



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

DISPOSICIÓN Nº 1 6 3 2

BUENOS AIRES, 02 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017206-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

17



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

DISPOSICIÓN Nº 1 6 3 2

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5. Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

78



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

DISPOSICIÓN Nº 1 6 3 2

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LEUCOVORINA MR PHARMA y nombre/s genérico/s LEUCOVORINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN Nº **1 6 3 2**

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017206-09-5

DISPOSICIÓN Nº:

**1 6 3 2**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1632

Nombre comercial: LEUCOVORINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: LEUCOVORINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS Nº 5105, EL TRIANGULO. MALVINAS  
ARGENTINAS PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

5 - Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: LEUCOVORINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: V03AF03.

Indicación/es autorizada/s: LA LEUCOVORINA CALCICA ESTA INDICADA EN  
OSTEOSARCOMAS COMO RESCATE DESPUES DE LA TERAPIA CON ALTAS DOSIS  
DE METOTREXATO. ESTA INDICADA TAMBIEN PARA DISMINUIR LA TOXICIDAD Y  
CONTRARRESTAR LOS EFECTOS TOXICOS POR LA ELIMINACION DEL  
METOTREXATO Y EN LAS SOBREDOSIS INADVERTIDAS DE LOS ANTAGONISTAS  
DEL ACIDO FOLICO.LA LEUCOVORINA CALCICA TAMBIEN SE HALLA INDICADA

8 M



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

1632

EN COMBINACION CON 5-FLUOROURACILO PARA PROLONGAR LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES EN EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER COLORRECTAL AVANZADO.

Concentración/es: 54.25 MG de LEUCOVORINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEUCOVORINA CALCICA 54.25 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 40 MG, HIDROXIDO DE SODIO, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=8,1.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

1632

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1632

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017206-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1632**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEUCOVORINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: LEUCOVORINA

Industria: ARGENTINA.

5. Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS Nº 5105, EL TRIANGULO. MALVINAS ARGENTINAS PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: LEUCOVORINA MR PHARMA.

1. Clasificación ATC: V03AF03.



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

Indicación/es autorizada/s: LA LEUCOVORINA CALCICA ESTA INDICADA EN OSTEOSARCOMAS COMO RESCATE DESPUES DE LA TERAPIA CON ALTAS DOSIS DE METOTREXATO. ESTA INDICADA TAMBIEN PARA DISMINUIR LA TOXICIDAD Y CONTRARRESTAR LOS EFECTOS TOXICOS POR LA ELIMINACION DEL METOTREXATO Y EN LAS SOBREDOSIS INADVERTIDAS DE LOS ANTAGONISTAS DEL ACIDO FOLICO.LA LEUCOVORINA CALCICA TAMBIEN SE HALLA INDICADA EN COMBINACION CON 5-FLUOROURACILO PARA PROLONGAR LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES EN EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER COLORRECTAL AVANZADO.

Concentración/es: 54.25 MG de LEUCOVORINA CALCICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEUCOVORINA CALCICA 54.25 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 40 MG, HIDROXIDO DE SODIO, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH=8,1.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO



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

EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

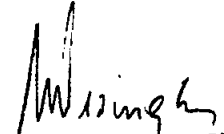
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **56126**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**1632**

  
DR. OTTO A. ORSINGHER  
DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



1632

**PROYECTO DE PROSPECTO****LEUCOVORINA MR PHARMA**

**LEUCOVORINA 50 mg**  
**Polvo Liofilizado Inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada frasco-ampolla de Leucovorina 50 mg contiene:

Leucovorina cálcica (equivalente a 50 mg de Leucovorina base)	54,25 mg
Cloruro de sodio	40,00 mg

Hidróxido de sodio y/o Acido Clorhídrico c.s.p. pH 8,1.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** agente detoxificante durante el tratamiento antineoplásico.

Código ATC: V03AF03

**INDICACIONES:****Leucovorina – 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.

La leucovorina cálcica también se halla indicada en combinación con 5-fluorouracilo para prolongar la sobrevida de pacientes en el tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado.

