



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº - **13187**

BUENOS AIRES, **01 DIC 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003768-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos para el producto RONTAFOR / LEUCOVORINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO , INYECTABLE Y COMPRIMIDOS, LEUCOVORINA (COMO LEUCOVORINA CÁLCICA), INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg, SOLUCIÓN INYECTABLE 3 mg - 15 mg y COMPRIMIDOS ORALES por 15 mg, autorizado por el Certificado Nº 40.465.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 183 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

UP
J

1



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº = **13187**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízanse los proyectos de rótulos primarios Inyectable Liofilizado 50 mg fojas 126, 130 y 134, desglosándose foja 126 - Solución Inyectable 3 mg fojas 127, 131 y 135, desglosándose foja 127 - Solución Inyectable 15 mg fojas 128, 132 y 136, desglosándose foja 128 - Comprimidos orales 15 mg fojas 129, 133 y 137, desglosándose foja 129; rótulos secundarios Inyectable Liofilizado 50 mg fojas 138, 142 y 146, desglosándose foja 138 - Solución Inyectable 3 mg fojas 139, 143 y 147, desglosándose foja 139 - Solución Inyectable 15 mg fojas 140, 144 y 148, desglosándose foja 140 - Comprimidos orales 15 mg fojas 141, 145 y 149, desglosándose foja 141; proyecto de prospectos fojas 150 a 160, fojas 161 a 171, fojas 172 a 182; desglosándose fojas 150 a 160; para la Especialidad Medicinal denominada RONTAFOR / LEUCOVORINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO , INYECTABLE Y COMPRIMIDOS, LEUCOVORINA (COMO LEUCOVORINA CÁLCICA), INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg, SOLUCIÓN INYECTABLE 3 mg - 15 mg y COMPRIMIDOS ORALES por 15 mg, anulando los anteriores.

UP
d



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº = **13187**

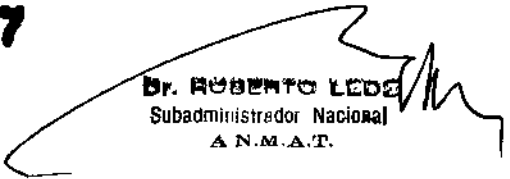
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.465 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003768-16-7

DISPOSICIÓN Nº = **13187**

mel


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

CP

GOBBI NOVAG S.A

01 DIC 2016



-13187

INYECTABLE LIOFILIZADO

<p>RONTAFOR LEUCOVORINA 50 mg Inyectable Liofilizado para uso IV/IM GOBBI NOVAG S.A.</p>	
Lote:	Vencimiento:

Proyecto de Rótulos

Miriam Patricia Juárez
Ap. 1000

MARTIN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A

GOBBI NOVAG S.A

-13187



SOLUCION INYECTABLE 3 mg

RONTAFOR
LEUCOVORINA 3 mg
Inyectable para uso IV/IM
GOBBI NOVAG S.A.

Lote: Vencimiento:

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

Proyecto de Rótulos
MARTIN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 / M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A

GOBBI NOVAG S.A

4318



SOLUCION INYECTABLE 15 mg

<p>RONTAFOR LEUCOVORINA 15 mg Inyectable para uso IV/IM GOBBI NOVAG S.A.</p>	
Lote:	Vencimiento:

Proyecto de Rótulos

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

MARTIN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

GOBBI NOVAG S.A

-13187



COMPRIMIDOS

RONTAFOR
LEUCOVORINA 15 mg
Comprimidos orales
GOBBI NOVAG S.A.

Lote:

Vencimiento:

Proyecto de Rótulos

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.R 18042
GOBBI NOVAG S.A.



RONTAFOR
LEUCOVORINA 50 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Cada frasco-ampolla contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	50 mg
Cloruro de sodio	40,0 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH 8,1

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto.

USO: Frasco ampolla de uso único para administración parenteral.

CONSERVACION: Conservar a Temperatura ambiente entre 15 y 25 °C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION: 1 frasco ampolla que contiene 50 mg de Leucovorina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud con certificado N° 40.465

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A. - Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

Proyecto de Rótulos

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A



RONTAFOR
LEUCOVORINA 3 mg
Solución Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Cada ampolla contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	3 mg
Alcohol benéflico	9 mg
Cloruro de sodio	5,6 mg
Hidróxido de sodio o ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 7,7
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto.

USO: Ampolla de uso único para administración parenteral.

