

Antes de decidirse a comenzar el tratamiento con leucovorina, se deben tener en cuenta tanto los riesgos como los beneficios que ésta le puede producir. Esta es una decisión que usted y su médico deben tomar.

Para la administración de la leucovorina se debe tener en cuenta lo siguiente:

Alergia: consulte con su médico si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a la leucovorina o también, si es alérgico a algunas otras sustancias, tales como comidas, sulfitos u otros conservantes colorantes.

Embarazo: no se han hecho estudios en animales ni en humanos.

Lactancia: no se sabe si la leucovorina se excreta por la leche materna. De cualquier modo no se ha informado que cause problemas en neonatos.

Niños: en niños que sufren ataques de epilepsia, la leucovorina puede incrementar el número de ataques de epilepsia ocurridos.

Pacientes de edad avanzada: muchos medicamentos no han sido probados en estos pacientes. De ese modo, no se puede saber si producen los mismos efectos que en los pacientes adultos jóvenes o si causan diferentes efectos colaterales o problemas en los pacientes de edad avanzada. No hay información específica acerca del uso de leucovorina en los pacientes de edad avanzada comparado con grupos de otras edades.

Otros problemas médicos: la presencia de otros problemas médicos puede afectar el uso de la leucovorina. Si está recibiendo leucovorina como antídoto del metotrexato, asegúrese de comunicar a su médico si tiene algún otro problema médico, especialmente:

-Enfermedad renal: los niveles de metotrexato pueden estar incrementados debido a su eliminación más lenta y así la dosis de leucovorina puede no ser suficiente como para bloquear los efectos indeseables del metotrexato.

-Náuseas y vómitos: no se puede absorber la leucovorina necesaria para bloquear los efectos indeseables del metotrexato.

Otros medicamentos: aunque algunas medicinas no deben ser usadas juntas, en otros casos dos medicamentos diferentes pueden ser usados al mismo tiempo aunque exista una interacción entre ellos.

En estos casos, su médico tal vez quiera cambiar la dosis o tomar otras precauciones que sean necesarias. Dígale a su médico si está tomando algún otro medicamento prescrito o no.

Antes de comenzar a usar cualquier nueva medicina (prescrita o no) o si desarrolla algún otro problema médico mientras está usando esta medicina, consulte con su médico.

Uso correcto de Leucovorina Servycal 50 mg (inyectable liofilizado) / Leucovorina Servycal 15 mg (comprimidos).

Es muy importante que tome leucovorina exactamente como se indica, especialmente cuando se usa para neutralizar los efectos indeseables de medicamentos para el cáncer. No olvide ninguna dosis. También, es mejor tomar las dosis en tiempos regularmente espaciados de día y de noche.

Por ejemplo, si toma 4 dosis al día, las dosis deben ser espaciadas en intervalos de alrededor de 6 horas. Si esto interfiere con su sueño u otra actividad diaria o si necesita ayuda para planear el mejor momento para tomar su medicina, consulte con su médico.

No deje de recibir las dosis correspondientes de Leucovorina Servycal 50 mg / Leucovorina Servycal 15 mg sin consultar con su médico. Es muy importante que reciba exactamente la cantidad debida.

Dosis: La dosis de leucovorina será diferente en los distintos pacientes. Siga las indicaciones de su médico o del prescriptor. La siguiente información incluye sólo las dosis promedio de leucovorina. Si su dosis es diferente a esta, no la cambie a menos que su médico se lo diga. El número de comprimidos o inyecciones que recibe dependen de la potencia del medicamento. También el número de dosis que toma cada día, el tiempo permitido entre las dosis y la duración del tratamiento, dependen del problema médico por el cual está recibiendo la leucovorina.

-Para usar como antídoto del metotrexato:

Dosis oral o inyectable:

Adultos, adolescentes y niños: la dosis está basada en la superficie corporal y debe estar determinada por su médico.

-Para usar como antídoto de otros medicamentos:

Dosis oral o inyectable:

Adultos, adolescentes y niños: la dosis puede variar desde 0,4 a 15 mg por día y debe estar determinada por su médico.

-Para algunos tipos de anemia:

Dosis oral o inyectable:

Adultos, adolescentes y niños: hasta 1 mg por día.

