

## FICHA TÉCNICA/ RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### **ISOVORIN<sup>®</sup>** **ÁCIDO LEVOFOLÍNICO** **(EN FORMA DE LEVOFOLINATO CÁLCICO)**

#### COMPOSICIÓN

Por vial de:	<u>175 mg</u>
Ácido Levofolínico(D.C.I.) (en forma de levofolinato cálcico)	..... 175 mg
Excipiente: Manitol	..... 175 mg

#### FORMA FARMACÉUTICA

Viales conteniendo polvo liofilizado, para inyección intravenosa o intramuscular.

#### DATOS CLÍNICOS

##### Indicaciones Terapéuticas

- Profilaxis y tratamiento de rescate de los efectos indeseados de los antagonistas del ácido fólico, fundamentalmente del metotrexato administrado en dosis altas.
- Tratamiento de las sobredosificaciones de metotrexato y otros antagonistas del ácido fólico (inadvertidas o debidas a insuficiencia de la eliminación renal).
- Tratamiento paliativo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado, utilizado en combinación con 5-fluorouracilo.

##### Posología y normas de administración

###### *Rescate de dosis altas de Metotrexato*

Las dosis recomendadas para el rescate con ISOVORIN se refieren a dosis de metotrexato de 12 gramos/m<sup>2</sup>, administrado mediante infusión intravenosa de 4 horas. El rescate con levofolínico se hará con dosis de 7,5 mg (aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>) cada 6 horas, con un total de 10 dosis e iniciando el tratamiento 24 horas después del comienzo de la infusión de metotrexato. La vía de administración puede ser intravenosa o intramuscular u oral. En caso de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, el levofolinato debe administrarse por vía parenteral.

La monitorización de los niveles séricos de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con levofolínico. Deben determinarse al menos una vez al día los niveles de creatinina y metotrexato en suero. La administración de levofolínico, la hidratación y la alcalinización de la orina (pH de 7,0 ó mayor) deberá continuarse hasta que el nivel de metotrexato descienda por debajo de  $5 \times 10^{-8}$  M o ampliarse el rescate de acuerdo con la siguiente guía:

#### **GUIA POSOLÓGICA DE ISOVORIN PARA EL RESCATE DE DOSIS ALTAS DE METOTREXATO**

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES SÉRICOS DE MTX	DOSIS DE LEVOFOLÍNICO Y DURACIÓN
Eliminación normal de Metotrexato (MTX)	24 h: $\leq 10^{-5}$ M 48 h: $\leq 10^{-6}$ M 72 h: $< 2 \times 10^{-7}$ M	7,5 mg, oral, IM o IV cada 6 horas, durante 60 horas (10 dosis comenzando 24 horas después inicio infusión MTX).

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES SÉRICOS DE MTX	DOSIS DE LEVOFOLÍNICO Y DURACIÓN
Retraso final de la eliminación de MTX	72 h: $> 2 \times 10^{-7}$ M 96 h: $> 5 \times 10^{-8}$ M	Continuar con 7,5 mg, oral, IM o IV cada 6 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a $5 \times 10^{-8}$ M
Retraso temprano de eliminación de MTX y/o evidencia de fallo renal Agudo	24 h: $\geq 5 \times 10^{-5}$ M 48 h: $\geq 5 \times 10^{-6}$ M 0 24 h: incremento $\geq 100\%$ niveles de creatinina sérica (ej. incremento desde 0,5 mg/dl hasta 1 mg/dl o más)	75 mg IV cada 3 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a $10^{-6}$ M; entonces 7,5 mg IV cada 3 h hasta que los niveles de MTX sean inferiores a $5 \times 10^{-8}$ M.

Aquellos pacientes que experimentan un retraso temprano en la eliminación de metotrexato probablemente sufren un fallo renal reversible. Además de recibir el tratamiento apropiado con levofolínico, deben ser objeto de una hidratación continuada, alcalinización urinaria y estrecha monitorización del status hidroelectrolítico, hasta que los niveles séricos de metotrexato desciendan por debajo de  $5 \times 10^{-8}$  M y se resuelva el fallo renal.

