

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEUCOVORINA 50 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM, IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-09-047-V03
Fecha de Inscripción:	9 de marzo de 2009
Composición:	
Cada vial contiene:	
Leucovorina (eq. a 53,9 mg de leucovorina cálcica anhidra)	50,0 mg
Cloruro de sodio	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del cáncer colorrectal en asociación con 5-fluoruracilo.

Tratamiento de rescate luego de altas dosis de metotrexate.

Como antídoto en caso de sobredosis o efectos tóxicos asociados a metotrexate u otros antagonistas del ácido fólico.

Anemia megaloblástica por carencia exclusiva de folato.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo.

Leucovorina no debe utilizarse en el tratamiento de las anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B12.

Las manifestaciones neurológicas pueden progresar a pesar de haber una remisión hematológica.

Precauciones:

Leucovorina aumenta la toxicidad del 5-FU. La leucovorina no tiene efecto sobre la toxicidad no hematológica del metotrexate, como por ejemplo la nefrotoxicidad resultante de la precipitación de la droga o sus metabolitos en el riñón.

Deben determinarse los niveles séricos de creatinina y de metotrexate al menos una vez al día. Debe administrarse leucovorina, hiperhidratación y alcalinización de la orina hasta que los niveles séricos de metotrexate estén por debajo de 0.05 micromolar.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No administrar por vía intratecal.

Leucovorina debe administrarse antes del 5-FU.

No debe administrarse concomitantemente con el metotrexate, salvo en el caso de protocolos particulares.

Su administración debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antitumorales.

Efectos indeseables:

En forma infrecuente, han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad o fiebre luego del uso de leucovorina. Incrementa los efectos tóxicos del 5-FU, especialmente a nivel del tracto gastrointestinal (mucositis, diarrea).

Posología y modo de administración:

Reconstituir, preferentemente en el momento de usar, con la cantidad indicada de agua para inyectables.

Leucovorina 50: 5 mL para obtener una solución límpida e incolora de 10 mg/mL.

Cáncer colorrectal avanzado:

Alguno de los esquemas de tratamiento utilizados son los siguientes:

Bajas dosis de leucovorina: 5-fluoruracilo (5-FU) 425 mg/m²/día I.V. días 1 a 5 asociado a Leucovorina 20 mg/m²/día I.V. días 1 a 5. Se reitera cada 4 - 5 semanas durante 6 meses. Leucovorina se administra previo a 5-FU.

Altas dosis de leucovorina: 5-FU 370 - 400 mg/m²/día I.V. días 1 a 5 asociado a Leucovorina 200 mg/m²/día I.V. en infusión lenta, días 1 a 5.

Leucovorina debe administrarse previo al 5-FU.

Rescate luego de altas dosis de metotrexate:

Luego de la administración de metotrexate en altas dosis, es necesario administrar Leucovorina como agente de rescate, para evitar toxicidad excesiva en tejidos normales.

Leucovorina se administra luego de un intervalo de tiempo apropiado (nunca en forma concomitante ya que antagoniza el efecto terapéutico de metotrexate), en general de hasta 24 hs luego de administrado el metotrexate. El objetivo es el de mantener concentraciones plasmáticas de folatos reducidos en un nivel equivalente o mayor que el de las concentraciones plasmáticas de metotrexate. Por lo tanto, las dosis deben adaptarse de acuerdo al régimen de metotrexate utilizado .Para dosis de metotrexate menores de 100 mg, el uso de 15 mg de Leucovorina vía oral cada 6 horas durante 48 a 72 horas debería ser suficiente.

En pacientes con eliminación retardada de metotrexate, Leucovorina debe continuarse hasta que los niveles séricos de metotrexate se encuentren por debajo de 0.05 microM. Luego de altas dosis de metotrexate, la administración de Leucovorina debe guiarse según la pauta dictada por el régimen utilizado y los controles de metotrexatemia. En la siguiente tabla se indica la adaptación de dosis sugerida en función de la metotrexatemia:

