



1. NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

LEUCOVORINA CALCICA

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada ml contiene 10mg de ácido folínico (como sal cálcica)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable estéril.

Cada vial de solución contiene 10 mg/mL de ácido folínico suministrado como folinato de calcio.

Para conocer los excipientes, consulte la Sección 6.1

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Folinato de calcio se indica:

- Para disminuir y contrarrestar la toxicidad de metotrexato sobre las células normales (“rescate”) después de dosis “intermedias” o “altas” de terapia con metotrexato.
- En combinación con 5-fluorouracilo para el tratamiento de tumores malignos, especialmente en el cáncer colorrectal.
- Para disminuir la toxicidad y contrarrestar los efectos de la sobredosis de antagonistas de folato, tales como metotrexato, trimetrexato, trimetoprima, pirimetamina.
- Para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de folato cuando no se puede corregir mediante la administración de ácido fólico por vía oral, como por ejemplo durante la nutrición parenteral total y trastornos de malabsorción severos. También se indica para el tratamiento de la anemia megaloblástica causada por una deficiencia de folato, cuando no es factible administrar un tratamiento oral.

4.2. Posología y Método de Administración

La solución inyectable es solamente para administración intravenosa e intramuscular. En el caso de la administración intravenosa, debido al contenido de calcio de la solución, no se deben inyectar más de 160 mg de folinato de calcio por minuto.

En el caso de la infusión intravenosa, antes de la administración se puede diluir folinato de calcio con solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%.

Folinato de calcio no se debe inyectar por vía intratecal (consulte la Sección 4.4).

Tratamiento de Rescate después de Dosis Intermedias o Altas de Terapia con Metotrexato:

No existen lineamientos fijos con respecto a la dosis de metotrexato que provoca una administración automática posterior de folinato de calcio, debido a que la tolerancia a este antagonista de folato depende de diversos factores (consulte la Tabla 1).

El tratamiento de rescate con folinato de calcio debe comenzar aproximadamente 24 horas después del inicio de la infusión de metotrexato. Las pautas posológicas varían en función de la dosis de metotrexato administrada. En general, folinato de calcio se debe administrar en una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m^2) cada 6 horas por 10 dosis, ya sea por vía parenteral a través de una inyección intramuscular, una inyección intravenosa en bolo o una infusión intravenosa.

Si la creatinina sérica aumenta después de la terapia con metotrexato, o si las concentraciones plasmáticas de metotrexato superan cierto umbral (consulte la Tabla 1), tan pronto como se reconozca el riesgo, se debe aumentar la dosis de folinato de calcio de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de metotrexato.

Además de la administración de folinato de calcio, las medidas para garantizar la excreción rápida de metotrexato son parte integral del tratamiento de rescate con folinato de calcio. Estas medidas incluyen:

- a) Mantenimiento de una producción de orina superior a 2500 mL/24 horas en adultos, mediante el aumento de los líquidos orales o intravenosos 12 horas antes y durante 36 horas después del final de la infusión de metotrexato.
- b) Alcalinización de la orina, de modo que el pH urinario sea mayor a 7,0 antes de la infusión de metotrexato. Durante el tratamiento, se deben evitar los alimentos, las bebidas y los medicamentos que puedan aumentar la acidez urinaria.
- c) Se debe medir la concentración plasmática de metotrexato y la creatinina sérica al menos 24, 48 y 72 horas después del inicio de la infusión de metotrexato. Se debe continuar con estas determinaciones hasta que el nivel plasmático de metotrexato sea inferior a 5×10^{-8} molar ($0,05 \mu\text{M}$).

En algunos pacientes, se puede observar un retraso de la excreción de metotrexato. Esto puede ser consecuencia de una acumulación en el tercer espacio (como se ve en la ascitis o en la efusión pleural, por ejemplo), una insuficiencia renal o una hidratación inadecuada (consulte la Sección 4.4). En tales circunstancias, se pueden indicar dosis más altas de folinato de calcio y/o la administración prolongada.

En la Tabla 1 se presentan algunos lineamientos de posología y administración.

