

ANEXO I

LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, CONCENTRACIONES DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION, ENVASES Y TAMAÑOS DE ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado</u> <u>Miembro</u>	<u>Titular de la</u> <u>Autorización de</u> <u>Comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Concentración</u> <u>n</u>	<u>Forma</u> <u>farmacéutica</u>	<u>Vía de</u> <u>administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Contenido/</u> <u>concentración</u>	<u>Tamaño</u> <u>del</u> <u>envase</u>
Austria	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 25
Bélgica	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin Calcium	3 mg/1 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	3 mg/ml	6
		Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 10

Alemania	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1, 10
		Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
		Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg	Polvo para solución inyectable	IV o IM	Vial	30 mg	1, 5, 10
		Leucovorin	3 mg/1 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
		Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1
		Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Solution for injection	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Solution for injection	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Solution for injection	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	500 mg/50 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	900 mg/90 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10

	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1, 5, 10
Grecia	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou 1 25th Martiou Str. 164 52 Athens Greece	Leucovorin/Led erle	100 mg/10 ml Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1
		Leucovorin/Led erle	200 mg/20 ml Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1
		Leucovorin/Led erle	30 mg Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial	30 mg	1
Irlanda	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS United Kingdom	Lederfolin	350 mg/35 ml Solución inyectable	IV, IM	Vial	10 mg/ml	1
		Lederfolin	350 mg Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial	350 mg	1
		Lederfolin	15 mg Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial	15 mg	1
		Lederfolin	30 mg Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial	30 mg	1
Luxemburgo		Lederfolin	3 mg/1 ml Solución inyectable	IV, IM	Ampolla	3 mg/ml	10
	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, Calcium	Ledervorin	3 mg/1 ml Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	3 mg/ml	6

1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1

Portugal Teofarma s.r.l. Head Office : via F.lli Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Italy	Lederfoline	5 mg/2 ml	Solución inyectable	IV o IM	Ampolla	2.5 mg/ml	1
	Lederfoline	50 mg/5 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	350 mg/35 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Solución inyectable	IV o IM	Vial	10 mg/ml	1

España	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23	Lederfolin	50 mg	Polvo para solución inyectable	IV o IM	Polvo : Vial Polvo : 50 mg Agua para Agua para inyectables: inyectables: 5 Ampolla ml	1
	Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastián de los Reyes Madrid España	Lederfolin	350 mg	Polvo para solución inyectable	IV	Vial 350 mg	1
		Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Solución inyectable	IM	Ampolla 3 mg/1 ml	6
Reino Unido	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom	Lederfolin	350 mg/35 ml	Solución inyectable	IV, IM	Vial 10 mg/ml	1
		Lederfolin	350 mg	Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial 350 mg	1
		Calcium Leucovorin	15 mg	Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial 15 mg	1
		Calcium Leucovorin	30 mg	Polvo para solución inyectable	IV, IM	Vial 30 mg	1
		Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Solución inyectable	IV, IM	Ampolla 3 mg/ml	10

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LEDERFOLINE (y nombres asociados – véase el Anexo I)

El folinato cálcico es la sal cálcica del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Se trata de un metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial para la síntesis de ácidos nucleicos en algunos tratamientos citotóxicos. Este producto existe desde hace cincuenta años, habiéndose utilizado principalmente bajo la supervisión de oncólogos.

Francia presentó ante la EMEA una remisión de Lederfoline y nombres asociados por divergencias en los resúmenes de las características del producto autorizados por procedimientos nacionales, sobre todo en las secciones de “indicaciones”, “posología” y “contraindicaciones” de dichos resúmenes.

Basándose en los motivos de la remisión, el CPMP consideró la armonización de los resúmenes de las características del producto, especialmente con respecto a las indicaciones terapéuticas, la posología y las contraindicaciones.

Se consideraron los aspectos siguientes relativos a la calidad, la eficacia y la seguridad.

- Aspectos relativos a la calidad

No se identificó ningún aspecto relativo a la calidad y se armonizaron los aspectos farmacéuticos del RCP, salvo las secciones que deberán ser introducidas a escala nacional por los Estados miembros cuando adopten el RCP armonizado.

- Aspectos relativos a la eficacia

El uso del folinato cálcico con metotrexato y en combinación con 5-FU (especialmente en el cáncer colorrectal) se considera bien documentado aunque existan distintas posologías, sobre todo para el segundo. El folinato cálcico se reconoce también como un antídoto para los antagonistas del ácido fólico trimetrexato, trimetoprima y pirimetamina. Finalmente, el folinato cálcico puede administrarse por vía intravenosa para la prevención y tratamiento de la deficiencia de folato cuando ésta no pueda prevenirse ni corregirse con la administración de ácido fólico por vía oral.

- Aspectos relativos a la seguridad

Se reconoció la existencia de una contraindicación en el caso de anemia perniciosa y otras anemias causadas por deficiencia de vitamina B12. Se revisó la sección sobre embarazo y lactancia, considerando que la recomendación depende principalmente del uso simultáneo de un tratamiento citotóxico. No se consideraron otros aspectos particulares relativos a la seguridad, pero se aclaró el texto de las secciones de contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, interacciones, embarazo y lactancia y efectos secundarios y se adaptó a la directriz sobre el resumen de las características del producto.

Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo

A lo largo de 50 años, se ha adquirido experiencia con el uso clínico y la seguridad del folinato cálcico. A partir de la documentación remitida por los titulares de las autorizaciones de comercialización y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo del folinato cálcico (solución inyectable y polvo para solución inyectable) es favorable para las indicaciones aprobadas y armonizadas.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando que,

- el ámbito de la remisión ha sido la armonización de los resúmenes de las características del producto,

- el resumen de las características del producto propuesto por los titulares de las autorizaciones de comercialización se ha evaluado a partir de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CPMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto se incluye en el Anexo III para Lederfoline y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**NOTA: ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN
CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.**

**LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y
PUEDE QUE NO REPRESENTA EL TEXTO ACTUAL.**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<Lederfolin y nombres asociados> <concentración> <forma farmacéutica>

(Ver Anexo I - A ser implementado nacionalmente)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<Cada vial de <X ml> de solución contiene <Y mg/ml> de ácido folínico en forma de folinato cálcico>.
<Cada vial de polvo contiene <X mg> de ácido folínico en forma de folinato cálcico. Después de la reconstitución, la concentración es <Y mg/ml>

(Ver Anexo I - A ser implementado nacionalmente)

Ver el apartado 6.1. "Lista de excipientes"

3. FORMA FARMACÉUTICA

<Solución inyectable>

<Polvo para solución inyectable>

(Ver Anexo I - A ser implementado nacionalmente)

4. DATOS CLÍNICOS

(Las secciones marcadas como [...] no son aplicables a las concentraciones de 3 mg/1 ml y 5 mg/2 ml).

4.1 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 sobredosis en adultos y niños. En terapia citotóxica, este proceso es conocido comunmente como "Rescate con Folinato Cálcico".
- [en combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica].

4.2 Posología y forma 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 sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%, antes de su uso. Ver las secciones 6.3 y 6.6.

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 por debajo de 0,05 µmol/l:
≥ 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 metastático, 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.*

4.3 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.

Respecto a la utilización de folinato cálcico con metotrexato [o 5-fluorouracilo] durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6. "Embarazo y Lactancia" y el resumen de características del producto de las especialidades farmacéuticas que contienen metotrexato [y 5-fluorouracilo].

4.4 Advertencias especiales y precauciones de empleo

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, mecaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido folínico.

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 (ver también la sección 4.5. Interacciones).

[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 se refiere 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 como 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.

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de las sustancias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencias 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) (ver también las secciones 4.4. y 4.8).

La administración concomitante de folinato cálcico con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar la eficacia y toxicidad del 5-fluorouracilo [(ver secciones 4.2., 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.

[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.]

Referirse al Resumen de Características del producto de las especialidades farmacéuticas que contengan metotrexato, otros antagonistas de folatos [y 5-fluorouracilo].

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 tenga efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

[Para ambas indicaciones terapéuticas:]

Trastornos del sistema inmune:

Muy raros (< 0,01%): reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria.

Trastornos psiquiátricos:

Raros (0,01-0,1%): insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.

Trastornos neurológicos:

Raros (0,01 - 0,1%): aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos (ver también la sección 4.5. Interacciones).

Trastornos generales y condiciones en los lugares de administración:

Poco frecuentes (0,1 - 1%): 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 (>10%): vómitos y náuseas.

Trastornos generales y condiciones en los lugares de administración:

Muy frecuentes (> 10%): toxicidad de la mucosa (severa).

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

Régimen semanal:

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes (>10%): diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que resultan en la admisión hospitalaria para el tratamiento e incluso la muerte.]

4.9 Sobredosificación

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.]

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes dexintoxicantes 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 completan el transporte en 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

(A ser implementados nacionalmente.)

6.2 Incompatibilidades

Se han observado incompatibilidades entre formas inyectables de folinato cálcico y formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y metotrexato.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml con folinato cálcico 5 mg/0,5 ml, precipitación inmediata tras la mezcla directa en jeringa durante 5 minutos a 25°C seguido de 8 minutos de centrifugación.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml con folinato cálcico 10 mg/0,5 ml, precipitación inmediata cuando los fármacos se inyectan secuencialmente en un equipo en Y sin haber aclarado un brazo del equipo entre inyecciones.

Fluorouracilo

El folinato cálcico no debe mezclarse en la misma perfusión que el 5-fluorouracilo porque se puede formar un precipitado. 50 mg/ml de fluorouracilo con 20 mg/ml de folinato cálcico, con o sin dextrosa al 5% en agua, han demostrado ser incompatibles cuando se mezclan en distintas cantidades y almacenan a 4°C, 23°C, o 32°C en envases de policloruro de vinilo.

Foscarnet

24 mg/ml de Foscarnet con 20 mg/ml de folinato cálcico: se ha reportado la formación de una solución amarilla turbia.

6.3. Periodo de validez

(A ser implementada nacionalmente)

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a 2°C-8°C (en nevera).

No conservar por encima de 25°C.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

(A ser implementadas nacionalmente).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

(Ver Anexo I – A ser implementado nacionalmente).

No se comercializarán todos los tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

(Ver Anexo I – A ser implementado nacionalmente).

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO