

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leucovorina Solución inyectable 500 mg/50 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene:

Leucovorina como sal cálcica 10 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables c.s

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable administrada por vía Intravenosa o intramuscular, en un **frasco ampolla** de dosis única.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas.**

El tratamiento con Leucovorina está indicado en:

- Tratamiento de reacciones adversas a drogas e intoxicaciones inducidas por antagonistas de ácido fólico (solamente para inyección). Después de terapia con altas dosis de metotrexato, para la protección de células sanas de los efectos tóxicos del metotrexato.
- Tratamiento de anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico.
- Tratamiento de cáncer colorrectal avanzado en combinación con 5-fluorouracilo.

4.2 Posología y forma de administración.**Cáncer Colorrectal Avanzado.**

Cualquiera de los dos siguientes regímenes se recomienda:

1. Leucovorina administrada a 200 mg/m² mediante inyección intravenosa lenta por un mínimo de 3 minutos, seguido de 5-fluorouracilo a 370 mg/m² mediante inyección intravenosa.
2. Leucovorina administrada a 20 mg/m² mediante inyección intravenosa seguido de 5-fluorouracilo a 425 mg/m² mediante inyección intravenosa.

5-fluorouracilo y Leucovorina deben ser administrados separadamente para evitar la formación de precipitado. El tratamiento se repite a diario por 5 días. Este curso de tratamiento de 5 días puede repetirse a intervalos de 4 semanas (28 días), por 2 cursos y luego repetirse a las 4 o 5 semanas (28 a 35 días) siempre y cuando que el paciente se haya recuperado completamente de los efectos tóxicos del curso de tratamiento previo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

En cursos de tratamientos subsecuentes, la dosis de 5-fluorouracilo debe ajustarse en base a la tolerancia del paciente al curso de tratamiento previo. La dosis diaria de 5-fluorouracilo debe reducirse en 20% para paciente que hayan experimentado toxicidad hematológica o gastrointestinal moderada en el curso de tratamiento previo, y un 30% en pacientes que hayan experimentado toxicidad severa. Para pacientes que no hayan experimentado toxicidad en el curso de tratamiento previo, la dosis de 5-fluorouracilo puede aumentarse un 10%. Las dosis de Leucovorina no se ajustan por toxicidad.

Rescate con Leucovorina luego de la Terapia con Metotrexato en Altas Dosis.

Las recomendaciones para el rescate con Leucovorina están basadas en una dosis de 12 a 15 gramos/m² administrados por **perfusión** intravenosa por 4 horas (ver el inserto de metotrexato para información completa de prescripción). El rescate de Leucovorina a una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) cada 6 horas por 10 dosis comienza 24 horas después del inicio de la **perfusión** de metotrexato. En presencia de toxicidad gastrointestinal, Leucovorina debe administrarse parenteralmente. No administre Leucovorina intratecalmente.

Creatinina sérica y niveles de metotrexato deben ser determinados una vez al día. La administración de Leucovorina, hidratación y alcalinización urinaria (pH 7 o mayor) deben continuarse hasta que el nivel de metotrexato esté por debajo de $5 \times 10^{-8}M$ (0,05 micromolar). La dosis de Leucovorina debe ajustarse o el rescate con Leucovorina debe extenderse basado en las siguientes directrices:

Tabla 1 Directrices para dosificación y administración de Leucovorina (No administrar Leucovorina intratecalmente).

Situación Clínica	Hallazgos de Laboratorio	Dosis Leucovorina y Duración
Eliminación normal de metotrexato	Nivel de metotrexato sérico aproximadamente de 10 micromolar a 24 horas luego de administración, 1 micromolar a 48 horas, y menos de 0,2 micromolar a 72 horas	15 mg PO IM o IV c 6 horas por 60 horas (10 dosis comenzando a 24 horas luego del inicio de la perfusión de metotrexato)
Eliminación tardía de metotrexato retardada	Nivel de metotrexato sérico restante por sobre 0,2 micromolar a 72 horas, y más de 0,05 micromolar 96 horas luego de la administración	Continuo 15 mg PO IM o IV c 6 horas, hasta que nivel de metotrexato sea menos de 0,05 micromolar
Eliminación temprana de metotrexato retardada y/o Evidencia de lesión renal aguda	Nivel de metotrexato sérico de 50 micromolar o más a 24 horas, o 5 micromolar o más a 48 horas luego de la administración, <u>o</u> un incremento 100% o mayor en nivel de creatinina sérica a 24 horas luego de la administración de metotrexato (ej. un incremento desde 0,5 mg/dL a un nivel 1 mg/dL o más)	150 mg IV c 3 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea menos de 1 micromolar; luego 15 mg IV c 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menos de 0,05 micromolar