Tabla 1: Lineamientos de Posología y Administración para el Rescate con Folinato de Calcio

| Situación Clínica | Hallazgos de Laboratorio | Posología de Folinato de Calcio y Duración |
|--|--|---|
| Eliminación normal de metotrexato | Nivel de metotrexato sérico $\leq 10 \mu\text{M}$ a las 24 horas después de la administración, $\leq 1 \mu\text{M}$ a las 48 horas y $< 0,2 \mu\text{M}$ a las 72 horas. | 15 mg IM o I.V. cada 6 horas durante 60 horas (10 dosis a partir de 24 horas después del inicio de la infusión de metotrexato). |
| Retraso de la eliminación tardía de metotrexato | Nivel de metotrexato sérico que permanece $< 0,2 \mu\text{M}$ a las 72 horas y $> 0,05 \mu\text{M}$ a las 96 horas después de la administración. | Se continúa con 15 mg IM o I.V. cada 6 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a $0,05 \mu\text{M}$. |
| Retraso de la eliminación temprana de metotrexato y/o evidencia de insuficiencia renal aguda | Nivel de metotrexato sérico $> 50 \mu\text{M}$ a las 24 horas o $> 5 \mu\text{M}$ a las 48 horas después de la administración, O aumento de un 100% o más en el nivel de creatinina sérica a las 24 horas después de la administración de metotrexato. | 150 mg I.V. cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a $1 \mu\text{M}$; luego 15 mg I.V. cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a $0,05 \mu\text{M}$. |

IM – administración intramuscular

I.V. – administración intravenosa

En combinación con 5-fluorouracilo para el tratamiento de tumores malignos, especialmente en el cáncer colorrectal.

Cuando se administra en regímenes de combinación con 5-fluorouracilo (5-FU), folinato de calcio solamente se debe administrar por vía intravenosa. No se deben mezclar los agentes (consulte la Sección 6.2). Debido al contenido de calcio de la solución, no se deben inyectar más de 160 mg por minuto.

Posología en Adultos y Adultos Mayores

Se han estudiado diversos regímenes de combinación. Se administran regímenes y posologías diferentes, sin que se haya comprobado que alguna posología sea la óptima. Con base en la evidencia clínica disponible, se ha determinado que los siguientes regímenes son efectivos en diversos tipos de tumores del tracto digestivo, especialmente en el cáncer colorrectal:

Regímenes semanales: 20 mg/m^2 de folinato de calcio mediante inyección intravenosa en bolo o de 200 a 500 mg/m^2 mediante infusión intravenosa durante 2 horas, seguido de 500 a 600 mg/m^2 de 5-FU mediante inyección intravenosa en bolo o

2600 mg/m² mediante infusión continua durante 24 horas cada semana durante 4 a 6 semanas.

Régimen quincenal: 200 mg/m² de Folinato de calcio mediante infusión intravenosa durante 2 horas, seguido de un bolo de 400 mg/m² de 5-FU y una infusión de 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Regímenes mensuales: Folinato de calcio administrado en una dosis de 20 mg/m² mediante inyección intravenosa en bolo, seguido de 5-FU en una dosis de 425 mg/m² mediante inyección intravenosa, o de 200 a 500 mg/m² mediante inyección intravenosa lenta, seguido de inmediato por 5-FU en una dosis de 370 mg/m² mediante inyección intravenosa. Este tratamiento se repite a diario durante 5 días consecutivos. Se pueden administrar ciclos posteriores después de un intervalo sin tratamiento de 28 a 35 días.

Puede ser necesario modificar las posologías de 5-FU y los intervalos de tratamiento según la condición del paciente, la respuesta clínica y la toxicidad limitante de la dosis. No es necesaria una disminución de la posología de folinato de calcio. La cantidad de ciclos repetidos que se administre es a criterio del clínico.

Con base en los datos disponibles, no se recomiendan modificaciones específicas de la posología en la administración del régimen de combinación con 5-FU en adultos mayores. Sin embargo, se debe tener especial cuidado cuando se trata a adultos mayores o a pacientes debilitados, debido a que presentan un mayor riesgo de toxicidad severa con esta terapia (consulte la Sección 4.4).

Posología en Niños

No existen datos disponibles sobre la administración de esta combinación en niños.

Sobredosis de Antagonistas de Folato

Sobredosis de metotrexato:

Folinato de calcio se debe administrar tan pronto como se reconozca la sobredosis involuntaria de metotrexato, o cuando se diagnostique un deterioro renal después de la administración de una dosis estándar de metotrexato. Se deben determinar de inmediato la concentración plasmática de metotrexato y la concentración de creatinina sérica y se les debe hacer un seguimiento periódico hasta que la creatinina sérica se encuentre en los límites normales y el metotrexato sea inferior a 0,1 µM. En pacientes no oligúricos, se debe aumentar la producción de orina mediante líquidos orales y/o intravenosos a una tasa de más de 100 mL por hora en adultos. También se debe iniciar la alcalinización de la orina.

