

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FOLINATO DE CALCIO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 5 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD., Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-155-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de octubre de 2013
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Leucovorina (eq. a 10,833 mg de leucovorina cálcica).	10,0 mg*
*Se añade un 7 % de exceso.	
Cloruro de sodio Edetato disódico 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:**

El Leucovorin o Ácido Folínico, generalmente administrado como Folinato de Calcio, es un adyudante usado en quimioterapia de cáncer que involucra el medicamento Metotrexato. También es usado en sinergia en combinación con el agente quimioterapéutico 5 – fluorouracilo.

Es efectivo en el tratamiento de la anemia megaloblástica.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

### **Precauciones:**

El Folinato de Calcio debe ser administrado por especialistas en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

El ácido folínico tiene dextro y levo isómeros, solo el último es farmacológicamente usado.

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

El Folinato de Calcio debe ser administrado solamente mediante inyección intramuscular o intravenosa.

El Folinato de Calcio no debe ser administrado intratecalmente. Cuando ha sido administrado intratecalmente siguiendo a una sobredosis intratecal de metotrexato, se han producido severos efectos adversos e incluso la muerte.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas del Folinato de Calcio son raras.

Las reacciones adversas más comunes limitadas a la dosis, las cuales se han reportado en pacientes que recibieron la combinación de Folinato de Calcio y 5-Fluorouracilo, son estomatitis y diarrea. Además, se han reportado reacciones hematológicas adversas, como leucocitopenia y trombocitopenia. Tales reacciones son dependientes de la dosis y normalmente su ocurrencia puede ser disminuida con la reducción de la dosis de los medicamentos citotóxicos. Las mismas pueden ser controladas mediante el monitoreo de los valores hematológicos, por ejemplo, niveles de leucocitos, de trombocitos, de electrolitos séricos (Na, K, Ca) y de creatinina.

También se han reportado reacciones anafilácticas.

**Posología y modo de administración:**

Usar solamente por vía intramuscular (I.M.) o intravenosa (I.V.).

En la administración intravenosa, no más de una cantidad de 160 mg de Folinato de Calcio debe ser inyectada por minuto debido al contenido de Calcio de la solución.

Para infusión intravenosa, antes del uso, el Folinato de Calcio puede ser diluido con 0,9 % Solución Cloruro de Sodio, o 5 % Solución Glucosa.

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

El Folinato de Calcio no debe ser administrado de manera simultánea con un antagonista del ácido fólico, con el objetivo de reducir o prevenir la toxicidad clínica, ya que el efecto terapéutico del antagonista puede ser anulado.

El ácido fólico en cantidades grandes puede neutralizar el efecto antiepiléptico del Fenobarbital, de la Fenitoina y de la Primidona, así como aumentar la frecuencia de los temblores.

La administración concurrente de Cloramfenicol y Ácido Fólico a pacientes folato - deficientes puede resultar en un antagonismo de la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

El Folinato de Calcio puede reforzar la toxicidad del Fluorouracilo.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

No se tienen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia materna. No se han llevado a cabo estudios de la posible toxicidad reproductiva del Folinato de Calcio en animales. No se sabe qué efectos pudiera provocar el Folinato de Calcio en el embarazo, por lo que no se recomienda su uso.

Su administración en el embarazo debe limitarse a casos donde sea necesario realizar una evaluación riesgo - beneficio.

El uso del 5-Fluorouracilo está contraindicado en el embarazo y en el período de lactancia, lo que aplica también para el uso combinado de Folinato de Calcio con el 5-Fluorouracilo.

Lactancia:

No se sabe de qué manera el Folinato de Calcio es excretado en la leche materna. Por tanto, no se recomienda su uso en el periodo de lactancia.

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

No se reportan indicaciones especiales para operar maquinaria compleja.

**Sobredosis:**

No se tienen reportes de secuelas en pacientes que han recibido significativamente más Folinato de Calcio que lo que indica la dosis recomendada. No obstante, el exceso de Folinato de Calcio puede anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Si ocurre una sobredosificación de la combinación 5-Fluorouracil y Folinato de Calcio, deben seguirse las instrucciones para sobredosis de 5-FU.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: V03AF03

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos

El ácido folínico es un derivado 5-formil del ácido tetrahidrofólico. Este es convertido a otros derivados reducidos del ácido fólico (ej. tetrahidrofolato), teniendo así una actividad vitamínica equivalente al ácido fólico. Sin embargo, una vez sucedido esto no requiere de la actividad de la dihidrofolato reductasa para su conversión, su función como vitamina no es afectada por inhibición de esta enzima por medicamentos como el metotrexate. El ácido folínico, de esta forma, permite que alguna síntesis de purina/pirimidina pueda llevarse a cabo en presencia de la inhibición de la dihidrofolato reductasa, permitiendo en algún grado que los procesos de replicación normal de ADN y transcripción de ARN puedan realizarse.

El ácido folínico es administrado seguido del metotrexato como parte de un plan quimioterapéutico, donde este puede proteger la médula ósea y las células de la mucosa gastrointestinal de los efectos del metotrexato. No tiene efecto aparente sobre la nefrotoxicidad preexistente inducida por el metotrexato.

El ácido folínico es también usado en combinación con el agente quimioterapéutico 5-Fluorouracilo en el tratamiento del Cáncer de Colon. En este caso, el ácido folínico no es usado como protector; en lugar de ello, incrementa el efecto del 5-Fluorouracilo mediante la inhibición de la timidilato sintasa.

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

Absorción:

El Folinato de Calcio es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de una administración oral. Dicha absorción es saturable a dosis de 25 mg. Su biodisponibilidad del 97% para 25 mg, de 75 % para 50 mg, y del 37 % para 100 mg. Después de la administración intramuscular, de una solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a la que muestra la administración intravenosa. Sin embargo, se obtienen los niveles séricos (C<sub>máx.</sub>) más bajos.

Metabolismo:

El Ácido Folínico es un derivado 5-formil del Ácido Tetrahidrofólico. El ácido folínico tiene dextro y levo isómeros, solo el último es farmacológicamente usado (L-5-formil-tetrahidrofolato, L-5-formil-THF). El principal producto metabólico del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF) el cual es predominantemente producido en el hígado y en la mucosa intestinal.

Distribución:

El volumen de distribución del ácido folínico no es conocido. Los niveles séricos pico de la sustancia parenteral (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido folínico) son alcanzados al cabo de 10 minutos después de la administración i.v. La AUC para el L-5-formil-THF, y para el 5-metil-THF, fueron de  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l, y  $129 \pm 112$  mg.min/l, respectivamente, después de una dosis de 25 mg. El D-isómero inactivo está presente en más elevada concentración con respecto al L-5-formiltetrahidrofolato. El folato se concentra en el fluido cerebro espinal, desde donde se distribuye a todos los tejidos del cuerpo.

Eliminación:

La media vida de eliminación es de 32 - 35 minutos para la activa L-forma, y 352 - 485 minutos para la inactiva D-forma, respectivamente. La vida media terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular).

Excreción:

Un 80-90 % se elimina en la orina (metabolitos inactivos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos), y un 5-8 % se elimina en las heces.

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

No se han reportado hasta la fecha.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2019.