Pacientes que experimentan eliminación retardada de metotrexato temprana son probables de desarrollar una falla renal reversible. En adición, a la terapia apropiada con Leucovorina, estos pacientes requieren de hidratación continua y alcalinización urinaria, y monitoreo cercano de fluidos y estado de electrolitos, hasta que el nivel de metotrexato sérico haya caído por debajo de 0,05 micromolar y la falla renal se haya resuelto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

Algunos pacientes tendrán anomalías en la eliminación de metotrexato o la función renal después de la administración de metotrexato, que son significativas, pero menos severas que las anomalías descritas en la tabla anterior. Estas anomalías pueden estar o no asociadas con toxicidad clínica significativa. Si se observa toxicidad clínica significativa, el rescate con Leucovorina debe extenderse por 24 horas adicionales (total de 14 dosis por 84 horas) en cursos subsecuentes de terapia. La posibilidad de que el paciente esté tomando otros medicamentos que interactúen con metotrexato (ej. medicamentos que pueden interferir con la eliminación de metotrexato o que se unan a albúmina sérica) debe ser siempre reconsiderado cuando se observen anomalías o toxicidades clínicas.

Eliminación Alterada de Metotrexato o Sobredosis Accidental.

El rescate con Leucovorina debe comenzar tan pronto como sea posible luego de una sobredosis accidental y dentro de 24 horas de la administración de metotrexato cuando hay una excreción retardada. Leucovorina 10 mg/m² debe ser administrado IM o IV cada 6 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menor a 10⁻⁸ M. En presencia de toxicidad gastrointestinal, náusea o vómito, Leucovorina debe ser administrada parenteralmente. No administre Leucovorina intratecalmente.

La creatinina sérica y los niveles de metotrexato deben determinarse a intervalos de 24 horas. Si la creatinina sérica de 24 horas ha aumentado en 50% o si los niveles de metotrexato de 24 horas son mayores que 5 x 10⁻⁶M o los niveles de 48 horas son mayores que 9 x 10⁻⁷M, la dosis de leucovorina debe aumentarse a 100 mg/m² IV cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menos de 10⁻⁸ M.

Hidratación (3 L/d) y alcalinización urinaria con solución de bicarbonato de sodio deben emplearse concomitantemente. La dosis de bicarbonato debe ajustarse para mantener la orina pH 7,0 o mayor.

Anemia Megaloblástica debido a Deficiencia de Ácido Fólico.

Hasta 1 mg diario. No hay evidencia de que dosis mayores de 1 mg/día tengan mayor eficacia que las de 1 mg; adicionalmente, la pérdida de folato en la orina se vuelve aproximadamente logarítmica según la cantidad administrada excede 1 mg.

4.3 Contraindicaciones.

Leucovorina es una terapia inadecuada para anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B₁₂. Una remisión hematológica puede ocurrir mientras las manifestaciones neurológicas continúan progresando.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

En el tratamiento de sobredosis accidentales de antagonistas de ácido fólico, la Leucovorina endovenosa debe ser administrada tan pronto como sea posible. A medida que el intervalo entre la administración del anti-folato (ej. metotrexato) y el rescate con Leucovorina aumenta, la efectividad de Leucovorina en contrarrestar la toxicidad disminuye. En el tratamiento de sobredosis de antagonistas de ácido fólico administrado intratecalmente, no administre Leucovorina intratecalmente. Leucovorina puede ser dañina o fatal si se administra intratecalmente.

El monitoreo de las concentraciones séricas de metotrexato es esencial en la determinación de la dosis óptima y la duración del tratamiento con Leucovorina.