  
MR. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
M.N. 12339 - M.P. 14.787

  
M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

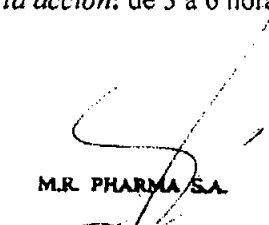
## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

**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.

### Farmacocinética:

- *Distribución:* atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidad moderada; muy concentrada en el hígado.
- *Metabolismo:* hepático e intestinal, principalmente se transforma a 5-metiltetrahidrofolato (activo) la cual se convierte en la forma predominante de la droga circulante. 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).
- *Vida Media:* tiempo de desaparición medio del folato reducido en suero: 6,2 horas.
- *Comienzo de la acción:* menos de 5 minutos.
- *Duración de la acción:* de 3 a 6 horas.



M.R. PHARMA S.A.  
Marcos A. Di Gregorio  
Director Técnico  
M.N. 12608 - M.P. 14.791



M. R. PHARMA S.A.  
Sebastian Martinez Rios  
Presidente

- *Excreción:* Renal: 80 a 90%.

Fecal: 5 a 8%.

## POSOLOGIA

### Cáncer colon-rectal avanzado:

Cualquiera de los siguientes regimenes es recomendado:

- 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa lenta (por lo menos durante 3 minutos), seguido por una dosis 370 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo, administrado por inyección intravenosa.
- 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa, seguido por una dosis 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo, administrado por inyección intravenosa.

*La leucovorina y el 5-fluorouracilo deben ser administrados en forma separada para evitar la formación de precipitado.*

El tratamiento es repetido diariamente durante cinco días. El curso de cinco días de tratamiento puede ser repetido a la cuarta semana (28 días) por 2 cursos y luego a intervalos de 4 a 5 semanas, determinado por la toxicidad y/o tolerancia de los cursos previos.

En el ciclo subsecuente, la dosis de 5-fluorouracilo debería ser ajustada basándose en la tolerancia del paciente al ciclo anterior. La dosis diaria de 5-fluorouracilo, debe reducirse un 20 % en aquellos pacientes que mostraron toxicidad hematológica o gastrointestinal moderada y un 30 % en los pacientes que experimentaron toxicidad severa. Para aquellos pacientes que no mostraron toxicidad, la dosis siguiente de 5-fluorouracilo puede incrementarse un 10 %. Las dosis de Leucovorina no son ajustadas por toxicidad.

**Rescate de leucovorina luego de altas dosis de Metotrexato:**

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
M.N. 12339 M.P. 14/787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Flich  
Presidente



1632



Las dosis de Leucovorina para el rescate está basado en las dosis de Metotrexato de 12 a 15 g/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante de 4 horas. El rescate se realiza utilizando una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>) de leucovorina administrada cada 6 horas, con un total de 10 dosis. Comienza 24 horas después del inicio de la infusión de metotrexato. En presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, leucovorina debería ser administrada parentalmente. No administrar por vía intratecal.

Los niveles de creatinina sérica y metotrexato deben ser determinados por lo menos una vez al día. La administración de Leucovorina, la hidratación y alcalinización de la orina (pH 7,0 o mayor), deben continuarse hasta que los niveles de metotrexato sean inferiores a 0,05 micromolar.

La dosis de leucovorina debería ajustarse o extenderse de acuerdo a la siguiente guía.

Situación clínica	Resultados de laboratorio	Dosis de Leucovorina y duración
Eliminación normal de metotrexato	Niveles séricos de metotrexato de aproximadamente 10 micromolar después de 24 horas de administración, 1 micromolar a las 48 horas y menor a 0,2 micromolar a las 72 horas.	15 mg PO, IM ó IV cada 6 horas durante 60 horas (10 dosis comenzando 24 horas posterior a la administración de metotrexato)
Eliminación tardía de Metotrexato	Los niveles séricos de metotrexato permanecen superiores a 0,2 micromolar a las 72 horas, y más de 0,05 micromolar a las 96 horas posteriores a la administración.	Continúa 15 mg PO, IM ó IV cada 6 horas hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 micromolar.
Eliminación temprana de metotrexato y/o	Los niveles séricos de metotrexato de mayores o igual a 50 micromolar a las 24	150 mg IV cada 3 horas hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 1 micromolar,

