

LEUCOCALCIN KAMPEL**Leucovorina cálcica****Citostático**

- 50 mg. amp. iny.

COMPOSICIÓN.

Cada frasco ampolla contiene: leucovorina cálcica (equivalente a leucovorina 50mg) 54,02mg, cloruro de Sodio 40mg, ac. clorhídrico o hidróxido de Sodio csp pH.

FARMACOLOGÍA.

Mecanismo de acción: es una forma reducida del ácido fólico. Puede limitar la acción del metotrexato sobre las células normales mediante la competición por los procesos de transporte dentro de las células. Absorción: se absorbe rápidamente luego de la administración oral. Distribución: atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidad moderada; muy concentrado en el hígado. Metabolismo: hepático e intestinal después de la administración oral. Vida media: tiempo promedio de desaparición oral, intramuscular o intravenoso es de 6,2 hs. Comienzo de la acción: oral 20-30 minutos. Intramuscular, 10-20 minutos. Intravenoso, menos de 5 minutos. Duración de la acción: por todas las rutas de 3-6 hs. Excreción: renal 80-90%. Fecal 5-8%. Embarazo: no se han realizado estudios hasta el momento. Lactancia: no se sabe si se excreta en la leche materna. Pediátricos: puede incrementar los ataques convulsivos provocados por los barbitúricos, hidantoínas y primidona. Geriátricos: no hay datos precisos al respecto, de todos modos son más susceptibles de problemas renales.

INDICACIONES.

Está indicada para: profilaxis y tratamiento de la toxicidad del metotrexato. Profilaxis y tratamiento de la toxicidad de pirimetamina. Profilaxis y tratamiento de la toxicidad de trimetoprima. La leucovorina está indicada como antídoto de los efectos tóxicos de los antagonistas del ácido fólico tales como metotrexato, pirimetamina y trimetoprima; también se utiliza como rescate después de la terapia con altas dosis de metotrexato en osteosarcoma. Está indicada para prevenir la toxicidad severa debida a la sobredosis con metotrexato y como parte de programas de tratamientos quimioterapéuticos en manejo de muchas formas de cáncer. *Tratamiento de anemia megaloblástica: la leucovorina también está indicada para tratar anemias megaloblásticas debido a sprue, deficiencias nutricionales,

embarazo e infancia, cuando la terapia con ácido fólico no es factible. Para el tratamiento de anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B12 no se recomienda, ya que puede producir remisión hematológica mientras continúan progresando las manifestaciones neurológicas.

DOSIFICACIÓN.

Una dosis de 15mg produce una concentración sérica de folato reducido de aproximadamente 1 micromolar. Para uso como antídoto de los antagonistas del ácido fólico: los pacientes que reciben leucovorina como rescate de los efectos tóxicos del metotrexato deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en terapias con altas dosis de metotrexato. La administración de metotrexato no debe ser indicada a menos que el clearance de creatinina y la concentración de la misma sean normales. Si se desarrolla insuficiencia renal durante la terapia, se debe interrumpir la terapia hasta que se normalice la función renal. La administración de altas dosis de metotrexato no debe ser iniciada a menos que la leucovorina esté físicamente presente, ya que la recuperación es crítica. Se han usado una variedad de planes de dosis de leucovorina cálcica en combinación con altas dosis de metotrexato. Ya que estos regímenes 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 con 1000mL/m² de superficie corporal durante 6 hs antes de iniciar la infusión de metotrexato y 3000mL/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 debe ser lo más inmediata posible pero no simultánea con la administración de metotrexato para no interferir con los efectos antineoplásicos del metotrexato. Sin embargo, la leucovorina cálcica se ha administrado simultáneamente con pirimetamina/trimetoprima en forma muscular y oral, variando la dosis entre 400mg (0,4mg) y 5mg, para la prevención de la anemia megaloblástica debida a dosis elevadas de estos medicamentos. En general, se aconseja

que la primera dosis se administre dentro de las primeras 24 a 42 horas de iniciada una infusión con alta dosis de metotrexato (en caso de sobredosis dentro de 1 hora), en una dosis que produzca concentraciones sanguíneas iguales o mayores a las de metotrexato (la leucovorina administrada en una dosis de 15mg/m² de superficie corporal, produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 micromolar o 1x10⁻³mM). La duración de la administración de la leucovorina varía con la dosis de metotrexato y con las concentraciones plasmáticas logradas (incluyendo la velocidad de eliminación). En general, la administración es continua hasta que las concentraciones de metotrexato caigan por debajo de 5 x 10⁻³ mM.