La excreción retardada de metotrexato puede ser causada por una acumulación de fluido en el tercer espacio (es decir, ascitis, efusión pleural), insuficiencia renal, o hidratación inadecuada. Bajo tales circunstancias, las dosis elevadas o administración prolongada de Leucovorina pueden indicarse. Dosis mayores que las recomendadas para uso oral pueden ser administradas intravenosamente.

Debido al contenido de calcio de la solución de Leucovorina, no deben inyectarse más de 160 mg de Leucovorina por minuto, intravenosamente (16 mL de una solución de 10 mg/mL por minuto).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

Leucovorina aumenta la toxicidad de 5-fluorouracilo. Cuando estas drogas son administradas concurrentemente en la terapia paliativa de cáncer colorrectal avanzado, la dosis de 5-fluorouracilo debe ser menor que la usualmente administrada. Aunque las toxicidades observadas en pacientes tratados con la combinación de Leucovorina más 5-fluorouracilo son cualitativamente similares a aquellas observadas en pacientes tratados con 5-fluorouracilo solo, las toxicidades gastrointestinales (particularmente estomatitis y diarrea) se observaba más comúnmente y pueden ser más severas y de duración prolongada en pacientes tratados con la combinación.

En el primer ensayo controlado de Mayo/NCCTG, la toxicidad, (primariamente gastrointestinal), resultó en 7% de pacientes requiriendo hospitalización cuando se trataban con 5-fluorouracilo solo o 5-fluorouracilo en combinación con 200 mg/m² de Leucovorina, y 20% cuando se trataron con 5-fluorouracilo combinado con 20 mg/m² de Leucovorina. En el segundo estudio de Mayo/NCCTG, la hospitalización relacionada a la toxicidad del tratamiento también pareció ocurrir más a menudo en pacientes tratado con las dosis bajas de la combinación de Leucovorina/5-fluorouracilo, que en pacientes tratado con la combinación de altas dosis 11% versus 3%. La terapia con Leucovorina y 5-fluorouracilo no debe iniciarse o continuarse en pacientes que tienen síntomas de toxicidad gastrointestinal o alguna severidad, hasta que los síntomas hayan sido completamente resueltos. Pacientes con diarrea debe ser monitoreado con cuidado particular hasta que la diarrea haya sido resuelta, ya que puede ocurrir un deterioro clínico rápido resultante en muerte. En un estudio adicional utilizando dosis mayores semanales de 5-fluorouracilo y Leucovorina, los pacientes añosos y/o debilitados se encontraron tener un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal severa.

Convulsiones y/o síncope se han reportado raramente en pacientes con cáncer recibiendo Leucovorina, usualmente en asociación con administración con fluoropirimidina, y más comúnmente en aquellos con metástasis de SNC u otros factores predisponentes, sin embargo, una relación causal no ha sido establecida.

El uso concomitante de Leucovorina con trimetropin-sulfametoxazol para el tratamiento agudo de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con infección por VIH fue asociado con frecuencias incrementadas de falla del tratamiento y morbilidad en un estudio placebo-controlado.

General.

La administración parenteral es preferible a la dosificación oral si hay una posibilidad de que el paciente pueda vomitar y no absorber la Leucovorina. Leucovorina no tiene efecto en toxicidades no hematológicas de metotrexato tales como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación de la droga o el metabolito en el riñón.

Debido a que Leucovorina aumenta la toxicidad de fluorouracilo, la terapia de combinación de Leucovorina/5-fluorouracilo para el cáncer colorrectal avanzado debe ser administrada bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia antimetabolito del cáncer. Se debe tomar particular cuidado en el tratamiento de pacientes ancianos o debilitados de cáncer colorrectal, ya que estos pacientes pueden estar en riesgo incrementado de toxicidad severa.

Pruebas de Laboratorio.