En algunos pacientes pueden producirse anomalías en la eliminación de metotrexato o en su función renal después de la administración del fármaco, aunque de menor cuantía que las expresadas en la tabla anterior y que pueden o no tener significación clínica. En caso de producirse toxicidad, el rescate con levofolínico debe ampliarse durante 24 horas más (en total 14 dosis en 84 horas) en subsiguientes ciclos de tratamiento.

Siempre que se detecten anomalías en los parámetros de laboratorio o toxicidad clínica, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente esté tomando otro medicamento que interaccione con el metotrexato (por ejemplo, medicamentos que puedan interferir su eliminación o su fijación a la albúmina sérica).

### ***Sobredosis de metotrexato***

El rescate con levofolínico deberá comenzarse tan pronto como sea posible después de la sobredosis accidental y dentro de las 24 horas siguientes a la administración del metotrexato cuando exista un retraso en su eliminación. Se administrarán 5 mg/m<sup>2</sup> de levofolínico, por las vías oral, IV o IM, cada 6 horas, hasta que el nivel de metotrexato en plasma sea inferior a  $5 \times 10^{-8}$  M. En caso de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, es de elección la administración parenteral.

Deberán determinarse a intervalos de 24 horas los niveles séricos de creatinina y metotrexato. Si el nivel de creatinina sérica se incrementa un 50% sobre el valor basal o si a las 24 horas el nivel de metotrexato es mayor de  $5 \times 10^{-6}$  M, o a las 48 horas es mayor de  $9 \times 10^{-7}$  M, la dosis de levofolínico deberá aumentarse hasta 50 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a  $5 \times 10^{-8}$  M.

Al mismo tiempo se procederá a la hidratación (3 L/día) y a la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico. La dosis de este último se ajustará para mantener el pH urinario a 7,0 ó superior.

### ***Cáncer colorrectal avanzado***

El ácido levofolínico debe administrarse diariamente en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por inyección intravenosa lenta, seguido de 370 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo también por inyección intravenosa lenta. El tratamiento se repite durante 5 días. El ácido levofolínico no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma infusión, ya que puede formarse un precipitado.

Este ciclo de 5 días puede, a su vez, repetirse a intervalos de 4 semanas (cada 28 días), siempre que el paciente se haya recuperado completamente de los efectos tóxicos del ciclo anterior.

En los ciclos siguientes, la dosis de 5-fluorouracilo debe ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al anterior ciclo de tratamiento. La dosis diaria de 5-fluorouracilo debe reducirse en un 20% en los pacientes que experimenten toxicidad hematológica o gastrointestinal moderada y en un 30% en los que sufran toxicidad severa en el ciclo anterior. En aquellos pacientes que no experimenten toxicidad en el ciclo previo, la dosis de 5-fluorouracilo puede incrementarse un 10%. Las dosis de ácido levofolínico no se ajustan al grado de toxicidad.

Se han estudiado otros regímenes posológicos de levofolínico/5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Algunos de estos regímenes alternativos pueden ser también eficaces en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, se precisa de más datos clínicos que confirmen la efectividad y seguridad de dichos regímenes posológicos alternativos.

### ***Normas de administración***

El ácido levofolínico no debe administrarse intratecalmente.

Debido al contenido en ión calcio de ISOVORIN, no deberían administrarse por vía parenteral más de 160 mg de ácido levofolínico por minuto.

### ***Instrucciones de Preparación de ISOVORIN Viales Inyectables***

Cada vial multidosis de 25 y 175 mg de ISOVORIN Viales Inyectables, debe reconstituirse en 2'5 y 17'5 ml, respectivamente, de diluyente estéril para obtener una concentración de levofolínico de 10 mg por ml. ISOVORIN Viales Inyectables no contiene conservantes. La reconstitución puede hacerse en suero salino bacteriostático al 0,9%, (que contiene alcohol bencílico), suero salino al 0,9%, suero glucosado al 5%, o suero glucosalino (glucosa al 5% en suero salino). No se recomienda la reconstitución solo con agua para inyección ya que no proporciona una solución isotónica.