-Para cáncer de colon:

Dosis inyectable:

Adultos y adolescentes: la dosis está basada en la superficie corporal y debe estar determinada por su médico.

Niños: la dosis debe estar determinada por el médico.

Dosis olvidada: si olvida una dosis de leucovorina o si vomita en seguida de haber tomado la dosis, consulte con su médico inmediatamente. El podrá indicarle que tome una dosis extra de leucovorina cálcica para compensar la dosis omitida. No tome una dosis extra de leucovorina cálcica por su cuenta, ya que es muy importante que reciba sólo la dosis indicada y en el tiempo exacto.

Cómo guardar este medicamento:

-Mantener fuera del alcance de los niños.

-Resguardar el medicamento lejos del calor, la humedad y la luz directa.

Efectos colaterales de Leucovorina Servycal 50 mg (inyectable liofilizado) / Leucovorina Servycal 15 mg (comprimidos).

Así como esta medicación posee efectos terapéuticos de eficacia comprobada, también puede causar efectos adversos como consecuencia del uso de la misma.

Generalmente, la leucovorina cálcica no causa ningún efecto colateral. Sin embargo, consulte inmediatamente con su médico, si cualquiera de los siguientes efectos adversos se producen inmediatamente después de recibir este medicamento: rash cutáneo, urticaria o prurito; ronquera. En algunos pacientes pueden aparecer otros efectos colaterales no incluidos en la lista. Si nota cualquier otro efecto adverso, consulte con su médico.

Leucovorina Servycal 50 mg Inyectable Liofilizado, conservar entre 15 °C y 30 °C y protegido de la luz.

Leucovorina Servycal 15 mg Comprimidos, conservar entre 15 °C y 30 °C, protegido de la luz y la humedad.

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta

PRESENTACIÓN

Leucovorina Servycal 50 mg, polvo liofilizado a 1 frasco- ampolla para la venta al público.

Leucovorina Servycal 15 mg, envase conteniendo 10 comprimidos para la venta al público.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247
Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555
Hospital A. Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4656-7777

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado N° 50.040

Servycal S.A.

José Ingenieros 2489 - (B1636EPS) - Olivos

Prov. Buenos Aires - Argentina

Tel./Fax: (54-11) 4794-9382

www.servycal.com

Directora Técnica: Pamela C. Marcuzzi

Farmacéutica - Bioquímica

Elaborado en: Bogotá 3925 - (C1407ESM) - C.A.B.A. - Argentina

Revisión: 09/2002



Leucovorina Servycal
Leucovorina Cálcica 50 mg

POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Leucovorina Servycal
Leucovorina Cálcica 15 mg

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LEUCOVORINA CÁLCICA

FOLINATO DE CALCIO, FACTOR CITROVORUM

Todo medicamento cuyo principio activo sea leucovorina cálcica o folinato cálcico, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

La leucovorina cálcica debe ser administrada únicamente por un médico especializado en el uso de este tipo de medicamentos.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla de Leucovorina Servycal contiene:

Leucovorina cálcica (equivalente a 50 mg de leucovorina base)	54,25 mg
Cloruro de sodio	40,00 mg
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p.	pH 8,1

Cada comprimido de Leucovorina Servycal 15 mg contiene:

Leucovorina cálcica (equivalente a 15 mg de leucovorina base)	16,22 mg
Lactosa	144,75 mg
Cicloocto almidón sódico	8,50 mg
Almidón pre-gelatinizado	12,10 mg
Estearato de magnesio	10,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: antídoto de los antagonistas del ácido fólico; antianémico; modulador antineoplásico.

INDICACIONES:

Leucovorina Servycal inyectable liofilizado x 50 mg:

La leucovorina cálcica está indicada en osteosarcomas como rescate después de la terapia con altas dosis de metotrexato.

Está indicada también para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos tóxicos por la eliminación del metotrexato y en las sobredosis inadvertidas de los antagonistas del ácido fólico. Está indicada para tratar las anemias megaloblásticas debidas a la deficiencia de ácido fólico cuando la terapia oral no es factible.