Pacientes tratados con terapia de combinación de Leucovorina/5-fluorouracilo deben tener un conteo sanguíneo completo con diferencial y plaquetas previo a cada tratamiento. Durante los dos primeros cursos un conteo sanguíneo con diferencial y plaquetas debe ser repetido semanalmente y después, una vez cada ciclo al tiempo de GB anticipado más bajo. Las pruebas de electrolitos y función hepática deben realizarse antes de cada tratamiento por los primeros tres ciclos, luego previo cada ciclo por medio. Las modificaciones de dosis de fluorouracilo deben ser establecidas como a continuación en la tabla 2, basado en los riesgos de toxicidad severa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

Tabla 2:

Diarrea y/o estomatitis	GB/mm ³ más bajo	Plaquetas/mm ³ más bajo	Dosis 5-FU
Moderada	1,000 – 1,900	25 – 75,000	Disminuir 20%
Severa	<1,000	<25,000	Disminuir 30%

Si no ocurre toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo puede aumentarse un 10%. El tratamiento debe ser diferido hasta que los GB sean 4,000/mm³ y las plaquetas 130,000/mm³. Si el conteo sanguíneo no alcanza estos niveles dentro de dos semanas, el tratamiento debe discontinuarse. Paciente deben seguirse con exámenes físicos previo a cada curso de tratamiento y se necesita examinación radiológica apropiada. El tratamiento debe discontinuarse cuando hay clara evidencia de progresión del tumor.

Embarazo y Lactancia.**Efectos teratogénicos: Categoría embarazo C**

Estudios adecuados en reproducción animal no se han conducido con Leucovorina. Es también desconocido si Leucovorina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o pueda afectar la capacidad de reproducción. Leucovorina sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es claramente necesario.

No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre Leucovorina a una madre amamantando.

Uso Geriátrico.

Estudios clínicos de Leucovorina no mostraron diferencias en la seguridad o efectividad entre sujetos de 65 años o menos. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en respuestas entre pacientes ancianos o jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores no puede ser descartada. Se sabe que esta droga es excretada en el riñón y el riesgo de reacciones de toxicidad puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Debido a que los pacientes ancianos son más probables de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorear la función renal.

4.5. Efectos Adversos

Sensibilización alérgica, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria, se han reportado después de la administración de Leucovorina oral y parenteral. No se han atribuido otras reacciones adversas al uso de Leucovorina per se.

La siguiente tabla no 1, resume eventos adversos significantes que ocurrieron en 316 pacientes con la combinación Leucovorina/5-fluorouracilo comparado contra 70 pacientes tratados con 5-fluorouracilo solo para carcinoma colorrectal avanzado. Estos datos se tomaron del estudio multicéntrico, prospectivo MAYO/NCCTG que evaluaron la eficacia y seguridad del régimen de combinación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

Tabla 3: Porcentaje de Pacientes Tratados con Leucovorina/Fluorouracilo para Carcinoma Colorrectal Avanzado reportando experiencias Adversas u Hospitalización por Toxicidad.

	(Alta LV*) /5-FU (N=155)		(Baja LV†) /5-FU (N=161)		5-FU Solo (N=70)	
	Cualquiera ‡ (%)	Grado 3+ § (%)	Cualquiera ‡ (%)	Grado 3+ § (%)	Cualquiera ‡ (%)	Grado 3+ § (%)
Leucopenia	69	14	83	23	93	48
Trombocitopenia	8	2	8	1	18	3
Infección	8	1	3	1	7	2
Nausea	74	10	80	9	60	6
Vómito	46	8	44	9	40	7
Diarrea	66	18	67	14	43	11
Estomatitis	75	27	84	29	59	16
Constipación	3	0	4	0	1	-
Letargo/malestar/ fatiga	13	3	12	2	6	3
Alopecia	42	5	43	6	37	7
Dermatitis	21	2	25	1	13	-
Anorexia	14	1	22	4	14	-
Hospitalización por toxicidad	5%		15%		7%	

*Alta LV = Leucovorina 200 mg/m²

†Baja LV = Leucovorina 20 mg/m²

‡Cualquiera = porcentaje de pacientes reportando toxicidad de cualquier severidad

§Grade 3+ = porcentaje de pacientes reportando toxicidad de Grado 3 o mayor

4.6. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El ácido fólico en grandes cantidades puede contrarrestar el efecto de fenobarbital y primidona, e incrementar la frecuencia de las convulsiones en pacientes pediátrico-susceptibles.

