

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEUCOVORINA CÁLCICA
Forma farmacéutica:	Inyección IM e IV, Infusión IV
Fortaleza:	10,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	HEMO-DIAGNOSTICA s.r.l., Italia.
Fabricante, país:	INTERMED, India.
Número de Registro Sanitario:	M-14-138-V08
Fecha de Inscripción:	13 de agosto de 2014
Composición:	
Cada mL contiene:	
Leucovorina	10,0 mg
(eq. a 10,804 mg de Leucovorina cálcica*)	
*Contiene un 10 % de exceso.	
Metilparabeno sódico	
Propilparabeno sódico	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 ° C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas.

La Leucovorina de Calcio se indica en:

Disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de una sobredosis inadvertida de antagonistas del ácido fólico,

Como rescate después de dosis altas de la terapia con metotrexato en el osteosarcoma,

En el tratamiento de anemia megaloblástica, deficiencia nutricional, embarazo y en la infancia, cuando la terapia oral no es posible y,

También se indica en combinación con el fluorouracilo para prolongar la supervivencia en el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Contraindicaciones:

La Leucovorina de Calcio no constituye una terapia apropiada para el tratamiento de la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias por falta de vitamina B₁₂.

Puede ocurrir una remisión hematológica mientras que las manifestaciones neurológicas siguen siendo progresivas.

Precauciones:

En el tratamiento de sobredosis accidental de antagonistas del ácido fólico, la Leucovorina de Calcio debe administrarse a la mayor brevedad posible. La efectividad de la Leucovorina de Calcio para contrarrestar la toxicidad disminuye a medida que aumenta el tiempo entre la administración del antifolato (p. ej. Metotrexato) y el rescate con Leucovorina de Calcio. El monitoreo de la concentración del metotrexato sérico es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con la Leucovorina de Calcio. El retardo en la excreción del metotrexato puede ser resultado de la acumulación de líquido en el tercer espacio (ej. ascitis, derrame pleural), insuficiencia renal o hidratación inadecuada. Bajo tales

circunstancias pudieran ser indicadas dosis mayores de la Leucovorina de Calcio o su administración prolongada.

Embarazo: Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C: No se han realizado estudios adecuados sobre reproducción animal con Leucovorina de Calcio. Tampoco se sabe si la Leucovorina de Calcio puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar su capacidad de reproducción. La Leucovorina de Calcio debe administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: No se conoce si este fármaco se excreta por la leche humana, por lo tanto, debe tenerse cuidado cuando se administre Leucovorina de Calcio durante la lactancia materna.

Advertencias especiales y precauciones de uso,

El contenido de calcio en la solución de la Leucovorina de Calcio requiere que no se inyecten por vía intravenosa más de 160 mg de Leucovorina de Calcio por minuto.

La Leucovorina de Calcio intensifica la toxicidad del 5-fluorouracilo cuando se administran simultáneamente ambos fármacos. La dosis de 5-fluorouracilo debe ser más baja que la empleada normalmente. La terapia combinada Leucovorina de Calcio / 5-fluorouracilo debe ser administrada por médicos experimentados en el empleo de antimetabolitos para la quimioterapia del cáncer. Debe tenerse especial cuidado en el tratamiento de pacientes ancianos o debilitados, debido a que estos presentan mayor riesgo de toxicidad grave.

El ácido fólico en grandes cantidades puede contrarrestar el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína y primidona e incrementar la frecuencia de ataques en niños susceptibles.

Efectos indeseables.

Después de la administración de Leucovorina de Calcio se han reportado sensibilización alérgica, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria.

Posología y modo de administración.

Eliminación de una Sobredosis Involuntaria de Metotrexato: El rescate de la Leucovorina de Calcio debe comenzar lo antes posible después de una sobredosis involuntaria y dentro de las 24 horas de la administración del Metotrexato cuando hay excreción retardada. Deben administrarse 10 mg/m² de Leucovorina de Calcio I.V o I.M. cada 6 horas hasta que el nivel sérico de metotrexato sea menor de 10⁻⁸ M. Los niveles de creatinina sérica y metotrexato deben determinarse a intervalos de 24 horas. Si la creatinina sérica a las 24 horas se ha incrementado 50% de la línea basal o si el nivel del metotrexato sérico a las 24 horas es mayor de 5 x 10⁻⁶ M o el nivel a las 48 horas es mayor de 9 x 10⁻⁷ M, debe incrementarse la dosis de Leucovorina de Calcio a 100 mg/m² I.V. cada 3 horas hasta que el nivel del Metotrexato sea menor de 10⁻⁸ M. Se debe emplear conjuntamente hidratación (3 L/d) y alcalinización urinaria con solución de bicarbonato de sodio. La dosis de bicarbonato debe ajustarse para mantener el pH urinario a 7.0 o más.

Rescate de Leucovorina de Calcio después de Terapia con Dosis Altas de Metotrexato: La recomendación para el rescate de Leucovorina de Calcio está basada en una dosis de metotrexato de 12 a 15 g/m² administrados por infusión intravenosa por 4 horas. El rescate de la Leucovorina de Calcio a una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) cada 6 horas por 10 dosis comienza 24 horas después del inicio de la infusión de Metotrexato. Los niveles de creatinina y de metotrexato deben determinarse por lo menos una vez al día. La administración de la Leucovorina de Calcio la hidratación y la alcalinización urinaria (pH 7.0 o más) debe continuarse hasta que el nivel de metotrexato sea menor de 5 x 10⁻⁸ M (0.05 micromolar).

