

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FOLINATO DE CALCIO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV, IM
<b>Fortaleza:</b>	7,5 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 2 mL. Estuche por 25 bulbos de vidrio ámbar con 2 mL cada uno. Estuches por 10 bulbos de vidrio ámbar con 2 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTATICOS, LA HABANA, CUBA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-170-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de septiembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
ácido folínico (eq. a 8,1 mg de folinato de calcio)	7,5 mg
Cloruro de sodio Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Está indicado como rescate después del tratamiento con altas dosis de metotrexato, en las anemias megaloblásticas y, en general, como antídoto a los efectos tóxicos de los antagonistas del ácido fólico.

En asociación con fluorouracilo se ha usado como paliativo en el tratamiento de pacientes en estado avanzado de cáncer colorrectal y cáncer de mama.

### Contraindicaciones:

Está contraindicado en el tratamiento de anemias perniciosas u otras anemias secundarias a deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> porque puede producir una respuesta hematológica parcial, mientras que las manifestaciones neurológicas continúan progresando.

### Precauciones:

Embarazo: categoría C. Debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si es necesario.

Lactancia: Se desconoce si el ácido folínico se excreta por la leche materna y se debe tener cautela cuando se administra a mujeres durante la lactancia.

Pediatría: El ácido folínico puede incrementar la frecuencia de los ataques convulsivos en niños susceptibles.

Ancianos o pacientes debilitados con cáncer colorrectal: Ha de procederse con especial cuidado en el tratamiento, los cuales podrían estar en mayor riesgo de efectos tóxicos graves.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No debe administrarse intratecalmente.

Debe administrarse a la mayor brevedad en el tratamiento de sobredosis de antagonistas del ácido fólico.

#### **Efectos indeseables:**

Se han reportado reacciones alérgicas por hipersensibilidad al ácido folínico. Después de administrar dosis elevadas, raramente aparecen trastornos gastrointestinales, fiebre, insomnio, aumento en frecuencia de ataques epilépticos, excitación y depresión.

#### **Posología y método de administración:**

La solución inyectable puede ser administrada por vía intravenosa e intramuscular.

Las dosis varían dependiendo de las indicaciones por las cuales se administra el producto.

Anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido folínico iatrogénica:

Hasta 1 mg/día; dosis mayores no aumentan la eficacia.

Como terapia de rescate:

Se administra el ácido folínico 24 horas después de haber suspendido la terapia con metotrexato, comenzando con una dosis de 12 a 15 mg/m<sup>2</sup> por vía parenteral, seguido de 10 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas durante 72 horas por vía oral. Si a las 24 horas después de la administración de metotrexato la creatinina en suero es de 50% o mayor que la creatinina sérica pre-metotrexato, la dosis debe ser incrementada de inmediato a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sérico sea inferior a 1 mM. Siguiendo con 15 mg I.V. cada tres horas hasta que el metotrexato alcance una concentración de 0.05 mM.

En presencia de sobredosis de metotrexato:

La dosis de ácido folínico deberá ser igual o mayor que la dosis de metotrexato, administrada dentro de la 1a. hora. La dosis recomendada de folinato cálcico para contrarrestar la toxicidad hematológica debida a antagonistas del ácido fólico con menor afinidad para la dihidrofolato reductasa que metotrexato (a saber: trimetoprima, pirimetamina), es sustancialmente menor y se han recomendado 5 a 15 mg de folinato de calcio.

Tratamiento de deficiencia de folatos:

Niños hasta 12 años de edad: 0.25 mg/kg/día.

Adultos: 10-20 mg al día por 10 a 15 días.

En cáncer avanzado colo-rectal y de mama: se manejan esquemas de tratamiento con fluorouracilo y ácido folínico a altas dosis recomendándose de este último hasta 500 mg/m<sup>2</sup> diariamente en infusión continua por seis días cada 28 días, iniciándose 24 horas después de la administración de fluorouracilo. Las presentaciones de 50, 300 y 350 mg proporcionan 12.5 mg/ml cada una.

Tratamiento de la sobredosis y efectos adversos graves:

En el tratamiento de sobredosificación accidental de antagonistas del ácido fólico (ácido folínico) debe ser administrado lo más pronto posible; cuando más aumenta el intervalo entre la administración del antifolato, por ejemplo, metotrexato y el rescate con ácido folínico, disminuye más la efectividad para contrarrestar la toxicidad.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Fenobarbital, fenitoína, primidona y succinimidas: el ácido folínico en altas dosis contrarresta los efectos antiepilépticos aumentando la frecuencia de los ataques en niños sensibles.

Metotrexato, cotrimazol, pirimetamina: Altas dosis de ácido folínico pueden reducir el efecto terapéutico del antagonista del ácido fólico.

Fluorouracilo: El ácido folínico puede aumentar la toxicidad de fluorouracilo, por lo que esta combinación tiene que efectuarse bajo estricto control médico en particular en pacientes debilitados o de edad avanzada en el tratamiento del cáncer colo-rectal.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: categoría C. Debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si es necesario.

Lactancia: Se desconoce si el ácido folínico se excreta por la leche materna y se debe tener cautela cuando se administra a mujeres durante la lactancia.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

En el tratamiento de sobredosificación accidental de antagonistas del ácido fólico (ácido folínico) debe ser administrado lo más pronto posible, cuando más aumenta el intervalo entre la administración del antifolato, por ejemplo metotrexato y el rescate con ácido folínico, disminuye más la efectividad para contrarrestar la toxicidad.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Farmacología:

Es la sal de calcio de un derivado del ácido tetrahidrofólico, metabolito del ácido fólico y coenzima esencial para la síntesis del ácido nucleico en la terapia citotóxica.

Mecanismo:

Puesto que no requiere reducción por dihidrofolato reductasa, como en el caso del ácido fólico, el bloqueo de esta enzima producido por los antagonistas del ácido fólico (inhibidores de la dihidrofolato reductasa), no afecta al folinato cálcico. Este hecho permite que se produzca la síntesis de purina y timidina y, por tanto, la síntesis de ADN, ARN y de proteínas. El folinato cálcico puede limitar la acción del metotrexato sobre las células normales mediante competición con el metotrexato por los mismos procesos de transporte hacia el interior de las células. El folinato cálcico libera a las células de la médula ósea y a las células gastrointestinales del efecto del metotrexato, pero no tiene efecto aparente sobre la nefrotoxicidad ya existente por el metotrexato.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El folinato cálcico es una forma reducida del ácido fólico que es fácilmente convertido a otros derivados del mismo, debido a que no requiere de la reducción por medio de la dihidrofolato reductasa, como el ácido fólico.

Metabolismo: En la mucosa hepática y gastrointestinal se convierte rápidamente a folatos biológicamente activos, principalmente a 5-metiltetrahidrofolato. Es rápidamente metabolizado

(cerca del 90% en 30 minutos). Se metaboliza más lentamente por vía intravenosa (50% en 30 minutos) y por vía intramuscular (72% en 30 minutos).

Absorción: Se absorbe bien y rápidamente.

Distribución: los folatos se concentran en el hígado y LCR, aunque se distribuyen en todos los tejidos del cuerpo.

Máximas concentraciones séricas de folatos reducidos: en  $0.71 \pm 0.09$  horas.

Vida media: es de 6.2 horas.

Eliminación: Se elimina principalmente (80-90%) por vía renal y en 5-8% con las heces.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservativo, de ahí que las porciones que no se utilizan deben desecharse.

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos.

Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas.

El producto puede ser diluido con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 %. En caso de rotura o derrame de la solución se recomienda utilizar hipoclorito de sodio al 5 % como agente neutralizante.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2017.