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel El Oregano  
Director Técnico  
C.N. 12339 - R.C. 14.777

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

evidencia de daño renal agudo	horas, ó más de 5 micromolar luego de 48 horas ó un aumento mayor o igual al 100 % en la creatinina sérica a las 24 horas de la administración de metotrexato (por ejemplo un aumento de 0,5 mg/dl a 1 mg/dl ó más)	luego 15 mg IV cada 3 horas hasta que los niveles de metotrexato sean menores a 0,05 micromolar.
-------------------------------	---	--

Los pacientes que experimentaron una eliminación temprana de metotrexato, son más propensos a desarrollar una falla renal reversible. Estos pacientes, requieren también una continua hidratación y alcalinización de la orina y un monitoreo estricto del estado de los electrolitos y fluidos, hasta que los niveles de metotrexato desciendan a 0,05 micromolar o menos y la falla renal se revierta.

Algunos pacientes presentan anomalías en la eliminación de metotrexato o función renal, las cuales son significativas pero menos severas que las descritas en la tabla anterior. Estas anomalías pueden estar asociadas a toxicidad clínica significativa. Si esta toxicidad significativa es observada, el rescate con leucovorina debe ser extendido por 24 horas más (total de 14 dosis en 84 horas) en los subsecuentes cursos de terapia. La posibilidad de que el paciente este tomando otra medicación que interaccione con el metotrexato, debería evaluarse cuando se observan signos de toxicidad clínica o de laboratorio.

#### Eliminación de metotrexato deteriorada o sobredosis inadvertida:

Debe administrarse 10 mg/m<sup>2</sup> IM, IV ó PO cada 6 horas hasta que la concentración sérica de metotrexato sea menor a 10<sup>-8</sup> M. En presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, leucovorina debería ser administrada parentalmente. No administrar por vía intratecal.

Los niveles de creatinina y metotrexato deben determinarse a intervalos de 24 horas. Si el nivel de creatinina sérica, determinado a las 24 horas, aumenta un 50 % con respecto a la línea de base o si el nivel es mayor a 5 x 10<sup>-8</sup> M ó si el nivel es mayor a 9 x 10<sup>-7</sup> M a

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel M. Gregorio  
Director Técnico  
C.N. 1235 - M.P. 14.117

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

las 48 horas, la dosis de leucovorina debe incrementarse a  $100 \text{ mg/m}^2$  IV cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea menor a  $10^{-8} \text{ M}$ .

La hidratación (3 l/d) y alcalinización urinaria con solución de bicarbonato de sodio, deben realizarse concomitantemente. El bicarbonato puede ser ajustado para mantener el pH de la orina en 7,0 ó más.

#### FORMA DE ADMINISTRACION

**Preparación de las formas de dosificación inyectable:** Leucovorina 50 mg, polvo liofilizado estéril, se reconstituye para uso parenteral, mediante el agregado de 5 ml de agua bacteriostática para inyección (preservada con alcohol bencílico), al frasco-ampolla de 50 mg, obteniéndose así una concentración de 10 mg por ml.

Si se van a utilizar dosis mayores a  $10 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, se deberá usar solamente agua estéril para inyección para la reconstitución, y la solución resultante debe usarse inmediatamente.

**Precauciones:** 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 tóxico fatal, consistentes en acidosis metabólica, depresión del SNC, problemas respiratorios, falla renal, hipotensión y probablemente convulsiones y hemorragias intracraneales.

**Estabilidad:** las soluciones reconstituidas con agua bacteriostática para inyección (preservadas con alcohol bencílico) deberán ser usadas dentro de los 7 días. Las soluciones de leucovorina cálcica para administración IV en solución de dextrosa al 5 %, solución de dextrosa al 5 % en solución de cloruro de sodio al 0,9%, en solución de Ringer lactato o en solución de Ringer, mantienen aproximadamente el 90% de su potencia cuando se utilizan dentro de las 24 horas. Si el producto es reconstituido con agua estéril para inyección, se debe usar inmediatamente y descartar la solución no utilizada.