- En pacientes con aciduria, ascitis, deshidratación, obstrucción gastrointestinal, deterioro de la función renal o edema pleural, puede ser necesaria una dosis elevada y/o mayor duración del tratamiento con leucovorina, ya que la excreción de metotrexato está retrasada y el período para que las concentraciones de metotrexato plasmático disminuyan a niveles no tóxicos (5 x 10⁻³ mM) está incrementado. Se recomienda que la duración de la administración de leucovorina en estos pacientes se base en las determinaciones de las concentraciones de metotrexato plasmático. Posología parenteral: dosis usual para adolescentes y adultos. Como antídoto de los antagonistas del ácido fólico. Para metotrexato: (sobredosificación inadvertida) intravenosa 10mg (base)/m² de superficie corporal cada 6 horas hasta que las concentraciones caigan a menos de 5 x 10⁻³ mM. Si 24 horas después de la administración de metotrexato, la creatinina sérica se eleva en un 50%, o es mayor que las líneas de base, o el metotrexato sérico es mayor que 5 x 10⁻³ mM, la dosis de leucovorina deberá ser de 100mg (base)/m² de superficie corporal cada 3 horas en forma intravenosa hasta que las concentraciones de metotrexato se reduzcan a niveles apropiados. Leucovorina cálcica, en solución reconstituida, con solvente que contiene alcohol bencílico, no debe ser usada para dosis mayores de 10mg/m² de superficie corporal. Para pirimetamina o trimetoprima: prevención: intramuscular, la equivalente a leucovorina 400mg (0,4mg) a 5mg (base) con cada dosis del antagonista del ácido fólico. Tratamiento: intramuscular, 5 a 15mg (base) por día. Como

antianémico: anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folato: hasta 1mg por día. Dosis usual pediátrica: ver dosis usual para adultos y adolescentes. Reconstitución: reconstituir con 5mL de agua para inyectables (usar inmediatamente), o con 5mL de agua bacteriostática para inyectables (con alcohol bencílico; usar dentro de los 7 días). Para uso intravenoso, reconstituir con agua para inyecciones y diluir luego con soluciones estériles de cloruro de Sodio 0,9%, dextrosa 5% o 10%; dextrosa 10% + cloruro de Sodio 0,9%, o solución Ringer o Ringer lactosada. Las soluciones preparadas con agua bacteriostática para inyección (preservadas con alcohol bencílico) deberán ser usadas dentro de los 7 días. Las soluciones intravenosas que contienen leucovorina cálcica en una inyección de dextrosa al 10% o dextrosa al 10% en una solución de cloruro de Sodio al 0,90%, o solución de Ringer lactosada, o solución de Ringer, mantienen por lo menos el 90% de la potencia establecida cuando se utilizan dentro de las 24 horas conservadas a temperaturas menores de 40 grados. No congelar.

CONTRAINDICACIONES.

Este medicamento se debe usar como único agente antianémico cuando existen los siguientes problemas médicos: anemia perniciosa, deficiencia de vitamina B12 (se puede producir remisión hematológica, mientras las manifestaciones neurológicas continúan su progreso). Sensibilidad a la leucovorina: este medicamento debe ser usado con precaución como rescate de los efectos de altas dosis de metotrexato cuando existen los siguientes problemas médicos: aciduria (pH urinario menor que 7), ascitis, deshidratación, obstrucción gastrointestinal, derrame pleural, deterioro de la función renal (el riesgo de toxicidad al metotrexato está incrementado, ya que la eliminación del mismo puede estar alterada); aun pequeñas dosis de metotrexato pueden producir una mielosupresión severa y mucositis y pueden indicarse dosis más altas y/o tratamientos más prolongados con leucovorina, junto con el monitoreo cuidadoso de las concentraciones de metotrexato; náuseas y vómitos (pueden alterar la absorción de leucovorina), se recomienda la administración parenteral; la inadecuada hidratación secundaria a las náuseas y vómitos severos pueden incrementar la toxicidad. Monitoreo del paciente: para un

buen seguimiento del paciente son importantes las siguientes determinaciones: para pacientes que reciben altas dosis de metotrexato. Determinación del clearance de creatinina (recomendado previa iniciación de altas dosis de metotrexato con terapia de rescate de leucovorina o si las concentraciones de creatinina sérica se incrementan en un 50% o más). Concentraciones de metotrexato en suero o plasma (recomendada por algunos clínicos cada 12 a 24 horas): solo después de la administración de altas dosis de metotrexato a fin de determinar la dosis y la duración del tratamiento con leucovorina necesaria para mantener el rescate. Puede ayudar en la identificación de pacientes con clearance retardado de metotrexato, la toxicidad parece estar relacionada con la duración del tiempo durante el cual las concentraciones están elevadas y con las concentraciones pico alcanzadas. En general el monitoreo debería continuar hasta que las concentraciones sean menores de 5×10^{-3} mM. Concentraciones de creatinina sérica: recomendada previa y cada 24 hs después de cada dosis de metotrexato, hasta que las concentraciones en plasma o suero sean menores que 5×10^{-3} mM, a fin de detectar el desarrollo del deterioro de la función renal y predecir la toxicidad con metotrexato. Un incremento mayor que el 50% por encima de la concentración inicial (es decir, antes de comenzar una nueva sesión) está asociado con toxicidad renal severa. Determinación de pH en orina. Este análisis está recomendado previo a cada dosis de la terapia con altas dosis de metotrexato, y aproximadamente cada 6 horas, durante el rescate de leucovorina. Debe realizarse hasta que las concentraciones en suero o plasma de metotrexato sean menores que 5×10^{-3} mM. Si el pH se mantiene mayor que 7,0 se minimiza el riesgo de nefropatía por metotrexato debida a la precipitación de metotrexato o metabolitos en orina.

