure ou douleur en mangeant, diarrhée			✓
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains- pieds) :</b> rougeur ou enflure des paumes, cors épais et ampoules sur les paumes ou la plante des pieds, picotements ou sensation de brûlure sur la peau, perte de souplesse de la peau		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Crises convulsives :</b> tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
<b>Syncope (évanouissement) :</b> perte de conscience temporaire à cause d'une chute soudaine de la pression sanguine		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire, 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>Suppression de la moelle osseuse (diminution importante de la production de globules et de plaquettes par la moelle osseuse)</b> : saignements, bleus, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			✓
<b>Hyperammoniémie (fort taux d'ammoniaque dans le sang)</b> : confusion, irritabilité, refus de manger de la viande ou des aliments riches en protéines		✓	
<b>Réactions sévères de la peau (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)</b> : rougeurs, cloques et/ou 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			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

#### **Entreposage :**

Conservez les comprimés entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir plus sur RIVA LEUCOVORIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.labriva.com](http://www.labriva.com)) ou peut être obtenu en composant le 1-800-363-7988.

Le présent feuillet a été rédigé par :

#### **Laboratoire Riva Inc.**

660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4  
[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

Dernière révision : 28 avril 2023