M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
H. 1237 - M. 14.187



M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios  
Presidente

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Leucovorina.

## ADVERTENCIAS

En el tratamiento de sobredosis de antagonistas del ácido fólico, la Leucovorina intravenosa debería ser administrada tan pronto como sea posible. A medida que el tiempo entre la administración de antifolato (ej, metotrexato) y el rescate con leucovorina aumenta, la efectividad de la misma para contrarrestar la toxicidad decrece.

En el tratamiento de sobredosis accidentales de antagonistas del ácido fólico administrados intratecalmente, no administrar Leucovorina intratecalmente.

**Leucovorina puede ser perjudicial o fatal si se administra en forma intratecal.**

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

La demora en la eliminación de metotrexato puede ser causada por la acumulación de líquido (por ejemplo, ascitis, derrame pleural), insuficiencia renal, o inadecuada hidratación. Ante tales circunstancias, se puede indicar dosis mayores de leucovorina o prolongación en la administración.

Ciertos diluyentes utilizados para reconstituir el liofilizado de Leucovorina, pueden contener **alcohol bencílico**. Cuando las dosis son mayores a 10 mg/m<sup>2</sup>, el liofilizado debe ser reconstituido con agua para inyectables y aplicar inmediatamente.

Debido al contenido de calcio de la solución de leucovorina, no más de 160 mg de leucorina deberían ser administrado por vía intravenosa por minuto. (16 ml de una solución 10 mg/ml ó 8 ml de una solución de 20 mg/ml por minuto)

La Leucovorina incrementa la toxicidad de 5-Fluorouracilo. Cuando estas drogas son administradas concomitantemente, se debe disminuir la dosis de 5-Fluorouracilo. (Ver Posología). Aunque la toxicidad observada en pacientes tratados con leucovorina y 5-

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio  
Gerente General  
M.R. PHARMA S.A. - R.F. 14.717

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

fluorouracilo es cualitativamente similar a aquellos observada en pacientes tratados solamente con 5-fluorouracilo, la toxicidad gastrointestinal (particularmente estomatitis y diarrea) son observadas más comunmente y pueden ser más severas y de mayor duración en aquellos pacientes que reciben la combinación.

Convulsiones y síncope fueron reportados raramente en pacientes oncológicos que recibían leucovorina, usualmente administrada en asociación de fluoropirimidinas, y más comúnmente en aquellos con metástasis en el Sistema Nervioso Central u otro factor predominante. De todos modos, la relación causal no ha sido aún establecida.

El uso concomitante de leucovorina con trimetoprima-sulfametoxazol para el tratamiento de *Pneumocystis carinii* en pacientes con infección HIV, fue asociado con aumento en las tasas de mortalidad y morbilidad en estudios controlado contra placebo.

#### PRECAUCIONES

**Generales:** la administración parenteral es preferible a la administración oral si hay alguna posibilidad de que el paciente puede presentar vómitos y no absorba la leucovorina.

Leucovorina no tiene efecto sobre la toxicidad no-hematológica del metotrexato, tales como nefrotoxicidad, resultado de la precipitación de la droga y/o metabolito en el riñón.

Dado que la leucovorina favorece la toxicidad de 5-fluorouracilo, la combinación leucovorina / 5-fluorouracilo para la terapia de cáncer colón rectal avanzado, debería ser administrado bajo estricta supervisión de médicos especializados en la terapia oncológica con antimetabolitos. Se debe tener particular cuidado en pacientes ancianos o pacientes con cáncer colón rectal debilitados, ya que pueden presentar mayor riesgos de toxicidad severa.



M.R. PHARMA S.A.

Marcos Arce, El Oregorio  
Director Técnico  
M.N. 12139 / M.P. 14.717



M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

**Pruebas de laboratorios**

Los pacientes tratados con la combinación leucovorina / 5-fluorouracilo, se les deberá realizar un recuento completo sanguíneo con diferencial y recuento de plaquetas. Durante los primeros dos cursos un recuento completo sanguíneo con diferencial y recuento de plaquetas deben ser repetidos semanalmente y posteriormente una vez en cada ciclo en el momento del nadir esperado de la serie blanca (WBC)

Las pruebas de función hepática y electrolitos deberían ser realizados antes de cada tratamiento en los primeros tres ciclo y posteriormente, antes de cada ciclo.