Está indicada también para disminuir la absorción de 5-fluorouracilo para prolongar la sobrevivida de pacientes en el tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado. La infusión de leucovorina cálcica no debe mezclarse con 5-fluorouracilo, debido a que puede precipitar.

Leucovorina Servycal comprimidos x 15 mg:

La leucovorina está indicada en osteosarcomas como rescate después de la terapia con altas dosis de metotrexato.

Está indicada también para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos tóxicos por la eliminación del metotrexato y en las sobredosis inadvertidas de los antagonistas del ácido fólico.

FARMACOLOGÍA

Características fisicoquímicas:

Peso molecular: 601,58

pK: 3,1; 4,8 y 10,4

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

Absorción: se absorbe rápidamente luego de la administración oral. La biodisponibilidad es aproximadamente del 97 % para una dosis de 25 mg, 75 % para una dosis de 50 mg y 37 % para una dosis de 100 mg.

Distribución: atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidad moderada; muy concentrada en el hígado.

Metabolismo: hepático e intestinal, principalmente a 5-metilteetrahidrofolato (activo). Después de la administración oral, la leucovorina es sustancialmente (mayor al 90 %) y rápidamente (dentro de los 30 minutos) metabolizada. El metabolismo es menos extenso (alrededor del 66 % después de la administración intravenosa y 72 % después de la administración intramuscular y más lento con la administración parenteral.

Tiempo para alcanzar la máxima concentración sérica de folato reducido:

Oral: 1,72 ± 0,8 horas.

Intramuscular: 0,71 ± 0,09 horas.

Máxima concentración sérica de folato reducido:

Después de una dosis de 15 mg:

Oral: 268±18 mg/ml (aproximadamente 1 micromolar o 1 x 10⁻⁶ M).

Intramuscular: 241±17 mg/ml (aproximadamente mol o 1 x 10⁻⁶ M).

Vida media: tiempo de desaparición medio del folato reducido en suero: intramuscular, intravenoso u oral: 6,2 horas.

Comienzo de la acción:

Oral: 20 a 30 minutos.

Intramuscular: 10 a 20 minutos.

Intravenoso: menos de 5 minutos.

Duración de la acción: por todas las vías: de 3 a 6 horas.

Excreción:

Renal: 80 a 90 %

Fecal: 5 a 8 %

PRECAUCIONES A CONSIDERAR

Embarazo / Reproducción: hasta el momento, no se han realizado estudios en animales, ni en el hombre.

Recomendado para el tratamiento de la anemia megaloblástica causada por el embarazo.

Lactancia: no se sabe si la leucovorina cálcica se excreta en la leche materna. De todos modos, no se han registrado problemas en humanos.

Pediatrícos: en niños susceptibles, la leucovorina cálcica puede incrementar la frecuencia de ataques neutralizando los efectos anticonvulsivos de los barbitúricos, hidantoínas, anticonvulsivantes primidona.

Geriátricos: no hay información geriátrico-específica disponible acerca del uso de la leucovorina en pacientes geriátricos. De todos modos, los pacientes de edad avanzada son más susceptibles de tener deterioro de la función renal relacionado con la edad, lo cual puede requerir un ajuste de la dosis en pacientes que reciben leucovorina como rescate de los efectos de altas dosis de metotrexato.

Interacción con drogas y/o problemas relacionados: las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados han sido seleccionados sobre las bases de su potencial importancia clínica. Las combinaciones conteniendo cualquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación:

-Barbitúricos, hidantoínas, anticonvulsivantes o primidona (grandes dosis de leucovorina cálcica pueden neutralizar el efecto anticonvulsivo de estos medicamentos).

-Depresión del sistema nervioso central (SNC) (producida por medicamentos). Se debe tener precaución en pacientes que reciben solución oral de leucovorina cálcica debido a su alto contenido de alcohol).

-Fluorouracilo (el uso concomitante de leucovorina puede incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos del fluorouracilo; aunque se pueden usar los dos medicamentos a la vez para ventajas terapéuticas, puede ser necesario un ajuste de la dosis).

Problemas médicos / contraindicaciones:

Las contraindicaciones/problemas médicos incluidos, han sido seleccionados en base a su potencial importancia clínica.