CONSERVACION: Conservar a Temperatura ambiente entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION: 1 (6) ampolla(s) que contienen 3 mg de Leucovorina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud con certificado N° 40.465

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A. - Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

Miriam Patricia Juárez
 Apodada

Proyecto de Rótulos
 MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.N 18020 - M.F. 18042
 GOBBI NOVAG S.A

RONTAFOR**LEUCOVORINA 15 mg****Solución Inyectable****Industria Argentina****Venta Bajo Receta Archivada****FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:** Cada ampolla contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	15 mg
Alcohol bencílico	45 mg
Cloruro de sodio	28 mg
Hidróxido de sodio o ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 7,7
Agua para inyectables c.s.p.	5,0 ml

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto.**USO:** Ampolla de uso único para administración parenteral.**CONSERVACION:** Conservar a Temperatura ambiente entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz en su envase original.**PRESENTACION:** 1 (6) ampolla(s) que contienen 15 mg de Leucovorina.**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA
MÉDICA.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud con certificado N° 40.465

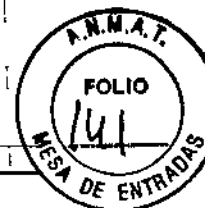
Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A. - Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

Lote:**Vencimiento:**

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Proyecto de Rótulos
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.F. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



RONTAFOR

LEUCOVORINA 15 mg

Comprimidos orales

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Cada comprimido de RONTAFOR contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	15 mg
Lactosa granulada	150 mg
Celulosa microcristalina	17,2 mg
Almidón pregelatinizado	6 mg
Glicolato de almidón sódico	8,60 mg
Estearato de magnesio	2 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto.

USO: Comprimidos orales.

CONSERVACION: Conservar a Temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION: 10 (15, 20, 30 y 40) comprimidos por estuche.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud con certificado N° 40.465

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A. - Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Proyecto de Rótulos
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.F 18042
GOBBI NOVAG S.A



PROYECTO DE PROSPECTO

**RONTAFOR
LEUCOVORINA**

Inyectable liofilizado y Solución Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla de RONTAFOR liofilizado, contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	50 mg
Cloruro de sodio	40,0 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH 8,1

Cada ampolla de RONTAFOR solución inyectable, contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	3 mg	15 mg
Alcohol bencílico	9 mg	45 mg
Cloruro de sodio	5,6 mg	28 mg
Hidróxido de sodio o ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 7,7	pH 7,7
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 ml	5,0 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Factor nutritivo. Facilita la síntesis de bases púricas y ácidos nucleicos.

INDICACIONES:

RONTAFOR está indicado para el tratamiento de rescate asociado al metotrexato en altas dosis en el tratamiento del osteosarcoma.

Además, está indicado para atenuar la toxicidad y contrarrestar los efectos de la eliminación disminuida del metotrexato y sobredosis accidentales de antagonistas del ácido fólico.

Esta indicado en el tratamiento de las anemias megaloblásticas debido a deficiencia del ácido

Fólico, cuando la terapia por vía oral no es factible.

Miriam Patricia Juárez
ApoDERada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

Esta indicado también, en combinación con el 5-fluorouracilo para prolongar la sobrevida en el tratamiento paliativo de pacientes con cancer colorrectal avanzado.

RONTAFOR no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma infusión, porque puede precipitar el principio activo.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Farmacodinamia:

La leucovorina es una forma reducida del ácido fólico, que es rápidamente convertido a otros derivados reducidos del ácido fólico (por ejemplo, tetrahidrofolato). Debido a que la leucovorina no requiere ser reducida por la dihidrofolato reductasa como ocurre con el ácido fólico, la leucovorina no es afectada por el bloqueo de esa enzima por antagonistas del ácido fólico (inhibidores de la dihidrofolato reductasa). Esto permite la síntesis de la purina y de la timidina, y por lo tanto, del ADN, ARN y de la síntesis proteica.

La leucovorina puede limitar la acción del metotrexato en las células normales por competición con el metotrexato en los procesos celulares de transporte.

Farmacocinética:

Cruza la barrera hematoencefálica en cantidades moderadas; la mayor concentración se produce en hígado.

La biotransformación es principalmente hepática y en la mucosa intestinal, a 5-metiltetrahidrofolato (activo). Luego de la aplicación intravenosa, el metabolismo es alrededor del 66 % y 72 % después de la administración intramuscular (metabolismo menos extensivo y más lento comparado con la administración oral).

