

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto:	FOLINATO DE CALCIO
Fortaleza:	50,00 mg
Forma Farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM, IV.
Presentación:	Estuche por 10 bulbos de vidrio ámbar. Caja por 50 ó 100 bulbos de vidrio ámbar.
Titular, país:	VITROFARMA S.A., Bogotá, Colombia.
Fabricante, país:	VITALIS S.A.C.I., Bogotá, Colombia.
No. de Registro:	M-14-238-V03
Fecha de Inscripción:	11 de diciembre de 2014
Composición: (<i>Ingrediente Farmacéutico Activo, cantidad</i>)	
Cada bulbo contiene:	
Ácido folínico* (eq. a 54,01 mg de folinato de calcio)	50,00 mg
* Se añade un 3 % de exceso.	
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.
Plazo de validez:	36 meses

Indicaciones terapéuticas:

El folinato cálcico está indicado:

Para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y la sobredosis en adultos y niños. En terapia citotóxica, este proceso es conocido comúnmente como "Rescate con Folinato Cálcico".

En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al folinato cálcico o a cualquiera de los excipientes.

Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El folinato cálcico solo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía intratecal. Se ha producido muerte cuando se administró ácido folínico por vía intratecal después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

General

El folinato cálcico sólo debe utilizarse con metotrexato o 5-fluorouracilo bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos cancerígenos.

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas resultantes de la deficiencia en vitamina B12.

Muchos productos medicinales citotóxicos - inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido fólico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos anti-epilépticos. Se recomienda la monitorización clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos anti-epilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación.

Folinato cálcico / 5-fluorouracilo

El folinato cálcico puede aumentar el riesgo de toxicidad del 5-fluorouracilo, particularmente en ancianos y enfermos debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que pueden ser limitantes de la dosis. Cuando el folinato cálcico y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, en caso de toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más que cuando el 5-fluorouracilo se utiliza solo.

El tratamiento combinado de 5-fluorouracilo/folinato cálcico no debe ser iniciado ni mantenido en pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, independientemente de la severidad, hasta que todos estos síntomas hayan desaparecido por completo.

Como la diarrea puede ser una señal de toxicidad gastrointestinal, los pacientes que presenten diarrea deben ser cuidadosamente monitorizados hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente, ya que puede producirse un rápido deterioro clínico que produzca la muerte. Si se presenta diarrea y/o estomatitis, se recomienda reducir la dosis de 5-FU hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Especialmente los pacientes ancianos y los pacientes con un equilibrio físico debilitado debido a su enfermedad tienen una mayor tendencia a estas toxicidades. Por tanto, debe ponerse especial cuidado cuando se trate a estos pacientes.

En pacientes ancianos y pacientes que han seguido radioterapia preliminar, se recomienda empezar con una dosis reducida de 5-fluorouracilo.

El folinato cálcico no debe mezclarse con 5-fluorouracilo en la misma inyección o infusión IV.

Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes que reciben un tratamiento combinado de 5-fluorouracilo/folinato cálcico, y debería proporcionarse un suplemento de calcio si los niveles de calcio son bajos.

Folinato cálcico / metotrexato

Para detalles específicos sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato referirse a la Ficha Técnica de metotrexato.

El folinato cálcico no tiene efecto sobre la toxicidad no hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante del metotrexato y/o precipitación del metabolito en el riñón. Los pacientes que experimentan una eliminación temprana del metotrexato tienen una mayor probabilidad de desarrollar un fallo renal reversible y todas las toxicidades asociadas con el metotrexato (referirse a la Ficha Técnica del metotrexato). La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por metotrexato está asociada potencialmente con la excreción retrasada de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado del folinato cálcico.

Deben evitarse dosis excesivas del folinato cálcico, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en tumores del SNC cuando el folinato cálcico se acumula después de tratamientos repetidos.

La resistencia al metotrexato como resultado de un transporte de membrana disminuido implica también resistencia al rescate con ácido folínico ya que ambos productos medicinales comparten el mismo sistema de transporte.

Una sobredosis accidental con un antagonista de folatos, como el metotrexato, debe tratarse como una emergencia médica. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate de folinato cálcico aumenta, disminuye la efectividad del folinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidad clínica, siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente esté tomando otras medicaciones que interactúen con el metotrexato (por ejemplo medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albúmina sérica).

Efectos indeseables:

Para ambas indicaciones terapéuticas

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras (< 1/10.000): reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria.

Trastornos psiquiátricos:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): se ha observado fiebre después de la administración de folinato cálcico como solución para inyección.