15 mg de Folinato de calcio (aproximadamente 10 mg/m²) se deben administrar por vía intravenosa o intramuscular cada 6 horas hasta que el nivel de metotrexato sérico sea inferior a 0,05 µM. Si el nivel de metotrexato a las 24 horas es de 50 µM o mayor, o si el nivel a las 48 horas es de 5 µM o mayor, se debe aumentar la dosis de folinato de calcio a 150 mg/m² por vía intravenosa cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 1 µM, luego 15 mg cada 3 horas hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 0,05 µM.

Antídoto para los Antagonistas de Ácido Fólico Trimetrexato, Trimetoprima y Pirimetamina

Toxicidad de trimetrexato:

Prevención: Folinato de calcio se debe administrar todos los días durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. Folinato de calcio se puede administrar por vía intravenosa en una dosis de 20 mg/m² durante 5 a 10 minutos cada 6 horas para una dosis diaria total de 80 mg/m². Las dosis diarias de folinato de calcio se deben ajustar según la toxicidad hematológica de trimetrexato.

Sobredosis (posiblemente se presente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sin la administración concomitante de folinato de calcio): después de interrumpir la administración de trimetrexato, 40 mg/m² de folinato de calcio por vía intravenosa cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprima:

Después de interrumpir la administración de trimetoprima, de 3 a 10 mg/día de folinato de calcio hasta restablecer un recuento sanguíneo normal.

Pirimetamina:

En caso de dosis altas de pirimetamina o un tratamiento prolongado con dosis bajas, con base en los resultados de los recuentos de sangre periférica, se deben administrar simultáneamente de 5 a 50 mg/día de folinato de calcio.

Deficiencia de Folato

Prevención de la deficiencia de folato: En pacientes adultos, administración intravenosa de 400 µg a 5 mg de folinato de calcio por día.

Tratamiento de la deficiencia de folato: En pacientes adultos, administración intravenosa de 5 mg a 15 mg de folinato de calcio por día.

Método de Administración

Inyección intramuscular, inyección intravenosa en bolo o infusión intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

La terapia con folinato de calcio se contraindica en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Anemia perniciosa u otra anemia megaloblástica debido a una deficiencia de vitamina B12.

Para ver otras contraindicaciones de metotrexato o 5-fluorouracilo, consulte la información del producto para estos medicamentos.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Folinato de calcio solución inyectable solamente se debe administrar mediante inyección intramuscular o intravenosa; no se debe administrar por vía intratecal. Se

han informado muertes con la administración de ácido folínico por vía intratecal después de una sobredosis de metotrexato. (Consulte la Sección 4.2.)

General

El tratamiento con folinato de calcio puede ocultar una anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas generadas por una deficiencia de vitamina B12.

Folinato de calcio solamente se debe administrar con 5-fluorouracilo o metotrexato bajo la supervisión directa de un clínico con experiencia en la administración de agentes quimioterapéuticos oncológicos.

Muchos medicamentos citotóxicos – inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN – causan macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esa macrocitosis no se debe tratar con ácido folínico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona y succinimidas, existe el riesgo de aumentar la frecuencia de las convulsiones debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos. Se recomienda el monitoreo clínico, posiblemente el monitoreo de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de la dosis del medicamento antiepiléptico durante la administración de folinato de calcio y después de su interrupción. (Consulte la Sección 4.5.)

Folinato de calcio/5-fluorouracilo

Folinato de calcio puede mejorar el perfil de toxicidad de 5-fluorouracilo, especialmente en pacientes adultos mayores o debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que pueden ser limitantes de la dosis. Además, se han observado reacciones adversas hematológicas. Cuando se administran folinato de calcio y 5-fluorouracilo en combinación, la posología de 5-fluorouracilo se debe disminuir más en los casos de toxicidad que cuando se administra 5-fluorouracilo solo.

El tratamiento con 5-fluorouracilo/folinato de calcio combinados, no se debe iniciar ni mantener en pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, independientemente de la severidad, hasta que todos estos síntomas hayan desaparecido por completo.