La vida media es de aproximadamente 6,2 horas, para las vías intramuscular, intravenosa u oral. Los picos plasmáticos aparecen a $0,71 \pm 0,09$ horas para la inyección intramuscular.

La eliminación renal es de 80 a 90 % y 5 a 8 % en heces.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

- Tratamiento de rescate asociado al metotrexato en altas dosis: 15 mg cada 6 horas, hasta que la concentración hemática de metotrexato descienda por debajo de 5×10^{-8} M (0,05 mM).

Es probable que los pacientes que presentan eliminación disminuida de metotrexato desarrollen trastorno renal no oligúrico reversible, Además de la terapéutica apropiada con

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Director Técnico
M.N 15020 - M.F. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



leucovorina, estos pacientes requieren hidratación continua y alcalinización urinaria y un estrecho control del estado de fluidos y electrolitos hasta que el nivel de metotrexato sérico haya descendido a menos de 0,05 mM y se haya resuelto el trastorno renal.

Algunos pacientes presentan anomalías en la eliminación de metotrexato o en las funciones renales después de la administración de metotrexato, lo cual es significativo pero menos severo. Estas anomalías pueden o no estar asociadas con toxicidades clínicas significativas, Si se observan estas últimas, el rescate de leucovorina debe extenderse durante 24 horas adicionales (un total de 14 dosis durante 84 horas) en cursos subsecuentes de terapéutica.

Debe considerarse siempre la posibilidad que el paciente este tomando otra medicación que interactúa con metotrexato (por ejemplo, medicamentos que pueden interferir con la eliminación de metotrexato o unirse a la albumina sérica) cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidades clínicas.

- Eliminación disminuida de metotrexato o sobredosis accidental de antagonistas del ácido fólico: El tratamiento de rescate con leucovorina deberá comenzar lo antes posible después de una sobredosis accidental y dentro de las 24 horas de la administración de metotrexato cuando

hay eliminación disminuida.

RONTAFOR debe administrarse 15 mg (10 mg/m²) cada 6 horas hasta que el nivel de metotrexato sérico sea menor a 10⁻⁸ M. En el caso de presentarse toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, deberá administrarse leucovorina por vía parenteral.

La creatinina sérica y los niveles de metotrexato deben determinarse a intervalos de 24 horas. Si a las 24 horas la creatinina sérica incrementa un 50 % sobre la línea de base o si los niveles de metotrexato son superiores a 5 x 10⁻⁶ M o a las 48 horas los niveles superan 9 x 10⁻⁷ M, la dosis de leucovorina deberá aumentarse a 150 mg (100 mg/m²) vía I.V. cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menor a 10⁻⁸ M.

Debe emplearse en forma concomitante hidratación (3L/d) y alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio. La dosis de bicarbonato debe ajustarse para mantener el pH de la orina en 7,0 ó más elevado.

- La dosis de leucovorina recomendada para contrarrestar la toxicidad hematológica de los antagonistas de ácido fólico con menor afinidad para la dihidrofolato reductasa de

Miriam Patricia Juárez
Apoietada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A

mamíferos que el metotrexato (Por ejemplo trimetoprima, pirimetamina) es sustancialmente menor y algunos investigadores han recomendado 5 a 15 mg de leucovorina por día.

- Tratamiento modulador asociado al 5-Fluorouracilo: entre 20 mg/m² y 200 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa.

RONTAFOR Inyectable liofilizado 50 mg debe disolverse con agua para inyección y la utilización debe ser inmediata.

CONTRAINDICACIONES:

La leucovorina resulta inadecuada para el tratamiento de la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias por carencia de vitamina B12, Se puede presentar la remisión hematológica aun cuando progresan las manifestaciones neurológicas.

ADVERTENCIAS:

La leucovorina debe administrarse tan pronto como sea posible en los casos de sobredosis accidental de los antagonistas del ácido fólico.

No conviene utilizar RONTAFOR en anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas por carencia de vitamina B12.

PRECAUCIONES:

No debe administrarse leucovorina simultáneamente con un antagonista del ácido fólico (salvo en las indicaciones mencionadas) ya que esto puede anular o disminuir el efecto terapéutico del antagonista.

Generales:

La administración parenteral de leucovorina debe preferirse a la oral en los casos en que los pacientes sufran vómitos o la no absorción de la leucovorina.

La leucovorina no tiene efectos en otras toxicidades del metotrexato, tal como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación renal de la droga o sus metabolitos.