Excepto en circunstancias especiales, este medicamento no debería usarse cuando existen los siguientes problemas médicos:

Para el tratamiento de la anemia (como único agente):

-Anemia perniciosa, deficiencia de vitamina B12 (puede producir remisión hematológica, mientras las manifestaciones neurológicas continúan su progresión).

Este medicamento debe ser usado con precaución cuando existen los siguientes problemas médicos:

-Hipersensibilidad a la leucovorina.

Este medicamento debe ser usado con precaución como rescate de los efectos con altas dosis de metotrexato cuando existen los siguientes problemas médicos:

-Aciduria (pH urinario menor a 7), ascitis, deshidratación, obstrucción gastrointestinal, derrames pleurales o peritoneales, deterioro de la función renal (el riesgo de toxicidad al metotrexato está incrementado, ya que la eliminación del mismo puede estar alterada y puede producirse acumulación; aún con pequeñas dosis de metotrexato pueden producir una mielosupresión severa y mucositis; pueden requerirse dosis más altas y/o tratamientos más prolongados con leucovorina cálcica, junto con el monitoreo cuidadoso de las concentraciones de metotrexato); náuseas y vómitos (pueden alterar la absorción de la leucovorina cálcica, se recomienda la administración parenteral); la inadecuada hidratación secundaria a las náuseas y vómitos severos, puede incrementar la toxicidad del metotrexato).

Monitoreo del paciente: las siguientes determinaciones son importantes para un buen seguimiento del paciente, en algunos pueden requerirse otras pruebas dependiendo de su condición.

Para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato:

-Determinación del clearance de creatinina (recomendado previa indicación de altas dosis de metotrexato como terapia de rescate con leucovorina o si las concentraciones de creatinina sérica se incrementan en un 50 % o más).

-Concentraciones de metotrexato en suero o plasma (recomendadas por algunos clínicos cada 12 a 24 horas después de la administración de altas dosis de metotrexato para determinar la dosis y la duración del tratamiento con leucovorina necesario como para mantener el rescate. Puede ayudar en la identificación de pacientes con clearance retardado de metotrexato; la toxicidad parece estar relacionada tanto a la duración del tiempo en que las concentraciones son elevadas, como a las concentraciones pico alcanzadas.

En general, el monitoreo debería continuar hasta que las concentraciones sean menores a 5 x 10⁻⁸ M).

-Concentraciones de creatinina sérica (recomendadas previa y cada 24 horas después de cada dosis de metotrexato, hasta que las concentraciones de metotrexato en plasma o suero sean menores a 5 x 10⁻⁸ M, para detectar el desarrollo del deterioro de la función renal y predecir la toxicidad con metotrexato. Un incremento mayor al 50 % por encima de la concentración de pretratamiento a las 24 horas está asociado con una toxicidad renal severa).

-Determinaciones del pH en orina (recomendadas previamente a cada dosis de la terapia con altas dosis de metotrexato, y aproximadamente cada 6 horas durante el rescate con leucovorina, hasta que las concentraciones en suero o plasma de metotrexato sean menores a 5 x 10⁻⁸ M, para asegurarse que el pH permanezca mayor a 7,0; como para minimizar el riesgo de nefropatía por metotrexato debido a la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en orina).

EFFECTOS COLATERALES / ADVERSOS

Los siguientes efectos adversos y secundarios, han sido seleccionados sobre la base de su potencial importancia clínica:

-Efectos que necesitan atención médica:

Efectos raros: reacción alérgica (rash cutáneo, prurito, ronquera).

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

El médico debe advertir a los paciente sobre los siguientes efectos colaterales:

Antes de usar Leucovorina Servycal 50 mg / Leucovorina Servycal 15 mg:

Condiciones que afectan su uso, especialmente:

-Hipersensibilidad a la leucovorina.

-Uso en niños: puede incrementar la frecuencia de ataques epilépticos en niños susceptibles.

-Otros problemas médicos, especialmente deterioro de la función renal.

Uso correcto de Leucovorina Servycal 50 mg / Leucovorina Servycal 15 mg:

-Es importante tomarla como se indica y no olvidar las dosis; se deben administrar en tiempos regularmente espaciados.

-Consultar con el médico antes de abandonar el tratamiento o si tiene vómitos poco después de tomarla.