La dosis de 5-fluorouracilo debe ajustarse de acuerdo al siguiente cuadro, en base a la toxicidad:

<b>Diarrea y/o estomatitis</b>	<b>WBC /mm<sup>3</sup> Nadir</b>	<b>Plaquetas /mm<sup>3</sup> Nadir</b>	<b>Dosis de 5-fluorouracilo</b>
Moderada	1.000 – 1.900	25 – 75.000	Disminución 20%
Severa	< 1.000	< 25.000	Disminución 30%

Si no hay toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo puede incrementarse hasta 10 %. El tratamiento puede ser diferido hasta que el recuento de la serie blanca (WBC) sea 4.000 /mm<sup>3</sup> y plaquetas 130.000 /mm<sup>3</sup>. Si los recuentos no alcanzan estos niveles en dos semanas, el tratamiento debe ser discontinuado.

Los pacientes deben realizarse un examen físico antes de cada tratamiento y apropiada examinación radiológica, si es necesario. El tratamiento debe ser discontinuado ante clara evidencia de progresión del tumor.

**Interacción con drogas y/o problemas relacionados:**

-Grandes cantidades de ácido fólico pueden interaccionar con el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína y primidona, y aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes pediátricos.

-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

**M.R. PHARMA S.A.**Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Médico  
M.N. 12335 / M.P. 14.797**M. R. PHARMA S.A.**Sebastian Martinez Rios  
Presidente

### Embarazo / Reproducción: CATEGORÍA EMBARAZO C

No se han realizado estudios adecuados en animales con leucovorina. Tampoco es conocido si la leucovorina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si pueden afectar la capacidad reproductiva.

Sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

**Lactancia:** no se sabe si la leucovorina cálcica se excreta en la leche materna. Como muchas drogas son excretadas en la leche materna, se debe administrar con precaución a mujeres en período de lactancia.

**Pediátricos:** en niños susceptibles, la leucovorina cálcica puede incrementar la frecuencia de convulsiones neutralizando los efectos anticonvulsivos de los barbitúricos y anticonvulsivantes.

### REACCIONES ADVERSAS

Sensibilización alérgica, incluida reacciones anafilactoides y urticaria fueron reportadas luego de la administración oral e intravenosa de leucovorina. No fueron atribuidas otras reacciones adversas al uso de Leucovorina per se.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas significativas que ocurrieron en 316 pacientes tratados con la combinación de Leucovorina/5-fluorouracilo comparados contra 70 pacientes tratados solamente con 5-fluorouracilo en cáncer avanzado colón rectal. Estos datos fueron tomados de un estudio de Mayo/NCCTG prospectivo multicéntrico en donde se evaluó la eficacia y seguridad del régimen combinado.

	(Alta LV)/5-FU (n=155)		(Baja LV)/5-FU (n=161)		5 FU (n=70)	
	%	Grado+3 %	%	Grado+3 %	%	Grado+3 %
Leucopenia	69	14	83	23	93	48
Trombocitopenia	8	2	8	1	18	3
Infección	8	1	3	1	7	2
Náusea	74	10	80	9	60	6
Vómitos	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	0

M.R. PHARMA S.A.

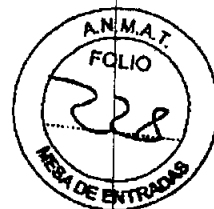
Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
M.R. 24999 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Pios  
Presidente



1632



Letargia, malestar, fatiga	13	3	12	2	6	3
Alopecia	42	5	43	6	37	7
Dermatitis	21	2	25	1	13	0
Anorexia	14	1	22	4	14	0
Hospitalización por toxicidad	5		15		7	

Alta LV = dosis de leucovorina 200 mg/m<sup>2</sup>

Baja LV = dosis de leucovorina 20 mg/m<sup>2</sup>

Grado +3 = pacientes que reportaron toxicidad de grado 3 o mayor.

### SOBREDOSIS

Cantidades excesivas de Leucovorina puede neutralizar los efectos quimioterapéuticos de los antagonistas del ácido fólico.