Embarazo:

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A

Efecto teratogénico. No se han realizado estudios sobre la reproducción animal con leucovorina. Se desconoce si la leucovorina puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas, y si afecta la capacidad reproductiva. Se deberá administrar leucovorina a embarazadas solo en casos estrictamente necesarios.

Lactancia:

Se desconoce si la leucovorina se excreta por la leche materna. Debido a que muchas drogas se eliminan por la leche materna, se deberá administrar cuidadosamente a pacientes que amamanten.

Uso pediátrico:

Ver Interacción con otras drogas.

Interacción con otras drogas:

El ácido fólico en altas dosis puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, fenitoína y primidona, e incrementar la frecuencia de las convulsiones en niños susceptibles.

REACCIONES ADVERSAS:

Ocasionalmente la administración de RONTAFOR puede provocar febrícula, hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La dosificación excesiva de leucovorina puede anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de tóxicos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A



profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate. Hemodiálisis, antídotos específicos si existen. Si estuviere indicado vómito provocado, lavado gástrico, Carbón activado, purgante salino (45 a 60 min, luego del CA).

PRESENTACIÓN:

RONTAFOR liofilizado 50 mg: Envase con 1 frasco ampolla liofilizado de 50 mg.

RONTAFOR solución inyectable 3 y 15 mg: Envase con 1 o 6 ampollas que contienen 3 mg o 15 mg de Leucovorina.

CONSERVACIÓN:

RONTAFOR liofilizado 50 mg: Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25 °C y al abrigo de la luz, en el envase original.

RONTAFOR solución inyectable 3 y 15 mg: Conservar a Temperatura ambiente entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA
MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado N° 40.465.

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A., Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires. Argentina

Última revisión: Marzo 2016

Proyecto de Prospección

Miriam Patricia Juárez
Asesorada

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.B 18042
GOBBI NOVAG S.A



PROYECTO DE PROSPECTO

**RONTAFOR
LEUCOVORINA
Comprimidos orales**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de RONTAFOR contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	15 mg
Lactosa granulada	150 mg
Celulosa microcristalina	17,2 mg
Almidón pregelatinizado	6 mg
Glicolato de almidón sódico	8,60 mg
Estearato de magnesio	2 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Factor nutritivo. Facilita la síntesis de bases púricas y ácidos nucleicos.

INDICACIONES:

RONTAFOR está indicado para el tratamiento de rescate asociado al metotrexato en altas dosis en el tratamiento del osteosarcoma.

Además, está indicado para atenuar la toxicidad y contrarrestar los efectos de la eliminación disminuida del metotrexato y sobredosis accidentales de antagonistas del ácido fólico.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Farmacodinamia:

La leucovorina es una forma reducida del ácido fólico, que es rápidamente convertido a otros derivados reducidos del ácido fólico (por ejemplo, tetrahidrofolato). Debido a que la leucovorina no requiere ser reducida por la dihidrofolato reductasa como ocurre con el ácido fólico, la leucovorina no es afectada por el bloqueo de esa enzima por antagonistas del

Proyecto de Prospecto

Miriam Patricia Juárez
Apo. 1000

MARTÍN-CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



ácido fólico (inhibidores de la dihidrofolato reductasa). Esto permite la síntesis de la purina y de la timidina, y por lo tanto, del ADN, ARN y de la síntesis proteica.

La leucovorina puede limitar la acción del metotrexato en las células normales por competición con el metotrexato en los procesos celulares de transporte.

Farmacocinética:

La leucovorina es rápidamente absorbida después de la administración oral; la biodisponibilidad es aproximadamente del 97% para una dosis de 25 mg, 75 % para la dosis de 50 mg y 37 % para la dosis de 100 mg.

Cruza la barrera hematoencefálica en cantidades moderadas; la mayor concentración se produce en hígado.

La biotransformación es principalmente hepática y en la mucosa intestinal, a 5-metiltetrahidrofolato (activo). Después de la administración oral, la leucovorina se metaboliza (más del 90%) rápidamente (dentro de los 30 minutos). La vida media es de aproximadamente 6,2 horas.

Los picos plasmáticos aparecen a $1,72 \pm 0,8$ horas.

La eliminación renal es de 80 a 90 % y 5 a 8 % en heces.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dado que la absorción de leucovorina es saturable, no se recomienda la administración de dosis orales superiores a 25 mg.