SITUACIÓN CLÍNICA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	RESCATE DE LEUCOVORINA DOSIS Y DURACIÓN
ELIMINACIÓN NORMAL	NIVELES SÉRICOS METOTREXATE DE 10 microM	15 mg V/O, I/M, I/V c/6hrs
DEL METOTREXATE	24 HORAS DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN, 1 microM	POR 60 HORAS (10 DOSIS)
	A LAS 48 HRS, MENOS DE 0.2 microM A LAS 72 horas.	COMENZANDO 24 horas.
		DESPUÉS DE LA
		INFUSIÓN DE
		METOTREXATE.
ELIMINACIÓN TARDÍA	NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATE QUE PERMANECEN ENCIMA DE 0.2 microM A LAS 72 HRS Y MÁS DE 0.05	15 mg V/O, I/M, I/V c/6hrs, LENTA HASTA QUE LOS NIVELES
DEL METOTREXATE	microM A LAS 96 HRS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN	DE METOTREXATE SEAN
		MENORES DE 0.05 microM
ELIMINACIÓN LENTA TEMPRANA DEL METOTREXATE O EVI-	NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATE DE 50 microMó MÁS A LAS 24 HRS, ó 5 microMó MÁS A LAS 48 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACIÓN, ó A 100% ó	150 mg I/V CADA 3 HRS HASTA QUE LOS NIVELES
DENCIA DE FALLO RENAL AGUDO	MAYOR INCREMENTO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA A LAS 24 HRS DE SU ADMINISTRACIÓN.	DE METOTREXATE SEAN
		MENORES DE 0.05 microM

Si se presenta toxicidad gastrointestinal, náuseas y/o vómitos, la leucovorina debería administrarse por vía parenteral.

En pediatría existen diversos protocolos que incluyen el uso de Leucovorina como rescate luego de quimioterapia con metotrexate en altas dosis para el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica y otras neoplasias. Las dosis en mg/m² a administrar como los tiempos en que se administra luego del uso de metotrexate y la duración del tratamiento deben guiarse según el protocolo utilizado.

Antídoto luego de sobredosis de antagonista del ácido fólico:

Luego de la administración inadvertida de una sobredosis de metotrexate, debe procederse a la administración de Leucovorina por vía intravenosa, preferentemente dentro de la primera hora de producida la sobredosis. La dosis recomendada es igual o mayor que la dosis de metotrexate administrada.

Toxicidad hematológica inducida por fármacos o malabsorción severa por carencia de folatos:

Puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa (preferentemente usando la formulación de 25 mg/ampolla) para el tratamiento de carencia de folatos asociada a malabsorción severa o toxicidad hematológica inducida por drogas tales como trimetoprim/sulfametoazol o pirimetamina. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/día.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El ácido fólico y sus derivados en altas dosis pueden contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, la fenitoína y la primidona, e incrementar la frecuencia de las convulsiones en niños susceptibles.

Altas dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia del metotrexate administrado intratecal. La leucovorina puede aumentar los efectos tóxicos del 5-FU.

Leucovorina y 5-FU son incompatibles en una misma solución.

Deben administrarse separadamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

No se han realizados estudios formales con folinato cálcico sobre la toxicidad reproductora en animales.

No hay indicios de que el ácido fólico induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo.

Durante el embarazo, el metotrexato sólo debería administrarse con indicaciones estrictas, donde deben sopesarse los beneficios que el fármaco supone para la madre frente a los posibles riesgos para el feto. Si durante el embarazo o periodo de lactancia debiera realizarse un tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de folatos, no hay limitaciones respecto al uso de folinato cálcico con el objeto de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

El uso de 5-FU está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia; por tanto, el uso combinado de folinato cálcico con 5- FU también está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia.

Se desconoce si folinato cálcico se excreta en la leche materna. Folinato cálcico puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario acorde a las indicaciones terapéuticas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Leucovorina no es tóxica.

No se han notificado secuelas en pacientes que han recibido sobredosis. Sin embargo, cantidades excesivas de leucovorina pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: V03AF03

Grupo farmacoterapéutico: V: varios, V03: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03A: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03AF: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos

Derivado del ácido fólico. Antagoniza los efectos de drogas que actúan como antagonistas del ácido fólico como el metotrexate. Aumenta los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas como el 5-fluoruracilo.

La leucovorina es una forma reducida del ácido fólico, la cual es rápidamente convertida a otros derivados reducidos del ácido fólico. Debido a que no es reducida por la dihidrofolatoreductasa como lo es el ácido fólico, la leucovorina no es afectada por el bloqueo de esta enzima, provocado por los antagonistas del ácido fólico. Esto permite la síntesis de purina y de timidina y así la síntesis de ADN, ARN y proteínas. La leucovorina cálcica puede limitar la acción del metotrexate sobre las células normales mediante la competición con el metotrexate por los procesos de transporte dentro de las células. La leucovorina cálcica rescata la médula ósea y las células gastrointestinales del metotrexate pero no tiene efecto aparente sobre la nefrotoxicidad preexistente del metotrexate.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la administración oral se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad es de aproximadamente 97 % para una dosis de 25 mg. La absorción digestiva se satura con

dosis superiores a 25 mg, por lo cual no se recomiendan dosis superiores a éstas por vía oral.

El metabolito mayor es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5 metil –THF).

Se distribuye por todos los tejidos, y se concentra en el hígado y el sistema nervioso central. La principal vía de excreción es la urinaria.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2025.