Terapia de combinación con 5-fluorouracilo:

Generalmente, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado de 5-fluorouracilo debido al aumento de la toxicidad inducida por 5-fluorouracilo.

Régimen mensual:

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): vómitos y náuseas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): toxicidad de la mucosa (severa).

No hay incremento de otras toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo (ejemplo: neurotoxicidad).

Régimen semanal:

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que resultan en la admisión hospitalaria para el tratamiento e incluso la muerte.

Posología y método de administración:

Únicamente para administración intravenosa e intramuscular. En caso de administración intravenosa, no deben inyectarse más de 160 mg de folinato cálcico por minuto debido al contenido en calcio de la solución.

Para la perfusión intravenosa, el folinato cálcico puede ser diluido con solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, antes de su uso.

Tratamiento de rescate en la terapia con metotrexato

Como el régimen de dosificación para el rescate con folinato cálcico depende ampliamente de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato, el protocolo con metotrexato dictaminará el régimen de dosis de rescate con folinato cálcico. Por tanto, es mejor referirse al protocolo aplicado de metotrexato de dosis intermedias o altas, en lo que respecta a la posología y método de administración del folinato cálcico.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrar los regímenes utilizados en adultos, ancianos y niños:

El rescate con folinato cálcico tiene que realizarse mediante administración parenteral en pacientes con síndromes de malabsorción u otros trastornos gastrointestinales cuando la absorción enteral no esté asegurada. Deben administrarse dosis por encima de 25 - 50 mg debido a la absorción enteral saturable del folinato cálcico.

El rescate con folinato cálcico es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² de superficie corporal.

La dosis y duración del rescate con folinato cálcico depende en primer lugar del tipo y la dosis de la terapia con metotrexato, la aparición de síntomas de toxicidad, y la capacidad de excreción individual para el metotrexato. Como norma, la primera dosis de folinato cálcico es de 15 mg (6 - 12 mg/m²) para administrarse 12-24 horas (24 horas como máximo) después del inicio de la perfusión de metotrexato. La misma dosis se administra cada 6 horas a lo largo de un periodo de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse el tratamiento a la forma oral.

Además de la administración de folinato cálcico, las medidas para asegurar una pronta excreción del metotrexato (mantenimiento de un elevado rendimiento urinario y alcalinización de la orina) son parte integral del tratamiento de rescate con folinato cálcico. La función renal debe ser monitorizada mediante medidas diarias de la creatinina sérica.

48 horas después del inicio de la perfusión del metotrexato, debe medirse el nivel residual del mismo. Si el nivel residual de metotrexato es > 0,5 µmol/L, debiéndose adaptar las dosis de folinato cálcico de acuerdo a la siguiente tabla:

Nivel sanguíneo residual de metotrexato 48 horas después del inicio de la administración de metotrexato:	Folinato cálcico adicional a administrarse cada 6 horas durante 48 horas o hasta que los niveles de metotrexato estén <i>por debajo de 0,05 µmol/L</i>
≥ 0,5 µmol/L	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/L	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/L	200 mg/m ²

En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica:

Se utilizan diferentes regímenes y diferentes dosis, sin que se haya demostrado que ninguna de ellas sea la óptima.

Los siguientes regímenes han sido utilizados en adultos y ancianos en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastásico, y se proporcionan como ejemplos. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños:

Pauta bimensual: 200 mg/m² de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y una perfusión a las 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Pauta semanal: 20 mg/m² de folinato cálcico por inyección intravenosa en bolo o 200 - 500 mg/m² por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 500 mg/m² de 5-FU por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de folinato cálcico.

Pauta mensual: Folinato cálcico administrado a dosis de 20 mg/m² mediante inyección intravenosa en bolo, o 200 - 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 425 o 370 mg/m² de 5-FU como inyección intravenosa en bolo durante 5 días consecutivos.

Para la terapia de combinación con 5-fluorouracilo, la modificación de la dosis de 5-fluorouracilo y el intervalo libre de tratamiento puede ser necesaria dependiendo de la condición del paciente, respuesta clínica y toxicidad limitante de la dosis. No se requiere una reducción de la dosis de folinato cálcico.

La decisión sobre el número de ciclos repetidos utilizados se deja al criterio del médico.

Antídoto para los antagonistas de ácido fólico: trimetrexato, trimetoprima y pirimetamina:

Toxicidad de trimetrexato:

Prevención: El folinato cálcico debe ser administrado cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. El folinato cálcico puede ser administrado tanto por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m² durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 80 mg/m², como por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m² administradas a intervalos iguales de tiempo. Las dosis diarias de folinato cálcico deben ajustarse dependiendo de la toxicidad hematológica del trimetrexato.