No se recomienda el empleo de suero salino bacteriostático al 0,9% para administrar dosis mayores de 10 mg/m<sup>2</sup>, debido a su contenido en alcohol bencílico. Si se precisa administrar dosis altas, ISOVORIN deberá ser reconstituido con suero salino al 0,9%.

Las soluciones de ISOVORIN reconstituido pueden a su vez ser diluidas hasta concentraciones que van desde 0,5 mg/ml a 5 mg/ml, en suero salino al 0,9%, suero glucosado al 5% o glucosa al 5% en suero salino (suero glucosalino).

Los fármacos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para comprobar la existencia de posibles partículas y de posible decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### **Contraindicaciones**

Está contraindicado en la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B<sub>12</sub>.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Si existiera posibilidad de vómitos o no absorción de levofolínico por parte del paciente, es preferible la administración parenteral a la oral.

El ácido levofolínico no debe administrarse intratecalmente.

El ácido levofolínico no afecta a los efectos tóxicos de metotrexato, como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación del fármaco o de sus metabolitos en el riñón.

Dado que el ácido levofolínico aumenta la actividad del 5-fluorouracilo, el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado con la combinación debería ser supervisado por un médico experimentado en la utilización de antineoplásicos del grupo de los antimetabolitos.

El ácido levofolínico no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma infusión, ya que puede formarse un precipitado.

Deberá tenerse un cuidado especial en el tratamiento de pacientes ancianos o debilitados con cáncer colorrectal, ya que pueden tener mayor riesgo de toxicidad grave.

### ***Pruebas de laboratorio durante el tratamiento con la combinación de levofolínico/5-fluorouracilo***

Debe hacerse un hemograma completo con recuento plaquetario antes de iniciar cada ciclo de tratamiento con la combinación de levofolínico/5-fluorouracilo. Estas determinaciones deben repetirse semanalmente en los dos primeros ciclos y posteriormente una vez por ciclo, determinando los valores leucocitarios.

Antes de iniciarse cada ciclo de tratamiento, deberán determinarse los valores de electrolitos y hacerse las pruebas de la función hepática.

En los casos de mayor toxicidad, deberán hacerse las siguientes modificaciones posológicas:

Diarrea y/o estomatitis	Nadir de Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Nadir de Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Dosis de 5-Fluorouracilo
Moderada	1.000 - 1.900	25.000-75.000	Reducción del 20%
Grave	< 1.000	< 25.000	Reducción del 30%

Antes de iniciar cada ciclo siguiente deberá evaluarse el grado de toxicidad hematológica persistente. El ciclo deberá aplazarse en el caso de que el recuento de leucocitos sea inferior a 4.000/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas inferior a 130.000/mm<sup>3</sup>. Solo se iniciará cuando el recuento sea igual o superior a esas cifras. Si dichos valores no se alcanzan en el plazo de dos semanas, deberá interrumpirse el tratamiento.

Si no se produce toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo puede incrementarse en un 10%.

Antes de cada ciclo de tratamiento cada paciente deberá someterse a un examen físico y cuando sea necesario a otro radiológico. El tratamiento deberá suspenderse cuando exista evidencia clara de progresión del tumor.

### **Interacciones**

Los folatos en dosis altas pueden antagonizar parcialmente el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína y primidona, incrementando la frecuencia de crisis en niños susceptibles.