Debido a que la diarrea puede ser un signo de toxicidad gastrointestinal, se debe monitorear atentamente a los pacientes que presenten diarrea hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo, ya que se puede producir un deterioro clínico rápido que genere la muerte. Si se presenta diarrea y/o estomatitis, se aconseja disminuir la dosis de 5-FU hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Los adultos mayores y los pacientes con un bajo rendimiento físico debido a su enfermedad son especialmente propensos a estas toxicidades. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado cuando se trata a estos pacientes.

En pacientes adultos mayores y en pacientes que se han sometido a una radioterapia preliminar, se recomienda comenzar con una posología disminuida de 5-fluorouracilo.

Folinato de calcio no se debe mezclar con 5-fluorouracilo en la misma inyección o infusión intravenosas.

Se deben monitorear los niveles de calcio en los pacientes que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo/folinato de calcio combinados y se debe administrar una suplementación de calcio si los niveles de calcio son bajos.

Folinato de Calcio/metotrexato

Folinato de calcio no se debe administrar por vía intratecal (consulte la Sección 4.2).

Para ver detalles específicos sobre la disminución de la toxicidad de metotrexato, consulte la etiqueta para profesionales de la salud referida a metotrexato.

Una sobredosis accidental con un antagonista de folato, como metotrexato, se debe tratar rápidamente como una emergencia médica. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate con folinato de calcio, disminuye la efectividad del folinato de calcio para contrarrestar la toxicidad.

Folinato de calcio no tiene efectos sobre las toxicidades no hematológicas de metotrexato, tal como la nefrotoxicidad que resulta de la precipitación de metotrexato y/o metabolito en el riñón. Es probable que los pacientes que presenten un retraso de la eliminación temprana de metotrexato desarrollen una insuficiencia renal reversible y todas las toxicidades asociadas a metotrexato (consulte la etiqueta para profesionales de la salud referida a metotrexato). La presencia de una insuficiencia renal preexistente o inducida por metotrexato se asocia posiblemente al retraso de la excreción de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis más altas o de administraciones más prolongadas de folinato de calcio.

Se deben evitar las dosis excesivas de folinato de calcio, debido a que podrían deteriorar la actividad antitumoral de metotrexato, especialmente en tumores del sistema nervioso central (SNC) en los que se acumula folinato de calcio después de ciclos repetidos.

La resistencia a metotrexato como resultado de la disminución del transporte de membrana implica también una resistencia al rescate con ácido folínico, ya que ambos medicamentos comparten el mismo sistema de transporte.

Pruebas de Laboratorio

A continuación, se presentan consejos generales para el monitoreo de los pacientes; sin embargo, las recomendaciones de monitoreo específicas pueden variar según la práctica médica local.

Terapia con Folinato de Calcio/5-fluorouracilo

Hemograma (CBC) con diferencial y plaquetas: antes de cada tratamiento; semanalmente durante los primeros dos ciclos; en el momento de la concentración más baja prevista de glóbulos blancos (GB) en todos los ciclos de ahí en adelante.

Pruebas de electrolitos y de función hepática: antes de cada tratamiento durante los primeros tres ciclos y antes de ciclo por medio de ahí en adelante.

Terapia con Metotrexato/folinato de Calcio

Niveles de creatinina sérica y niveles de metotrexato sérico: al menos una vez al día.

pH de la orina: en casos de sobredosis de metotrexato o de retraso de la excreción, monitoreo según sea apropiado, con el fin de garantizar el mantenimiento de un pH $\geq 7,0$.

4.5. Interacciones Medicamentosas y de otro Género

Cuando se administra folinato de calcio junto con un antagonista de ácido fólico (p. ej. cotrimoxazol, pirimetamina, metotrexato, antibiótico con efecto antifólico), la eficacia del antagonista de ácido fólico se puede ya sea disminuir o neutralizar por completo.

Folinato de calcio puede disminuir el efecto de sustancias antiepilépticas (fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas) y puede aumentar la frecuencia de las convulsiones (se puede observar una disminución de los niveles plasmáticos de medicamentos anticonvulsivos inductores enzimáticos debido al aumento del metabolismo hepático, ya que los folatos son uno de los cofactores) (consulte las Secciones 4.4 y 4.8).