Sobredosis (posiblemente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sin administración concomitante de folinato cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 40 mg/m² IV de folinato cálcico cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprima:

Después de interrumpir la trimetoprima, administrar 3 - 10 mg/día de folinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.

Pirimetamina:

En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, deben administrarse simultáneamente de 5 a 50 mg/día de folinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando el folinato cálcico se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente.

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de las sustancias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsionantes de inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores).

La administración concomitante de folinato cálcico con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar la eficacia y toxicidad del 5-fluorouracilo

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se han realizados estudios formales con folinato cálcico sobre la toxicidad reproductora en animales. No hay indicios de que el ácido fólico induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo. Durante el embarazo, el metotrexato sólo debería administrarse con indicaciones estrictas, donde deben sopesarse los beneficios que el fármaco supone para la madre frente a los posibles riesgos para el feto. Si durante el embarazo o periodo de lactancia debiera realizarse un tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de folatos, no hay limitaciones respecto al uso de folinato cálcico con el objeto de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

El uso de 5-fluorouracilo está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia; por tanto, el uso combinado de folinato cálcico con 5-fluorouracilo también está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia.

Lactancia

Se desconoce si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. El folinato cálcico puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario acorde a las indicaciones terapéuticas

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se han reportado secuelas en pacientes que hayan recibido significativamente más folinato cálcico que la dosis recomendada. Sin embargo, cantidades excesivas de folinato cálcico pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Si se produce sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y folinato cálcico, deben seguirse las instrucciones de sobredosificación para el 5-FU.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes desintoxicantes para el tratamiento antineoplásico; código ATC: V03AF03.

El folinato cálcico es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial de la síntesis de ácido nucleico en la terapia citotóxica.

El folinato cálcico se utiliza con frecuencia para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folato, como el metotrexato. El folinato cálcico y los antagonistas de folato comparten el mismo sistema de transporte de membrana y compiten por el transporte dentro de las células, estimulando el flujo de antagonistas de folatos. También protege a las células de los efectos del antagonista de folatos mediante la reposición del depósito reducido de folatos. El folinato cálcico sirve como una fuente pre-reducida de folato H₄; puede por tanto eludir el bloqueo de antagonistas de folatos y proporcionar una fuente para las distintas formas de coenzimas del ácido fólico.

El folinato cálcico también se utiliza frecuentemente en la modulación bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para aumentar su actividad citotóxica. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima clave involucrada en la biosíntesis de pirimidina, y el folinato cálcico potencia la inhibición de la TS aumentando el depósito intracelular de folatos, y estabilizando por tanto el complejo 5FU-TS y aumentando la actividad.

Finalmente el folinato cálcico intravenoso puede ser administrado para la prevención y tratamiento de la deficiencia de folatos cuando no puede ser corregida por la administración del ácido fólico mediante vía oral. Este puede ser el caso durante la nutrición parenteral total y los trastornos severos de malabsorción. También está indicado para el tratamiento de las

anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de ácido fólico, cuando no es posible la administración oral.

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

Absorción

Después de la administración de la solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a una administración intravenosa. Sin embargo, se consiguen menores valores de los niveles plasmáticos máximos (C_{max}).

Metabolismo

El folinato cálcico es un racemato donde la forma-L (L-5-formil-tetrahidrofolato, L-5-formil-THF), es un enantiómero activo.

El metabolito mayor del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF), es el enantiómero activo.

Distribución

No se conoce el volumen de distribución del ácido folínico.

Los niveles séricos máximos de la sustancia padre (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido folínico) se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa.

El AUC para el L-5-formil-THF y 5-metil-THF eran $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l y 129 ± 112 mg.min/L después de una dosis de 25 mg. El isómero-D inactivo se presenta en una mayor concentración que el L- 5-formil-tetrahidrofolato.

Eliminación

La semi-vida de eliminación es 32-35 minutos para la forma-L activa y 352-485 minutos para la forma-D inactiva, respectivamente.

La semivida terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular).

Excreción: 80-90% con la orina (metabolitos 5- y 10-formil- tetrahidrofolatos inactivos), 5-8% con las heces.

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

Antes de la administración, el folinato cálcico debe inspeccionarse visualmente. La solución o perfusión inyectable debe ser una solución clara y amarillenta. Si es turbia en apariencia o se observan partículas, la solución debe descartarse. La solución de folinato cálcico para inyección o perfusión está pensada para un solo uso. Cualquier porción no utilizada de la solución debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de diciembre de 2014.