-Dosis adecuada.

-Dosis olvidada: consultar con su médico inmediatamente; es posible que se necesite administrar leucovorina cálcica adicional; es importante no incrementar la dosis a menos que se lo indique un profesional.

-Almacenar correctamente.

Efectos colaterales / adversos:

-Signos de efectos colaterales potenciales, especialmente reacción alérgica.

INFORMACIÓN GENERAL DE LA DOSIS

Una dosis de 15 mg produce una concentración de folato sérico reducida de aproximadamente 1 micromolar (1 x 10⁻⁶ M).

Para uso como un antídoto de los antagonistas del ácido fólico:

-Los pacientes que reciben Leucovorina Servycal 50 mg / Leucovorina Servycal 15 mg como "rescate" de los efectos tóxicos del metotrexato deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en terapias con altas dosis de metotrexato.

-Si la absorción está alterada por náuseas y vómitos, se recomienda la administración parenteral de leucovorina cálcica.

-La administración de metotrexato no debe ser indicada a menos que el clearance de creatinina y la concentración de creatinina sérica sean normales. Si se desarrollase insuficiencia renal durante la terapia, se debe interrumpir el metotrexato hasta que la función renal se vuelva aceptable.

La administración de altas dosis de metotrexato no debe ser indicada a menos que la leucovorina cálcica sea administrada, ya que la recuperación es crítica.

-Se han usado una variedad de esquemas terapéuticos de dosis con leucovorina cálcica en combinación con altas dosis de metotrexato. Ya que estos esquemas están aún siendo investigados, el médico que prescribe este medicamento, para elegir una dosis específica, debe

consultar la literatura médica. También para prevenir la toxicidad renal causada por el metotrexato y/o sus metabolitos, es importante la alcalinización de la orina (con bicarbonato y/o acetazolamida) y la hidratación intravenosa (1000 ml/m² de superficie corporal cada 6 horas antes de iniciar la infusión de metotrexato y 3000 ml/m² de superficie corporal por día durante la infusión de metotrexato y durante dos días después que se completa la infusión).

-La administración de leucovorina cálcica debe ser administrada lo más rápida posible pero no simultáneamente a la administración del metotrexato, para no interferir con los efectos antineoplásicos del mismo. Sin embargo, la leucovorina cálcica se ha administrado simultáneamente con pirimetamina y trimetoprima en formas intramusculares y orales, variando la dosis entre 400 µg (0,4 mg) y 5 mg, para la prevención de la anemia megaloblástica debida a dosis elevadas de estos medicamentos.

-En general, se aconseja que la primera dosis de leucovorina cálcica se administre dentro de las primeras 24 a 42 horas de iniciada una infusión con altas dosis de metotrexato (en caso de sobredosis, dentro de 1 hora), en una dosis que produzca concentraciones sanguíneas iguales o mayores a las concentraciones sanguíneas de metotrexato (la leucovorina cálcica administrada en una dosis de 15 mg/m² de superficie corporal, produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 micromolar o 1 x 10⁻⁶ M). La duración de la administración de la leucovorina cálcica varía con la dosis de metotrexato y con las concentraciones plasmáticas logradas (incluyendo la velocidad de eliminación); en general, la administración de leucovorina cálcica se continúa hasta que las concentraciones de metotrexato caigan por debajo de 5 x 10⁻⁸ M.

-En pacientes con aciduria, ascitis, deshidratación, obstrucción gastrointestinal, deterioro de la función renal o derrame pleural, debe ser necesaria una dosis elevada y de mayor duración del tratamiento con leucovorina cálcica, ya que la excreción de metotrexato está retrasada y el periodo de tiempo para que las concentraciones de metotrexato plasmático disminuyan a niveles no tóxicos < 5 x 10⁻⁸ M está incrementado. Se recomienda que la duración de la administración de leucovorina cálcica en estos pacientes se base en las determinaciones de las concentraciones de metotrexato plasmáticas.

Uso como adyuvante del 5-fluorouracilo en el tratamiento del carcinoma colorrectal:

Los pacientes que reciben leucovorina en combinación con fluorouracilo, deberían estar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia.

POSOLOGIA ORAL

Leucovorina Servycal 15 mg comprimidos</