La administración simultánea de cloranfenicol y ácido fólico en pacientes con deficiencia de folato puede resultar en el antagonismo de la respuesta hematopoyética al ácido fólico. Folinato de calcio puede aumentar la toxicidad de fluorouracilo (consulte las Secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas o en periodo de amamantamiento. No se han realizado estudios formales de toxicidad reproductiva con folinato de calcio en animales. No hay indicaciones de que el ácido fólico induzca efectos perjudiciales si se administra durante el embarazo. Durante el embarazo, solamente se deben administrar 5-fluorouracilo y metotrexato según indicaciones estrictas, donde se deben evaluar los beneficios del medicamento para la madre frente a los posibles riesgos para el feto. En caso de que se administre un tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de folato a pesar del embarazo o la lactancia, no existen limitaciones con respecto a la administración de folinato de calcio para disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

Amamantamiento

Se desconoce si folinato de calcio se excreta en la leche humana. Folinato de calcio se puede administrar durante el amamantamiento cuando se considere necesario, conforme a las indicaciones terapéuticas.

No se recomienda la administración de folinato de calcio en combinación con 5-fluorouracilo en mujeres en periodo de amamantamiento.

Fertilidad

Folinato de calcio es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y está presente en el cuerpo de manera natural. Por lo tanto, no se realizaron estudios no clínicos de toxicidad reproductiva.

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

No existe evidencia que indique que folinato de calcio afecte la capacidad de conducir u operar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

| Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento: Monoterapia con Leucovorina, Calcio DL | |
|--|-----------------------|
| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de RAM |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad |
| | Reacción anafiláctica |
| | Choque anafiláctico |
| Trastornos del sistema nervioso | Convulsiones |
| | Síncope |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Urticaria |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia |

Se han informado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), algunos mortales, en pacientes que recibían leucovorina en combinación con otros agentes con una asociación conocida a estos trastornos. No se puede excluir la contribución de la leucovorina en estos casos de SJS/NET.

En general, el perfil de seguridad depende del régimen de 5-fluorouracilo que se aplique, debido al aumento de las toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo. En la Tabla 3 se muestran otras reacciones adversas que se presentan cuando se administra en combinación con 5-fluorouracilo:

| Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento: Terapia de Combinación con Leucovorina, Calcio DL | |
|---|---|
| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de RAM |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Leucopenia |
| | Neutropenia |
| | Trombocitopenia |
| | Anemia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiperamonemia |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas |
| | Vómitos |
| | Diarrea |
| | Estomatitis |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Síndrome de Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de | Inflamación de las mucosas |

| Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento: Terapia de Combinación con Leucovorina, Calcio DL | |
|---|-----------------------|
| Clasificación por Órganos y Sistemas | Término de RAM |
| la administración | |

Se han producido muertes como resultado de la toxicidad gastrointestinal (principalmente mucositis y diarrea) y de la mielosupresión. En pacientes con diarrea, se puede producir un deterioro clínico rápido que genere la muerte.

4.9. Sobredosis

No se han informado secuelas en pacientes que han recibido cantidades significativamente más altas de folinato de calcio que aquellas indicadas en la posología recomendada. Sin embargo, las cantidades excesivas de folinato de calcio pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas de ácido fólico. En caso de que se presente una sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y folinato de calcio, se deben seguir las instrucciones para la sobredosis de 5-FU.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes desintoxicantes para el tratamiento antineoplásico

Folinato de calcio es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial para la síntesis de ácido nucleico en la quimioterapia citotóxica. Folinato de calcio se administra con frecuencia para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de antagonistas de folato, tales como metotrexato. Folinato de calcio y los antagonistas de folato comparten el mismo portador de transporte de membrana y compiten por el transporte a las células, con lo que estimulan el eflujo del antagonista de folato. También protege a las células del efecto de los antagonistas de folato mediante la repleción de la combinación de folato reducida. Folinato de calcio actúa como una fuente previamente reducida de folato H4; por lo tanto, puede desviar el bloqueo de antagonistas de folato y ofrecer una fuente para las diversas formas de coenzima del ácido fólico. Folinato de calcio también se administra con frecuencia en la modulación bioquímica de fluoropiridina (5-FU), con el fin de mejorar su actividad citotóxica. 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima fundamental que participa en la biosíntesis de pirimidina; folinato de calcio mejora la inhibición de TS mediante el aumento de la combinación de folato intracelular, con lo que estabiliza el complejo 5-FU-TS y aumenta la actividad.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración intramuscular de la solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a una administración intravenosa. Sin embargo, se alcanzan niveles séricos pico ($C_{m\acute{a}x}$) más bajos.