Anemia Megaloblástica debida a Deficiencia de ácido fólico: Hasta 1 mg diariamente. No hay evidencia de que dosis mayores de 1 mg/día tengan mayor eficacia que la de 1 mg, además, la pérdida de folato por la orina se torna bruscamente logarítmica según la cantidad administrada exceda 1 mg.

Cáncer Colorrectal Avanzado:

Se recomienda cualquiera de los dos regímenes siguientes:

Administrar Leucovorina de Calcio en dosis de 200 mg/m² por inyección intravenosa lenta durante un mínimo de 3 minutos, seguido de 5-fluorouracilo en dosis de 370 mg/m² por inyección intravenosa.

Administrar Leucovorina de Calcio en dosis de 20 mg/m² por inyección intravenosa, seguido de 5-fluorouracilo en dosis de 425 mg/m² por la misma vía.

El tratamiento se repite durante 5 días. Este ciclo de tratamiento de 5 días puede repetirse dos veces a intervalos de 4 semanas (28 días), y luego a intervalos de 4 a 5 semanas (28 a 35 días), con la condición de que el paciente se haya restablecido completamente de los efectos tóxicos del ciclo precedente.

En los ciclos de tratamientos subsecuentes, la dosis de 5-fluorouracilo debe ajustarse en base a la tolerancia del paciente al ciclo anterior. La dosis diaria de 5-fluorouracilo debe reducirse en 20% para los pacientes que experimentaron efectos tóxicos gastrointestinales o hematológicos moderados durante el ciclo de tratamiento precedente y en 30% en los que sufrieron toxicidad grave. En cuanto a los pacientes que no experimentaron toxicidad en el ciclo de tratamiento previo, la dosis de 5-fluorouracilo puede incrementarse en 10%.

La dosis de Leucovorina de Calcio no se ajusta para toxicidad.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La Leucovorina de Calcio administrada en dosis altas puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, fenitoína y primidona, además de aumentar la frecuencia de crisis epilépticas en niños susceptibles.

Los resultados preliminares de estudios realizados en animales y seres humanos han demostrado que cantidades pequeñas de Leucovorina de Calcio administrado por vía sistémica pasan al líquido cefalorraquídeo, principalmente como 5-metiltetrahidrofolato, y que después de la administración intratecal en seres humanos permanecen en niveles que son 1 a 3 órdenes de magnitud menores que las concentraciones usuales de metotrexato. Sin embargo, las dosis altas de Leucovorina de Calcio podrían reducir la eficacia del metotrexato administrado por vía intratecal.

Leucovorina de Calcio puede agravar la toxicidad del 5-fluorouracilo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C: No se han realizado estudios adecuados sobre reproducción animal con Leucovorina de Calcio. Tampoco se sabe si el Leucovorina de Calcio puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar su capacidad de reproducción. Leucovorina de Calcio debe administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: No se conoce si este fármaco se excreta por la leche humana, por lo tanto, debe tenerse cuidado cuando se administre Leucovorina de Calcio durante la lactancia materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosis:

Cantidades excesivas de Leucovorina de Calcio pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Propiedades farmacodinámicas.

La Leucovorina de Calcio es una forma reducida del ácido fólico. Como tal, compite en efectividad con el Metotrexato para el transporte hacia las células de mamíferos y probablemente a tejidos humanos diana, tales como la médula ósea y el epitelio gastrointestinal. En el paciente con cáncer, la Leucovorina de Calcio se utiliza para inhibir los efectos del metotrexato cuando se da a dosis altas o mortales. Después de su administración oral, la Leucovorina de Calcio se absorbe rápidamente y expande el fondo plasmático de folatos reducidos. Subsecuentemente, la síntesis de timidina se interrumpe y puede detenerse la síntesis de DNA, RNA y proteínas. La afinidad de la hidrofolato reductasa por el metotrexato es mucho mayor que su afinidad por el ácido fólico o el ácido dihidrofólico y, por lo tanto, aunque se administren dosis altas de ácido fólico simultáneamente no revertirán los efectos del metotrexato.

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

La Leucovorina de Calcio se metaboliza a tetrahidrofolato, por eso desviando el bloqueo enzimático inducido por el metotrexato la Leucovorina de Calcio previene y, en algunos

casos, puede “rescatar” a las células de los efectos adversos del metotrexato. La Leucovorina de Calcio puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas utilizadas en la terapia del cáncer, tales como 5-fluorouracilo. La administración conjunta de la Leucovorina de Calcio no parece alterar la farmacocinética plasmática del 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo se metaboliza a ácido fluorodeoxiurídílico, el cual se une e inhibe a la enzima timidilato sintasa (una enzima importante en la replicación y reparación del DNA).

La Leucovorina de Calcio se convierte rápidamente en otro folato reducido, el 5-10 metilentetrahidrofolato, que actúa para estabilizar la unión del ácido fluorodeoxiurídílico a la timidilato sintasa aumentando la inhibición de esta enzima.

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

No se ha reportado hasta la fecha.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de agosto de 2014.