

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg



Absolutamente Confiable

Argentina

LEUCOVORINA ~~15~~
Comprimidos 15 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

11 NOV. 2015

N° Ref.: RF 685060/15
N° Registro: F-22275/15
Firma Profesional: [Signature]

2.1 FOLLETO DE INFORMACIÓN AL ~~Médico~~

PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg

Información clínica

INDICACIONES

Leucovorina está indicado después de altas dosis de terapia de metotrexato ~~en osteosarcomas.~~
~~Leucovorina está indicado~~ **para la protección de células sanas** ~~disminuir la toxicidad y~~
~~contrarrestar~~ **de** los efectos **tóxicos** ~~causados por la eliminación de metotrexato y de~~
~~sobredosis inadvertidas de antagonistas del ácido fólico.~~

Leucovorina está indicado en el tratamiento de anemia megaloblástica ~~debidas a~~ **causada**
por deficiencia de ácido fólico, ~~cuando otra terapia no es factible.~~

Leucovorina también es indicado ~~para uso~~ en combinación con 5-fluorouracilo para ~~prolongar~~
~~la vida en~~ el tratamiento ~~palativo~~ de pacientes con cáncer colorectal avanzado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Leucovorina es una mezcla de diastereoisómeros del 5-formil derivativo del ácido tetrahidrofólico (THF). El compuesto activo biológico de la mezcla es el (-)-l-isómero conocido como factor Citrovorum o (-) ácido folínico. Leucovorina no requiere reducción por la enzima dihidrofolato reductasa para participar en reacciones utilizando folatos como una fuente de mitades de "un carbono". 1- Leucovorina (1-5-formiltetrahydrofolato) es rápidamente metabolizado (vía 5, 10 meteniltetrahydrofolato luego 5,10-metilenetetrahydrofolato) a 1-5-metiltetrahydrofolato. 15-metiltetrahydrofolato a su vez puede ser metabolizado nuevamente por otra vía a 5,10-metilenetetrahydrofolato, que es convertido a 5-metiltetrahydrofolato por una reducción irreversible de enzima catalizada usando los cofactores FADH₂ y NADPH.

La administración de leucovorina puede contrarrestar los efectos terapéuticos y tóxicos de los antagonistas del ácido fólico tales como metotrexato, que actúa al inhibir el dihidrofolato reductasa.

En contraste, leucovorina puede intensificar los efectos tóxicos y terapéuticos de las fluoropirimidinas usadas en la terapia del cáncer, tales como 5-fluorouracilo. La administración concurrente de leucovorina no aparece alterando el plasma farmacocinético del 5-fluorouracilo. 5-fluorouracilo es metabolizado a ácido fluorodeoxiuridílico, que une e inhibe a la enzima timidilato sintasa (una enzima importante en la reparación y repetición del DNA.)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg**

La Leucovorina es prontamente convertida a otro folato reducido, 5,10 metilnetetrahidrofolato, que actúa para estabilizar la unión del ácido fluorodeoxiuridílico a timidilato sintasa y de este modo aumenta la inhibición de esta enzima.

La dinámica farmacológica después de la administración de dosis de 25 mg de leucovorina endovenosa, intramuscular y oral, fue estudiada en voluntarios masculinos. Después de la administración endovenosa, el suero total redujo los folatos (de acuerdo a medición efectuada por ensayo con *Lactobacillus Casei*) llegó a un pico medio de 1259 mg/mL (variación de 897 a 1625). El tiempo medio a pico fue de 10 minutos. Esta elevación inicial en folatos totales reducidos fue primariamente debido al compuesto madre 5-formil-THF (medido por ensayo con *Streptococcus Faecalis*) que se elevó a 1206 mg/mL a los 10 minutos. Siguió una caída abrupta en el compuesto madre, coincidiendo con la aparición del metabolito activo 5-metil-THF llegó a ser la forma circulante predominante de la droga.