De acuerdo con datos preliminares de estudios en animales y humanos, cuando se administran concomitantemente metotrexato, por vía intratecal, y d,l-folínico, las concentraciones de metotrexato que se alcanzan en el fluido cerebroespinal son entre 1 y 3 veces menores de las habituales, debido a que se produce la penetración de pequeñas cantidades de 5-metiltetrahidrofolato (metabolito del d,l-folínico) en dicho fluido. Por tanto, dosis altas de levofolínico pueden reducir la eficacia del metotrexato administrado por vía intratecal.

Dosis excesivas de levofolínico pueden neutralizar los efectos quimioterapéuticos de los antagonistas del ácido fólico.

El ácido levofolínico aumenta la eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo.

### **Embarazo y Lactancia**

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con d,l-folínico, conteniendo levofolínico en dosis hasta cincuenta veces la dosis terapéutica máxima en humanos. Estos estudios no revelaron ninguna evidencia de daño fetal.

Se desconoce si el levofolínico pasa a la leche materna. No obstante, no se ha demostrado que produzca problemas en el lactante.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

No se han descrito.

### **Reacciones adversas**

Únicamente se han descrito casos aislados de reacciones alérgicas en pacientes tratados con d,l-folínico. No se ha atribuido al uso de levofolínico ninguna otra reacción adversa per se.

### ***Cáncer colorrectal avanzado***

Aunque las toxicidades observadas en pacientes tratados con la combinación de 5-fluorouracilo más levofolínico son cualitativamente similares a las observadas en pacientes tratados con fluorouracilo solo, la toxicidad gastrointestinal (en particular estomatitis y diarrea) puede ser más frecuente y severa en los pacientes tratados con la combinación. En estudios controlados con d,l-Folínico, la toxicidad gastrointestinal obligó a la hospitalización del 7-20% de los pacientes. El tratamiento con ácido

levofolínico/5-fluorouracilo no debe iniciarse o proseguirse en aquellos pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal de cierta severidad, hasta que los síntomas desaparezcan. Además, los pacientes con diarrea deben ser controlados con especial atención hasta la resolución de la misma, ya que puede producirse un rápido deterioro general del paciente de resultados fatales. Los pacientes ancianos o debilitados son los de mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal severa con este tratamiento.

### **Sobredosificación**

No se presentan intoxicaciones con el uso de ISOVORIN. La sobredosificación con ácido folínico puede anular el efecto quimioterápico de los antagonistas del ácido fólico.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinamia**

ISOVORIN (ácido levofolínico) es la forma activa del ácido fólico.

El ácido levofolínico es el isómero farmacológicamente activo del ácido 5-formiltetrahidrofólico. El levofolínico no precisa ser reducido por la enzima dihidrofolato reductasa para participar en las reacciones que utilizan los folatos como fuente de unidades de un carbono en los procesos biosintéticos. El ácido levofolínico atraviesa las membranas celulares mediante transporte activo y pasivo.

La administración de levofolínico puede "rescatar" a las células normales y por tanto prevenir la toxicidad de los antagonistas del ácido fólico como el Metotrexato, que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa. Asimismo, actúa como modulador bioquímico aumentando los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas antineoplásicas como el 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo es metabolizado a 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-fosfato (Fd UMP), el cual forma un complejo ternario estable con 5,10-metilenotetrahidrofolato en concentraciones altas y con la timidilato-sintetasa, impidiendo la síntesis de timidina.

### **Farmacocinética**

#### ***Biodisponibilidad***

La biodisponibilidad absoluta del ácido levofolínico (15 mg) no difiere estadísticamente de una dosis equivalente (30 mg) de d,l-folínico (74,3% vs 65,4%). La absorción oral del ácido levofolínico es saturable con dosis superior a 22,5 mg. En un estudio piloto en el que se evaluó la absorción de ácido levofolínico con dosis orales entre 15 y 30 mg, la biodisponibilidad absoluta fue similar en sujetos que recibieron dosis de 15 y 22,5 mg (76,0% vs 72,4%). En los sujetos que recibieron las dosis de 15 y 30 mg, los niveles de absorción para la dosis alta disminuyeron significativamente (73,6% vs 36,7%). Estos resultados corroboran la ya conocida absorción saturable de los folatos.