Preliminarmente, estudios animales y humanos, han mostrado que pequeñas cantidades de Leucovorina administrada sistémicamente entran en el LCR primariamente como 5-metiltrahidrofolato y, en humano, permanece 1 a 3 órdenes de magnitud más abajo que las concentraciones usuales de metotrexato después de una administración intratecal. Sin embargo, altas dosis de Leucovorina pueden reducir la eficacia de metotrexato administrado intratecalmente.

Leucovorina puede incrementar la toxicidad de 5-fluorouracilo.

4.7 Sobredosis.

Cantidades excesivas de Leucovorina pueden anular el efecto de la quimioterapia de los agentes antagonistas de ácido fólico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: V03AF03

Grupo farmacoterapéutico: Agentes desintoxicantes para el tratamiento antineoplásico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

5.2 Propiedades farmacocinéticas.**Mecanismo de acción.**

Leucovorina es una mezcla de diastereoisómeros del 5-formil derivado del ácido tetrahidrofolato (THF). El compuesto biológicamente activo de la mezcla es el (-)-*l*-isómero, conocido como factor Citrovorum o (-)-ácido folínico. Leucovorina no requiere reducción por la enzima dihidrofolato reductasa, con el fin de participar en reacciones utilizando folatos como una fuente de fracciones de "un carbón". *l*-Leucovorina (*l*-5-formiltetrahidrofolato) se metaboliza rápidamente (vía 5,10-meteniltetrahidrofolato luego 5,10-metilenetetrahidrofolato) a 1,5-metiltetrahidrofolato. 1,5-metiltetrahidrofolato puede a su vez ser metabolizado mediante otras vías de vuelta en 5,10-metilenetetrahidrofolato, el cual es convertido a 5-metiltetrahidrofolato mediante una reducción catalizada por enzimas irreversible usando cofactores FADH₂ y NADPH.

La administración de Leucovorina puede contrarrestar los efectos terapéuticos y tóxicos de antagonistas del ácido fólico, tales como metotrexato, el cual actúa mediante la inhibición del dihidrofolato reductasa. En contraste, Leucovorina puede intensificar los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas usadas en la terapia del cáncer, tales como 5-fluorouracilo. La administración concurrente de la enzima timidilato sintasa (una enzima importante en la reparación y replicación del ADN).

Leucovorina es rápidamente convertida en otro folato reducido, 5,10-metilenetetrahidrofolato, el cual actúa para estabilizar la unión de ácido fluorodeoxiridílico a la timidilato sintasa y, por lo tanto, intensificar la inhibición de esta enzima.

Farmacocinética.

Se estudió la farmacocinética después de la administración endovenosa e intramuscular de una dosis de 25 mg de Leucovorina en voluntarios varones. Luego de la administración endovenosa los folatos reducidos totales séricos (medidos mediante ensayo de *Lactobacillus casei*) alcanzaron un peak medio de 1259 ng/mL (rango 897 a 1625). El tiempo del peak principal fue de 10 minutos. Este aumento inicial en los folatos reducidos totales fue debido primariamente al compuesto original 5-formil-THF (medido mediante ensayo *Lactobacillus faecalis*) el cual aumentó a 1206 ng/mL a los 10 minutos. Una fuerte caída en el compuesto original, seguido y coincidente con la aparición del metabolito activo 5-metil-THF el cual se volvió la forma predominante de la droga circulante.

El peak principal de 5-metil-THF fue 258 ng/mL y ocurrió a 1,3 horas. La vida media terminal para los folatos reducidos totales fue de 6,2 horas. El área bajo las curvas de concentración versus tiempo (AUCs) para *l*-leucovorina, *d*-leucovorina y 5-metiltrahidrofolato fueron de 28,4 ± 3,5, 956 ± 97 y 129 ± 12 (mg/min/L ± S.E.). Cuando se usó una dosis mayor de *d*, *l*-leucovorina (200 mg/mL), se obtuvieron resultados similares. El isómero *d* persistió en el plasma a concentraciones que excedieron ampliamente a aquellas del isómero-*l*