### INFORMACION PARA EL PACIENTE

La leucovorina se usa como antídoto de los efectos indeseables del metotrexato (un medicamento para el cáncer) administrado en altas dosis. La leucovorina actúa en el cuerpo humano, de la misma manera que el ácido fólico, el cual puede estar disminuido en estos pacientes.

La leucovorina también es usada junto con el fluorouracilo (un medicamento para el cáncer) para tratar el cáncer de colon (intestino grueso).

La leucovorina deberá ser prescrita y administrada sólo bajo la supervisión de su médico.

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 debe 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 usted es alérgico a algunas otras sustancias, tales como comidas, sulfitos u otros conservantes o 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.

MR PHARMA S.A.

Marcos Agel Di Gregorio  
Director Técnico  
M.N. 42324, M.P. 14.797

MR PHARMA S.A.

Abastian Martinez Rios  
Presidente

**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.

**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. Dígame a su médico si está tomando algún otro medicamento prescripto o no.

Antes de comenzar a usar cualquier nuevo medicamento (prescripto o no) o si desarrolla algún otro problema médico mientras está usando este medicamento, consulte con su médico.

*Uso correcto de Leucovorina 50 mg (inyectable liofilizado).*

Es muy importante que usted reciba leucovorina exactamente como se indica, especialmente cuando se usa para neutralizar los efectos indeseables de medicamentos para el cáncer. No deje de recibir las dosis correspondientes de Leucovorina 50 mg sin consultar con su médico. Es muy importante que reciba exactamente la cantidad debida.

MR. PHARMA S.A.

Miguel Ángel D. Oregón  
Director General  
M.N. 12317 M.P. 14.177

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente

**Dosis:** La dosis de leucovorina será diferente en los distintos pacientes. Siga las indicaciones de su médico o del prospecto. La siguiente información incluye solo 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 inyecciones que Ud. recibe dependen de la potencia del medicamento. También, el tiempo permitido entre las dosis y la duración del tratamiento, dependen del problema médico por el cual usted está recibiendo la leucovorina.

**-Para usar como antídoto del metotrexato:**

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

**-Para usar como antídoto de otros medicamentos:**

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

**-Para cáncer de colon:**

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.

**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 50 mg (inyectable liofilizado).**

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.

M.R. PHARMA S.A.

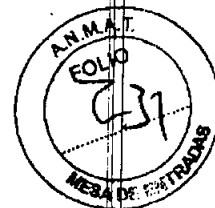
Marcos Ariel Di Gregorio  
Gerente General  
C.I.A. 12.015 / M.P. 14.717

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rio  
Presidente



1632



### CONSERVACION

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

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

### PRESENTACIONES

- Leucovorina MR Pharma 50 mg, polvo liofilizado inyectable x 1, 5, 10, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Ante la eventualidad de una sobredosis, 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 (11) 4654-6648/ 4658-7777.

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

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 09-2009

M.R. PHARMA S.A.

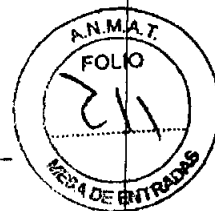
Marcos Ariel Di Gregorio  
Director Técnico  
Mat. 4237 / MLP 14787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos  
Presidente



1632

**Proyecto de rótulo****LEUCOVORINA MR PHARMA****LEUCOVORINA 50 mg****Polvo Liofilizado Inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada frasco-ampolla de Leucovorina 50 mg contiene:

Leucovorina cálcica (equivalente a 50 mg de Leucovorina base)	54,25 mg
Cloruro de sodio	40,00 mg

Hidróxido de sodio y/o Acido Clorhídrico c.s.p. pH 8,1.

**Posología:** Ver prospecto interno.

Lote N°

Fecha de Vencimiento

**Preparación:** ver prospecto adjunto**CONSERVACION**

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

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

**PRESENTACIONES**

- Leucovorina MR Pharma 50 mg, polvo liofilizado inyectable x 1, 5, 10, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

  
Marcos Ariel Di Gregorio  
Farmacéutico  
Marcos Ariel Di Gregorio  
Farmacéutico