Distribución

Los niveles séricos pico de la sustancia primaria (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofolínico, ácido folínico) se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa y 28 minutos después de la administración intramuscular.

Las áreas bajo la curva (ABC) para L-5-formil-THF y 5-metil-THF fueron de $28,4 \pm 3,5$ mg/min./L y 129 ± 12 mg/min./L después de la administración intravenosa de una dosis de 25 mg. El D-isómero inactivo está presente en una concentración más alta que en L-5 formil tetrahidrofolato. El folato se concentra en el líquido cefalorraquídeo, aunque se distribuye a todos los tejidos corporales.

Biotransformación

Folinato de calcio es un racemato, donde la forma L (L-5-formil-tetrahidrofolato, L-5-formil-THF) es el enantiómero activo. El producto metabólico más importante del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF), que se produce principalmente en el hígado y en la mucosa intestinal.

Los niveles pico de 5-metil-THF se observan 1,3 y 2,8 horas después de la administración intravenosa e intramuscular, respectivamente. Se informa que la vida media terminal para el total de folatos reducidos es de 6,4 horas.

Eliminación

La vida media de eliminación es de 32 a 35 minutos para la forma L activa y de 352 a 485 minutos para la forma D inactiva, respectivamente. La vida media terminal total del metabolito activo es de alrededor de 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular), de un 80% a un 90% con la orina (metabolitos inactivos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos) y de un 5% a un 8% con las heces.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

No se han realizado estudios formales reproductivos con folinato de calcio en animales.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICA

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Se han informado incompatibilidades entre las formas inyectables de folinato de calcio y las formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y metotrexato.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 mL con folinato de calcio 5 mg/0,5 mL, precipitación inmediata en mezcla directa en jeringa durante 5 minutos a 25 °C, seguida de 8 minutos de centrifugado.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 mL con folinato de calcio 10 mg/0,5 mL, precipitación inmediata cuando los medicamentos se inyectaron secuencialmente en una conexión en Y sin enjuagar la rama del lado en Y entre cada inyección.

Fluorouracilo

Folinato de calcio no se debe mezclar en la misma infusión que 5-fluorouracilo, debido a que se puede formar un precipitado. Se ha demostrado que fluorouracilo 50 mg/mL con folinato de calcio 20 mg/mL, con o sin dextrosa al 5% en agua, son incompatibles cuando se mezclan en distintas cantidades y se almacenan a 4 °C, 23 °C o 32 °C en envases de cloruro de polivinilo.

Foscarnet

Se informó la formación de una solución amarilla turbia con foscarnet 24 mg/mL con folinato de calcio 20 mg/mL.

7.3 Periodo de validez

24 meses

7.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantener en refrigeración (2 - 8°C).

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.”

7.5 Naturaleza y contenido del empaque

Externo: Cartón

Interno: Ampolla de polietileno de baja densidad, incolora, sellada herméticamente.

Presentaciones comerciales:

- Caja x 5 viales x 5 mL (50 mg/5 mL)
- Caja x 10 ampollas x 5 mL
- Caja x 10 ampollas x 10 mL

7.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cuando sea necesaria la infusión intravenosa la leucovorina inyectable puede ser diluida en una infusión intravenosa de glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%, ambos en agua para inyección. Las soluciones preparadas de leucovorina en glucosa al 5% y en cloruro de sodio al 0.9% son estables por 24 horas cuando se almacenan a temperaturas de refrigeración (2°-8°C). Para evitar los peligros de contaminación microbiana, la infusión debe comenzarse tan pronto como sea práctico después de la preparación. Las soluciones mezcladas para administración parenteral deben inspeccionarse en busca de partículas y decoloración cuando el recipiente lo permita. No las use si están turbias o precipitadas.

Fabricado por: Pfizer Perth PTY Limited, Bentley, Australia

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía Ltda., Quito - Ecuador

Basado en CDS v.Feb1998 de Febrero de 1998 y CDS v1 de 30 de Junio de 2016

| | |
|------------------|---------------------|
| Nombre genérico: | Ácido fólico |
| Fecha Efectiva: | 30 de Junio de 2016 |
| Versión: | 30Jun2016 |
| Reemplaza a: | Feb1998 |