- Tratamiento de rescate asociado al metotrexato en altas dosis, eliminación disminuida de metotrexato o sobredosis accidental de antagonistas del ácido fólico: 15 mg cada 6 horas por vía oral, en 10 dosis, comenzando 24 hs luego del comienzo de la infusión de metotrexato.

Deben determinarse los niveles séricos de creatinina y de metotrexato, al menos una vez al día.

La administración de leucovorina, la hidratación y la alcalinización de la orina ($\text{pH} \geq 7,0$) deberían continuar hasta que el nivel de metotrexato descienda por debajo de 5×10^{-8} M (0,05 mM).

Es probable que los pacientes que presentan eliminación disminuida de metotrexato desarrollen trastorno renal no oligúrico reversible, Además de la terapéutica apropiada con

Proyecto de Prospecto

Miriam Patricia Juárez
Apoiedada

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A

d

leucovorina, estos pacientes requieren hidratación continua y alcalinización urinaria y un estrecho control del estado de fluidos y electrolitos hasta que el nivel de metotrexato sérico haya descendido a menos de 0,05 mM Y se haya resuelto el trastorno renal.

Algunos pacientes presentan anomalías en la eliminación de metotrexato o en las funciones renales después de la administración de metotrexato, lo cual es significativo pero menos severo.

Estas anomalías pueden o no estar asociadas con toxicidades clínicas significativas, Si se observan estas últimas, el rescate de leucovorina debe extenderse durante 24 horas adicionales (un total de 14 dosis durante 84 horas) en cursos subsecuentes de terapéutica.

Debe considerarse siempre la posibilidad que el paciente este tomando otra medicación que interactúa con metotrexato (por ejemplo, medicamentos que pueden interferir con la eliminación de metotrexato o unirse a la albumina sérica) cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidades clínicas.

CONTRAINDICACIONES:

La leucovorina resulta inadecuada para el tratamiento de la anemia perniciosa y otras anemias

megaloblásticas secundarias por carencia de vitamina B12, Se puede presentar la remisión hematológica aun cuando progresan las manifestaciones neurológicas.

ADVERTENCIAS:

La leucovorina debe administrarse tan pronto como sea posible en los casos de sobredosis accidental de los antagonistas del ácido fólico.

No conviene utilizar RONTAFOR en anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas por carencia de vitamina B12.

PRECAUCIONES:

No debe administrarse leucovorina simultáneamente con un antagonista del ácido fólico (salvo en las indicaciones mencionadas) ya que esto puede anular o disminuir el efecto terapéutico del antagonista.

Generales:

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Proyecto de Prospecto

MARTÍN GESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - MIP 18042
GOBBI NOVAG S.A.



La administración parenteral de leucovorina debe preferirse a la oral en los casos en que los pacientes sufran vómitos o la no absorción de la leucovorina.

La leucovorina no tiene efectos en otras toxicidades del metotrexato, tal como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación renal de la droga o sus metabolitos.

Embarazo:

Efecto teratogénico; No se han realizado estudios sobre la reproducción animal con leucovorina. Se desconoce si la leucovorina puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas, y si afecta la capacidad reproductiva. Se deberá administrar leucovorina a embarazadas solo en casos estrictamente necesarios.

Lactancia:

Se desconoce si la leucovorina se excreta por la leche materna. Debido a que muchas drogas se eliminan por la leche materna, se deberá administrar cuidadosamente a pacientes que amamanten.

Uso pediátrico:

Ver Interacción con otras drogas.

Interacción con otras drogas:

El ácido fólico en altas dosis puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, fenitoína y primidona, e incrementar la frecuencia de las convulsiones en niños susceptibles.

REACCIONES ADVERSAS:

Ocasionalmente la administración de RONTAFOR puede provocar febrícula, hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La dosificación excesiva de leucovorina puede anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Miriam Patricia Juárez
A. Poderada

Proyecto de Prospecto

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de tóxicos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate. Hemodiálisis, antidotos específicos si existen. Si estuviere indicado vómito provocado, lavado gástrico, Carbón activado, purgante salino (45 a 60 min, luego del CA).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 40 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Conservar a Temperatura ambiente entre 15 y 25 °C. Protegido de la luz en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA
MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 40.465.

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico

Gobbi Novag S.A., Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires. Argentina

Última revisión: Marzo 2016

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Proyecto de Prospecto
MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N 15020 - M.P 18042
GOBBI NOVAG S.A