

ISOVORIN®
INYECTABLE 175 mg
Ácido Levofolínico
Polvo Liofilizado

COMPOSICIÓN

Por vial: 175 mg de ácido Levofolínico (D.C.I) (en forma de levofolinato cálcico).
Excipientes: Manitol 175 mg.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Vial con polvo liofilizado conteniendo 175 mg de ácido levofolínico, para inyección intravenosa o intramuscular.

ACTIVIDAD

ISOVORIN es ácido levofolínico, la forma activa del ácido fólico. El ácido levofolínico actúa como antídoto de los antagonistas del ácido fólico y como modulador bioquímico que potencia la acción terapéutica de la fluoropirimidina 5-FU (5-Fluorouracilo).

TITULAR Y FABRICANTE

Titular:

WYETH FARMA, S.A.
Ctra. Burgos, Km 23
San Sebastián de los Reyes
28700 – Madrid

Fabricante:

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone, Zona Industriale
95100 Catania
Italia

REPRESENTANTE LOCAL

Pfizer GEP, S.L.
Avda. de Europa, 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

Logo Pfizer

INDICACIONES

- 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.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B₁₂.

PRECAUCIONES

El ácido levofolínico no debe administrarse intratecalmente.

El ácido levofolínico no afecta a los efectos tóxicos del 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-FU, 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-FU 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 ³	Nadir de Plaquetas/mm ³	Dosis de 5-FU
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/mm³ y el de plaquetas inferior a 130.000/mm³. Sólo 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-FU 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 convulsivas 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-FU.

ADVERTENCIAS

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 conducción: No se han descrito.

POSOLOGÍA

Rescate de dosis altas de Metotrexato

Las dosis recomendadas para el rescate con ISOVORIN se refieren a dosis de metotrexato de 12 gramos/m², administrado mediante infusión intravenosa de 4 horas. El rescate con levofolínico se hará con dosis de 7,5 mg (aproximadamente 5 mg/m²) 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.

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 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ o ampliarse el rescate de acuerdo con la siguiente guía:

Guía 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 : $\leq 10^{-5} \text{ M}$ 48 h : $\leq 10^{-6} \text{ M}$ 72 h : $< 2 \times 10^{-7} \text{ M}$	7,5 mg, IM o IV cada 6 horas, durante 60 horas (10 dosis comenzando 24 horas después inicio infusión MTX).
Retraso final de la eliminación de MTX	72 h : $> 2 \times 10^{-7} \text{ M}$ 96 h : $> 5 \times 10^{-8} \text{ M}$	Continuar con 7,5 mg IM o IV cada 6 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a $5 \times 10^{-8} \text{ M}$.
Retraso temprano de eliminación de MTX y/o evidencia de fallo renal agudo	24 h : $\geq 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 48 h : $\geq 5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 24 h: incremento $\geq 100\%$ de los niveles de creatinina sérica (ej. Incremento desde 0,5 mg/dl hasta 1mg/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 horas hasta que los niveles de MTX sean inferiores a $5 \times 10^{-8} \text{ M}$.

Aquellos pacientes que experimentan un retraso temprano en la eliminación de metotrexato probablemente sufren un fallo renal reversible. Además de recibir e 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 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 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 interactúe 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 5mg/m² de levofolínico por las vías IV o IM cada 6 horas, hasta que el nivel de metotrexato en plasma sea inferior a 5x10⁻⁸ M.

Deberán determinarse a intervalos de 24 horas los niveles séricos de creatinina y de 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 5x10⁻⁶ M, o a las 48 horas es mayor de 9 x 10⁻⁷ M, la dosis de levofolínico deberá aumentarse hasta 50 mg/m² IV cada 3 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 5 x 10⁻⁸ M. Al mismo tiempo se procederá a la hidratación (3L/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 100mg/m² por inyección intravenosa lenta, seguido de 370 mg/m² de 5-FU también por inyección intravenosa lenta. El tratamiento se repite durante 5 días. El ácido levofolínico no debe mezclarse con el 5-FU 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-FU debe ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al anterior ciclo de tratamiento. La dosis diaria de 5-FU 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-FU 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.

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO

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.

Cada vial multidosis de ISOVORIN Inyectable 175 mg debe reconstituirse en 17,5 ml de diluyente estéril (suero salino – con alcohol bencílico o no – al 0,9%, suero glucosado al 5% o suero glucosalino) para obtener una concentración de levofolínico de 10 mg por ml. 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 suero glucosalino.

SOBREDOSIS

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.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 91 562 04 20.

REACCIONES ADVERSAS

Unicamente 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-FU 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.

CONSERVACIÓN

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

Las soluciones reconstituidas con suero salino bacteriostático al 0,9% (que contienen alcohol bencílico) son estables durante una semana a temperatura ambiente o durante cuatro semanas en refrigeración. Las soluciones reconstituidas con sueros no bacteriostáticos deben utilizarse en el plazo de 24 horas, conservadas bajo refrigeración, por motivos de esterilidad (los viales de ISOVORIN Inyectable no llevan conservantes).

Las soluciones reconstituidas y a su vez diluidas y almacenadas en bolsas de PVC son 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.

CADUCIDAD

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

TEXTO REVISADO: 11/2009

CON RECETA MEDICA

USO HOSPITALARIO

"Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños."

WYETH FARMA, S.A.

SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES –
(Madrid)