

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lederfolin 15 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de ácido folínico en forma de folinato cálcico.

Excipientes: Lactosa (114 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El folinato cálcico está indicado en:

- Anemia megaloblástica por deficiencia de folatos.
- Disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y sobredosis. En terapia citotóxica, este proceso es conocido comúnmente como "Rescate con Folinato Cálcico".

4.2 Posología y forma de administración

Tratamiento de la anemia megaloblástica por deficiencia de folatos.

La terapia oral más frecuente es la de un comprimido (15 mg) de folinato cálcico al día, normalmente durante 10-15 días.

La dosis máxima es de 25 mg ya que la absorción es saturable. El comprimido puede tomarse en ayunas o después de las comidas aunque los estudios de biodisponibilidad sólo se han llevado a cabo en este último caso (ver 5.2)

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 y ancianos.

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.

El rescate con folinato cálcico comenzará cuando hayan transcurrido 24 h después del comienzo de la infusión intravenosa con metotrexato. Los regímenes de dosificación varían dependiendo de la dosis de metotrexato administrada. En general, Lederfolin debe administrarse a una dosis de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²), cada 6 horas y para un total de 10 dosis.

Deben valorarse, al menos una vez al día, la creatinina en suero y los niveles de metotrexato. La administración de Lederfolin debe mantenerse hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 0,05 μmol/L, junto con una buena hidratación (3 litros/día) y la alcalinización de la orina (a un pH de 7 o mayor).

- Con el régimen de dosificación habitual y una eliminación normal de metotrexato, el nivel de metotrexato en suero debería ser menor a 10 μM 24 horas después de la administración de metotrexato, menor a 1 μM a las 48 horas e inferior a 0,1 μM a las 72 horas.
- Si hay un retraso tardío en la eliminación del metotrexato (el nivel en suero de metotrexato permanece por encima de 0,1 μM a las 72 horas después de la administración de metotrexato o es mayor de 0,1 μM a las 96 horas), entonces la dosis inicial de Lederfolin se continuará con 15 mg cada 6 horas hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 0,05 μM.
- En casos de retraso precoz en la eliminación de metotrexato (el nivel en suero de metotrexato es \geq a 10 μM a las 24 horas ó \geq a 1 μM a las 48 horas después de la administración de metotrexato); o se ha producido un incremento del 100% o mayor del nivel de creatinina en suero a las 24 horas de haber realizado la administración de metotrexato, se recomienda una administración de folinato cálcico IV (ver Ficha Técnica de Lederfolin inyectable). Asimismo, en presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, el folinato cálcico debería ser administrado parenteralmente.

La hidratación (3 litros/día) y la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico debe asegurarse concomitantemente. La cantidad de bicarbonato debe ajustarse para mantener la orina a un pH de 7 o mayor.

Antídoto para los antagonistas del ácido fólico: trimetrexato, trimetoprim, pirimetamina.

a) 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 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): en este caso se recomienda la administración de folinato vía intravenosa (consultar ficha técnica correspondiente).

b) Toxicidad por Trimetoprim

Tras suspender trimetoprim, 7,5 mg / día folinato cálcico por vía oral hasta la normalización del recuento hematológico.

c) Pirimetamina:

En casos de altas dosis de pirimetamina o de tratamientos prolongados con bajas dosis de esta se administraran de 7,5 mg a 45 mg/día de folinato cálcico basados en los recuentos hematológicos. Teniendo en cuenta que la absorción se satura a partir de 25 mg, en estas circunstancias sería recomendable usar la vía parenteral (ver apartado 5.1 y ficha técnica de Lederfolin inyectable).

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.

Respecto a la utilización de folinato cálcico con metotrexato durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6 y el resumen de características del producto de los medicamentos que contienen metotrexato.

4.4 **Advertencias especiales y precauciones de empleo**

El folinato cálcico sólo puede ser utilizado con metotrexato bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos en el cáncer.

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 macrocitos (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitos 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 antiepilépticos. Se recomienda la monitorización clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de las dosis de fármacos antiepilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación (ver también la sección 4.5. Interacciones).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Laap (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 un retraso en la eliminación del metotrexato pueden desarrollar un fallo renal reversible y 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 impedir 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 fólico 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 interaccionen con el metotrexato (por ejemplo medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albúmina sérica).

4.5 Interacciones con otros medicamentos 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, en caso de no respetar las dosis recomendadas.

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de los fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes epilépticos (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsivos inductores enzimáticos debido al metabolismo hepático producido por los folatos que actúan como cofactores) (ver también las secciones 4.4. y 4.8).

4.6 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.

Referirse al Resumen de Características del producto de los medicamentos que contengan metotrexato, u otros antagonistas de folatos.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No hay evidencia de que el folinato cálcico ejerza algún efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En la clasificación por órganos, las reacciones adversas están enumeradas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse la frecuencia a partir de datos disponibles

Clase de órganos y sistemas Reacción adversa

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia no conocida Reacciones alérgicas, urticaria

Muy raras Reacciones anafilactoides/anafilácticas (incluido shock)

Trastornos del sistema nervioso

Raras Convulsiones y/o síncope. Aumento en la frecuencia de ataques en pacientes epilépticos (ver también la sección 4.5).

Trastornos psiquiátricos

Raras Insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida Fiebre

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con levofolínato cálcico en combinación con otros agentes cuya asociación con estos trastornos es conocida. No puede excluirse alguna contribución del levofolínato cálcico en estos casos de SSJ/NET.

4.9 Sobredosis

No se han notificado secuelas en pacientes que han 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

El folinato cálcico es un racemato donde la forma-L (L-5-formil-tetrahydrofolato, L-5-formil-THF), es un enantiómero activo y mientras que la forma D es inactiva.

El folinato cálcico es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahydrofólico. 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 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.

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 (ver apartado 4.2.)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El nivel plasmático máximo se alcanza 2 horas después de la administración oral.

La biodisponibilidad de una dosis oral es del 92% en comparación con la biodisponibilidad de la administración intravenosa.

La absorción digestiva se satura con dosis superiores a 25 mg, por lo cual no se recomiendan dosis superiores a estas por vía oral.

Metabolismo

El metabolito mayor del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahydrofólico (5-metil-THF).

Distribución

El volumen de distribución del total de folatos tras la administración de 25 mg de Lederfolin oral es de 44 litros.

Eliminación

La semivida terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas.

El 80-90% se excreta con la orina (metabolitos 5- y 10-formil-tetrahydrofolatos inactivos), 5-8% con las heces.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No hay datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica además de los datos incluidos en otras secciones del Resumen de Características del Producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan envasados en blísteres de PVC-PVDC aluminio.
El contenido de los envases es de 10 comprimidos

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avenida de Europa, 20 B;
Parque empresarial La Moraleja (Alcobendas) 28108- (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.543

9. FECHA DE REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

30 de Mayo de 2008

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2011