Se ha evaluado la proporcionalidad de las dosis de ISOVORIN Comprimidos de 2,5; 7,5 y 12,5 mg, hallándose unos valores del Area Bajo la Curva del 5-metil-THF para las dosis de 2,5 mg; 7,5 mg y 12,5 mg de ácido levofolínico de 1:2,8:5 respectivamente, lo que indica que las Areas Bajo la Curva aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis.

La biodisponibilidad absoluta del ácido d,l-folínico administrado por vía intramuscular es del 100%. la biodisponibilidad y absorción IM del levofolínico no se han establecido.

#### ***Distribución y niveles plasmáticos***

La farmacocinética del levofolínico ha sido estudiada después de la administración oral e intravenosa de una dosis de 15 mg, en hombres voluntarios sanos.

Después de la administración intravenosa rápida, la concentración sérica media total de tetrahidrofolato (THF total) fue de 1.722 ng/ml. Asimismo, la concentración media en suero de l-5-metil-THF fue de 275 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 0,9 horas. La semivida para el THF total y el l-5-metil-THF fue de 5,1 y 6,8 horas, respectivamente.

Después de la administración oral, la concentración sérica media total de THF fue de 383 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 2,7 horas. La concentración media de l-5-metil-

THF alcanzó los 267 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 2,9 horas. La semivida para el THF total y el 1-5-metil-THF fue de 4,9 y 6,2 horas, respectivamente.

### ***Metabolismo***

In vivo, el levofolínico es transformado en ácido 1-5-metiltetrahidrofólico (1-5-metil-THF), que es la primera forma activa circulante del folato reducido. El levofolínico y el 1-5-metil-THF son poliglutamados intracelularmente mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Los Folilpoliglutamatos son activos y participan en las reacciones bioquímicas que requieren folatos reducidos.

### ***Eliminación***

El levofolínico y el 1-5-metil-THF son eliminados por vía renal.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Excipientes**

Las presentaciones de ISOVORIN Viales Inyectables contienen manitol.

### **Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **Período de validez**

2 años.

### ***Soluciones reconstituidas***

- Las soluciones reconstituidas con suero salino bacteriostático al 0,9%, que contiene alcohol bencílico, son química y físicamente estables durante una semana a temperatura ambiente o durante cuatro semanas en refrigeración.
- Las soluciones reconstituidas con suero salino al 0,9%, suero glucosado al 5% o suero glucosalino (glucosa al 5% en suero salino), deben utilizarse en el plazo de 24 horas, conservadas bajo refrigeración, por motivos de esterilidad.
- Las soluciones reconstituidas y a su vez diluidas en suero salino al 0,9%, suero glucosado al 5% o suero glucosalino (glucosa al 5% en suero salino), si se almacenan en bolsas PVC son química y físicamente estables durante al menos 14 días a temperatura ambiente o bajo refrigeración. No obstante, se recomienda su utilización en el plazo de 24 horas, conservadas bajo refrigeración, por motivos de esterilidad.

### **Condiciones de almacenamiento**

Los viales de polvo liofilizado, deben conservarse a temperatura controlada (15-30°C) y deben ser protegidos de la luz.

### **Precauciones especiales de conservación**

Ver condiciones de almacenamiento.

### **Naturaleza y contenido del recipiente**

Todas las presentaciones de ISOVORIN Viales Inyectables se envasan en viales de vidrio Tipo I.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

Ver los epígrafes de Posología y normas de administración y período de validez.

**PRESENTACIONES**

ISOVORIN<sup>®</sup> Inyectable 175 mg, vial liofilizado.

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Uso hospitalario

**LABORATORIO TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN**

WYETH FARMA, S.A.

Ctra. de Burgos, Km 23. Desvio Algete, Km. 1

San Sebastián de los Reyes (Madrid) - 28700

España

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN**

Diciembre 2001