El pico medio de 5-metil-THF fue de 258 ng/mL ocurrido a las 1.3 horas. La vida media terminal para los folatos reducidos totales fue de 6.2 horas. Después de la inyección intramuscular, el pico medio de los folatos reducidos de suero fue de 436 ng/mL (variación de 240 a 725) y ocurrió a los 52 minutos. Similar a la administración IV, la subida inicial fue debida al compuesto madre.

El pico medio de 5-formil- THF fue de 360 ng/mL y ocurrió a los 28 minutos. El nivel del metabolito 5-metil- THF subsecuentemente aumentó fuera del tiempo estipulado hasta 1.5 horas representando 50% de los folatos totales circulantes. El pico medio de 5-metil- THF fue de 226 ng/mL a las 2.8 horas. La vida media terminal de los folatos totales reducidos fue de 6.2 horas. No hubo ninguna diferencia de significancia estadística entre la administración IV en la AUC por folatos reducidos totales, 5-formil-THF, o 5-metil-THF.

El aumento de la actividad del folato reducido plasmático sérico, (determinado microbiológicamente con *Lactobacillus casei*) que se observó luego de la administración oral de leucovorina, se debe, predominantemente, al 5-metil- tetrahidrofolato.

Luego de una dosis de 20 mg de leucovorina cálcica, las concentraciones promedios máximas del folato reducido total sérico fueron:

Comprimido	364 ± 12.1 ng/mL	2.0 ± 0.07 horas
Parenteral	355 ± 17.2 ng/mL	0.96 ± 0.10 horas

La vida media plasmática 5- formil tetrahidrofólico fue de 1.5 ± 0.08 horas y la del 5-metil tetrahidrofólico fue de 3.0 ± 0.09 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg

Los comprimidos orales produjeron una biodisponibilidad equivalente (8% de diferencia) cuando se lo comparó con la administración parenteral. La solución parenteral también ofreció una biodisponibilidad igual a la de los comprimidos al administrarlos oralmente (2% de diferencia). La absorción oral de leucovorina es saturable con las dosis por arriba de los 25 mg. La biodisponibilidad aparente de la leucovorina fue de 97% para las dosis de 25 mg, 75% para 50 mg y 37% para 100 mg.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de leucovorina cálcica están destinados para su administración oral. ~~Debido a que la absorción es saturable, no se recomienda la administración oral de dosis mayores de 25 mg.~~

Adultos y ancianos:

1.-Rescate con Leucovorina luego de un tratamiento con dosis altas de metotrexato: Las recomendaciones para el rescate con leucovorina se basan en la dosis de metotrexato de 12 a 15 gramos/m² administrada intravenosamente por 4 horas. El rescate con leucovorina con una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) cada 6 horas por 10 dosis empieza 24 horas después del inicio de la infusión de metotrexato. En presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, la leucovorina deberá administrarse parenteralmente.

Los niveles de la creatinina sérica y el metotrexato deben determinarse al menos una vez por día. La administración de leucovorina, hidratación y la alcalización urinaria (pH de 7,0 o mayor) deberá continuarse hasta que el nivel de metotrexato sea menor de 5×10^{-8} M (0,05 micromolar). La dosis de leucovorina deberá ajustarse o bien el rescate con leucovorina deberá extenderse en base a las siguientes pautas:

PAUTAS PARA LA DOSIS Y ADMINISTRACIÓN DE LEUCOVORINA

Situación Clínica	Hallazgos de laboratorio	Dosis y duración de la Leucovorina
Eliminación normal de metotrexato	El nivel sérico de metotrexato aproximadamente 10 micromolar a las 24 horas luego de la administración, 1 micromolar a las 48 horas y menos de 0.2 micromolar a las 72 horas.	15 mg v.o. i.m., o i.v. c/ 6 horas durante 60 horas (10 dosis empezando a las 24 horas luego del inicio de la infusión con metotrexato).
Eliminación demorada / tardía de metotrexato	El nivel del metotrexato sérico restante por encima de 0.2 micro-molar a las 72 horas y más de 0.05 micromolar a las 96 horas luego de la administración.	Continuar 15 mg mg v.o. i.m., o i.v. c/6 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea menor de 0.05 micromolar.
Eliminación demorada/ temprana de metotrexato y/o evidencia de Daño Renal Agudo	El nivel sérico de metotrexato de 50 micromolar o más a las 24 horas, ó 5 micromolar o más a las 48 horas luego de la administración, o; un aumento de 100% o más del nivel de creatinina sérica a las 24 horas luego de la administración de metotrexato. (e.j., un aumento desde 0.5 mg/dL a un nivel de 1 mg/dL ó más).	150 mg IV c/ 3 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea menor de 1 micromolar; luego 15 mg IV c/ 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menor de 0.05 micromolar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg**

Puede ocurrir una remisión hematológica mientras que las manifestaciones neurológicas continúan progresando.

ADVERTENCIAS

En el tratamiento de sobredosis accidental de antagonistas del ácido fólico, la leucovorina deberá administrarse tan pronto como sea posible. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración antifolato (e.j., metotrexato-MTX-) y el rescate con leucovorina, la efectividad de la leucovorina en contrarrestar la toxicidad disminuye.

El monitoreo de la concentración sérica de MTX es esencial para determinar la dosis óptima y duración del tratamiento con leucovorina.

La excreción tardía del MTX puede deberse a la acumulación de líquido en un tercer espacio (o sea, ascitis, efusión pleural), insuficiencia renal, o a una hidratación inadecuada. Bajo tales circunstancias, pueden estar indicadas las dosis más altas de leucovorina o la administración prolongada. Las dosis más altas que las recomendadas para el uso oral deben administrarse intravenosamente.

La leucovorina puede aumentar la toxicidad del fluorouracilo. Se han informado muertes por enterocolitis grave, diarrea y deshidratación en pacientes mayores que recibieron leucovorina y fluorouracilo semanalmente. Casos de granulocitopenia concomitante y fiebre se presentaron en algunos, pero no en todos los pacientes.

Se informaron convulsiones y/o síncope en muy pocos casos en pacientes con cáncer bajo tratamiento con leucovorina, normalmente en asociación con la administración de fluoropirimidina y con más frecuencia en aquellos pacientes con metástasis de SNC u otros factores que predisponen a la enfermedad. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas resultantes de la deficiencia en vitamina B12.

Muchos productos medicinales citotóxicos - inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN- conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido fólico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos. Se recomienda la monitorización clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de las dosis de fármacos antiepilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg**

Los pacientes que experimentan una eliminación demorada temprana de metotrexato son más proclives a desarrollar insuficiencia renal reversible. Además del tratamiento adecuado de la leucovorina, estos pacientes requieren hidratación y alcalización urinaria continua y un seguimiento controlado por monitor del estado del fluido y del electrolito, hasta que el nivel sérico de metotrexato haya caído hasta por debajo de 0,05 micromolar y la insuficiencia renal se haya mejorado.

Algunos pacientes tendrán anormalidades en la eliminación del metotrexato o de la función renal luego de la administración de metotrexato, las cuales son significantes pero menos graves que las anormalidades que se describieron en la tabla anterior. Estas anormalidades pueden estar asociadas con una toxicidad clínica importante o no.

Si se observa toxicidad clínica importante, el rescate con leucovorina deberá extenderse por 24 horas adicionales más (en un total de 14 dosis a lo largo de 84 horas) en tratamientos posteriores. Se deberá reconsiderar siempre la posibilidad de que el paciente esté tomando otras medicaciones que interactúan con metotrexato (e.j., medicamentos que puedan interferir con la eliminación del metotrexato o la unión a la albúmina sérica) cuando se observan anormalidades de laboratorio o clínicas.

Eliminación dañada del metotrexato o sobredosis involuntaria: Se pueden usar las mismas pautas de dosis y administración. No obstante, la administración de leucovorina deberá iniciarse tan pronto como sea posible luego de que se observe una sobredosis involuntaria.