EFFECTOS COLATERALES.

Los siguientes efectos adversos y secundarios han sido seleccionados sobre la base de su potencial significancia clínica. Efectos que necesitan atención médica: efectos raros: reacción alérgica (rash cutáneo, prurito, ronquera). Consulta al paciente: el médico debe advertir al paciente sobre lo siguiente: antes de utilizar leucovorina cálcica. Condiciones que afectan su uso, especialmente: sensibilidad a la

leucovorina. Uso en niños: puede incrementar la frecuencia de ataques convulsivos a niños susceptibles. Otros problemas médicos, especialmente deterioro de la función renal. Efectos colaterales adversos: signos de efectos colaterales potenciales, especialmente reacción alérgica.

INTERACCIONES.

Barbituratos anticonvulsivos, hidantoínas o primidona: grandes dosis de leucovorina pueden neutralizar el efecto anticonvulsivo de estos medicamentos. Fluorouracilo: el uso concurrente de leucovorina puede incrementar los efectos terapéuticos y tóxicos de fluorouracilo; aunque se pueden utilizar los 2 medicamentos a la vez para ventajas terapéuticas, puede ser necesario el ajuste de las dosis.

CONSERVACIÓN.

Conservar este medicamento entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

SOBREDOSIFICACIÓN.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

INFORMACIÓN AL PACIENTE.

Se usa como antídoto de los efectos indeseables del metotrexato (un medicamento para el cáncer) que se administra en altas dosis. Se usa también para prevenir o tratar ciertos tipos de anemia. La leucovorina actúa en el cuerpo de la misma manera que el ácido fólico, el cual puede estar disminuido en estos pacientes. La leucovorina puede también ser utilizada para otras condiciones que determine su médico. La leucovorina está disponible sólo con prescripción, y debe ser administrada sólo bajo la supervisión del médico. Es muy importante que lea y entienda la siguiente información. Si algo le causa alguna inquietud especial, no decida en contra del uso de este medicamento, sin consultar previamente con su médico. Si tiene alguna duda acerca de la siguiente información o si desea más información sobre este medicamento o sobre su problema médico, consulte con su médico. Uso correcto de LEUCOCALCIN: es importante tomarlo como corresponde y no olvidar la dosis, se deben administrar en tiempos regularmente espaciados. Consultar con el médico antes de abandonar el tratamiento. Dosis olvidada: consultar con su médico inmediatamente, es posible que se necesite administrar

leucovorina adicional. Se recomienda no aumentar la dosis a menos que lo indique el profesional. Antes de utilizar leucovorina cálcica se deben tener en cuenta tanto los riesgos como los beneficios que ésta le puede producir. Esta es una decisión que el médico y Ud. deben tomar. Se debe tener en cuenta lo siguiente: alergia: consulte con su médico si ha tenido alguna vez alguna reacción alérgica a la leucovorina, o también si ud. es alérgico a algunas otras sustancias, tales como comidas, sulfitos u otros conservantes, o colorantes. Embarazo: no se han realizado estudios en animales ni humanos. Lactancia: no se sabe si se excreta en la leche materna. De cualquier manera no se sabe de problemas causados en neonatos. Niños: en niños que sufren ataques convulsivos, la leucovorina puede incrementar el número de ataques ocurridos. Pacientes de edad avanzada: no han sido probados medicamentos en estos pacientes, no se puede saber si producen los mismos efectos que en pacientes adultos jóvenes, o si causan diferentes efectos colaterales o problemas en pacientes de edad avanzada. Precaución: uso en neonatos. Atención: para la aplicación en neonatos no se recomienda la reconstitución del polvo liofilizado estéril con diluyentes que contengan alcohol bencílico, ya que con este uso se han asociado casos de síndrome SNC, problemas respiratorios, falla renal, hipotensión y probablemente ataques convulsivos y hemorragias anticra-neales.

PRESENTACIÓN

LEUCOCALCIN Inyectable

Liofilizado 50mg:

1 frasco ampolla para la venta al público. LEUCOCALCIN

Inyectable Liofilizado 50mg:

100 frascos ampolla para la venta hospitalaria.