Luego de la inyección intramuscular, el peak principal de folatos reducidos totales fue de 436 ng/mL (rango 240 a 725) y ocurrió a los 52 minutos. Similar a la administración IV, el aumento fuerte inicial se debió al compuesto original. El peak principal de 5-formil-THF fue de 360 ng/mL y ocurrió a los 28 minutos. El nivel del metabolito 5-metil-THF incrementó subsecuentemente en el tiempo hasta que a 1,5 horas representaba el 50% de los folatos totales circulantes. El peak principal de 5-metil-THF fue de 226 ng/mL a las 2,8 horas. La vida media terminal de los folatos reducidos totales fue de 6,2 horas. No hubo diferencia de significancia estadística entre la administración IM e IV en la AUC para los folatos reducidos totales, 5-formil-THF, o 5-metil-THF.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL****ESTUDIOS CLÍNICOS**

En un estudio clínico aleatorio conducido por la Clínica Mayo y el Grupo Norte Central de Tratamiento de Cáncer (Mayo/NCCTG), en pacientes con cáncer colorrectal metastásico avanzado, se compararon tres regímenes de tratamiento: Leucovorina (LV) 200 mg/m² y 5-fluorouracil (5-FU) 370 mg/m² versus LV 20 mg/m² y 5-FU 425 mg/m² versus 5-FU 500 mg/m². Todas las drogas fueron administradas por **perfusión** intravenosa lenta, diariamente por 5 días, repetido cada 28 a 35 días. Las tasas de respuesta fueron de 26% (p=0,04 versus 5-FU solo), 43% (p=0,001 versus 5-FU solo) y 10% para la dosis alta de Leucovorina, dosis baja de Leucovorina y 5-FU grupos solos respectivamente. El tiempo medio de supervivencia respectivo fue de 12,2 meses (p=0,037), 12 meses (p=0,050), y 7,7 meses. El régimen de dosis baja de LV dio una mejora estadísticamente significativa en la ganancia de peso de más de un 5%, alivio de los síntomas, y mejora del estado general. El régimen de dosis alta de LV dio una mejora estadísticamente significativa en el estado general y tendió hacia una mejora en la ganancia de peso y en alivio de los síntomas, pero esto no es estadísticamente significativo.

En un segundo estudio clínico aleatorio Mayo/NCCTG, el 5-FU solo fue remplazado por un régimen de metotrexato (MTX) secuencialmente administrado, 5-FU y LV.

Las tasas de respuesta con LV 200 mg/m² y 5-FU 370 mg/m² versus LV 20 mg/m² y 5-FU 425 mg/m² versus MTX secuencial y 5-FU y LV fueron respectivamente 31% (p<0,01), 42% (p<0,01), y 14%. Los tiempos de supervivencia media respectivo fueron de 12,7 meses (p<0,04), 12,7 meses (p<0,01), y 8,4 meses. Estadísticamente sin diferencias significantes en la ganancia de peso de más de 5% o una mejora en el estado general, se vieron entre los tratamientos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS.**6.1. Almacenamiento.**

Almacene a 2 – 8 °C. Protegido de la luz. No congelar.

6.2 Incompatibilidades.

Leucovorina no debe mezclarse en la misma **perfusión** que 5-fluorouracilo, debido a que puede llevar a la formación de un precipitado.

6.2 Precauciones especiales de conservación***Después de la primera abertura:***

Sólo para dosis única. Descarte cualquier solución no usada inmediatamente después del uso inicial.

Después de diluir:

Cuando se diluye de acuerdo a las instrucciones con cloruro de sodio 0,9% para inyección, o glucosa 5% para inyección, la estabilidad en uso química y física ha sido demostrada cuando se protege de la luz.

La estabilidad química y física en uso luego de la dilución con cloruro de sodio 0,9% o glucosa 5% para inyección, se demostró para hasta 24 horas, a temperatura ambiente (25°C) y 2°C – 8 °C, cuando se protege de la luz.

La estabilidad química y física en uso luego de la dilución a 0,2 mg/mL con cloruro de sodio 0,9% para inyección, se demostró para hasta 24 horas a 2 °C – 8°C, cuando se protege de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas a este son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores a 24 horas a 2 °C - 8°C, a menos que la dilución se haya llevado cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

REF. N° RF2183025/24

REG. ISP N° F-28226/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEUCOVORINA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg/50 mL

Manejo y Disposición.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado, previo a la administración, siempre que el contenedor y la solución lo permitan.