2.- Tratamiento de anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico.

Dosis mayores a 1 mg se pueden administrar diariamente vía IM. La duración de la terapia dependerá de la respuesta hematológica del paciente.

La dosis máxima es de 25 mg ya que la absorción es saturable. El comprimido puede tomarse en ayunas o después de las comidas aunque los estudios de biodisponibilidad sólo se han llevado a cabo en este último caso.

3.- Tratamiento del carcinoma colorectal en combinación con 5-fluorouracilo. Los regímenes terapéuticos son por vía IV, con leucovorina formulada para ser administrada parenteralmente.

Dosis pediátrica: Ver dosis adultos

CONTRAINDICACIONES**Hipersensibilidad a la leucovorina o a cualquier componente de la formulación.**

La leucovorina es ~~inadecuada~~ **contraindicada** en el tratamiento de anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas derivadas de la falta de vitamina B12.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Laap (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento (1).

PRECAUCIONES

General: La administración parenteral es preferible a la dosis oral si es que hay una posibilidad de que el paciente pueda vomitar y no pueda absorber la leucovorina. La leucovorina no tiene efecto en otras toxicidades de MTX establecidas, como por ejemplo la nefrotoxicidad que resulta de la precipitación de la droga y/o del metabolito en el riñón.

Embarazo, Efectos teratogénicos: Embarazo: Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción con leucovorina. También se desconoce si la leucovorina puede causar daño fetal cuando se la administra en mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. La leucovorina debe administrarse en mujeres embarazadas solamente si es expresamente necesario.

Madres en etapa de lactancia: Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, debe prestarse extrema precaución cuando se administra leucovorina en mujeres en etapa de lactancia.

Pacientes pediátricos: Ver *Interacciones Medicamentosas*.

EFFECTOS ADVERSOS

Se informaron sensibilización alérgica, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria, luego de la administración de leucovorina tanto oral y parenteral.

En la clasificación por órganos, las reacciones adversas están enumeradas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías (1):

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse la frecuencia a partir de datos disponibles.

Clase de órganos y sistemas Reacción adversa

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia no conocida : Reacciones alérgicas, urticaria

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg**

Muy raras : Reacciones anafilactoides/anafilácticas (incluido shock)

Trastornos del sistema nervioso

Raras : Convulsiones y/o síncope. Aumento en la frecuencia de ataques en pacientes epilépticos.

Trastornos psiquiátricos

Raras : Insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Fiebre

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con levofolinato cálcico en combinación con otros agentes cuya asociación con estos trastornos es conocida. No puede excluirse alguna contribución del levofolinato cálcico en estos casos de SSJ/NET (1).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El ácido fólico en grandes cantidades puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, fenitoína y primidona, a la vez que aumenta la frecuencia de convulsiones en pacientes pediátricos susceptibles.

Los estudios preliminares en animales y en humanos han demostrado que las cantidades pequeñas de leucovorina administradas sistemáticamente entran en el CSF principalmente como 5-metiltetrahidrofolato y, en humanos, permanecen 1-3 órdenes de magnitud más bajas que las concentraciones normales de metotrexato luego de la administración intratecal. No obstante, las altas dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia del metotrexato administrado intratecalmente.

La leucovorina puede aumentar la toxicidad del fluorouracilo.

Cuando el folinato cálcico se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente, en caso de no respetar las dosis recomendadas(1)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No hay evidencia de que el folinato cálcico ejerza algún efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

SOBREDOSIS

Cantidades excesivas de leucovorina pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico. Leucovorina tiene una baja toxicidad aguda y crónica en el hombre. No se han notado efectos adversos en adultos después de la ingestión de 400 mg/día

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA COMPRIMIDOS 15 mg**

durante 5 meses ó 10 mg/día durante 5 años. Tratamiento: No se requieren medidas específicas.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en lugar fresco y seco.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Ficha Técnica Lederfolin 15 mg comprimidos, Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios.

