

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FOLIDAN® 6, inyectable - Folinato cálcico (DCI)

FOLIDAN® 50, inyectable - Folinato cálcico (DCI)

FOLIDAN® 350, inyectable - Folinato cálcico (DCI)

2. composición cualitativa y cuantitativa

FOLIDAN® 6: Por ampolla:

Acido folínico (en forma de folinato cálcico (DCI)) 6 mg

Excipientes c.s.

FOLIDAN® 50: Por vial liofilizado:

Acido folínico (en forma de folinato cálcico (DCI)) 50 mg

Excipientes c.s.

FOLIDAN® 350: Por vial liofilizado:

Acido folínico (en forma de folinato cálcico (DCI)) 350 mg

Excipientes c.s.

3. forma farmacéutica

FOLIDAN® 6: Inyectable, vía parenteral

FOLIDAN® 50: Inyectable, vía parenteral

FOLIDAN® 350: Inyectable, vía endovenosa

4. datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de los efectos indeseados hematopoyéticos de los antagonistas del ácido fólico, fundamentalmente del metotrexato. Su actividad se basa en su capacidad para impedir la inhibición de la dihidrofolato reductasa inducida por los antagonistas del ácido fólico.

A altas dosis, su indicación se basa en la modulación del metabolismo celular de 5-Fluorouracilo.

Tratamiento de las sobredosificaciones accidentales de metotrexato.

4.2. Posología y forma de administración

Terapéutica de "rescate": Debe administrarse el folinato cálcico después de un intervalo de tiempo apropiado (normalmente a las 24 horas) desde la administración de metotrexato. Las dosis normalmente empleadas son hasta 120 mg, durante las primeras 12 ó 24 horas, por inyección intramuscular, endovenosa o infusión continua, seguidas por 12 mg intramusculares cada 6 horas durante 48-72 horas.

Transcurridas 24 horas desde el inicio del tratamiento con metotrexato, se deben determinar los niveles del mismo en plasma, así como también los de creatinina sérica. Si en esa determinación los niveles plasmáticos de metotrexato fueran superiores a $5 \cdot 10^{-6} \text{M}$ (mayor a 2 desviaciones estándar sobre la norma) y/o la creatinina sérica se incrementara más del 50% de los previos al tratamiento con metotrexato, el rescate estándar descrito con folinato cálcico puede ser inadecuado pudiendo permitir el desarrollo de mielosupresión u otra toxicidad. En estas circunstancias se debe utilizar un "rescate ampliado" con folinato cálcico que incluye la administración inmediata de 100 mg/m² de folinato cálcico cada 3 horas hasta que las concentraciones séricas de metotrexato vuelvan a $5 \cdot 10^{-8} \text{M}$. En sucesivas administraciones de metotrexato se efectuará idéntica pauta.

Modulación de 5-Fluorouracilo: Las dosis más utilizadas oscilan entre 200 a 500 mg/m²/día de ácido folínico exclusivamente por vía endovenosa, tanto en perfusión como en inyección directa lenta. Sin embargo, las dosis de ambos compuestos pueden ser modificadas en función de los resultados clínicos. El tratamiento puede realizarse diariamente o en tandas semanales.

Sobredosificación de agentes antifólicos: Se administrará a dosis igual o más alta que la dosis del antifólico administrado. Como norma general pueden administrarse 75 mg en infusión endovenosa durante 12 horas, seguidos de 12 mg por vía intramuscular cada 6 horas, durante 24 horas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al preparado.

El folinato cálcico no debe usarse como agente único en el tratamiento de la anemia perniciosa, pues aunque origina remisión hematológica, no impide la progresión de las manifestaciones neurológicas. Tampoco debe utilizarse en el tratamiento de otras anemias megaloblásticas con deficiencia de vitamina B₁₂.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El folinato cálcico no afecta a otros efectos tóxicos de metotrexato, tales como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación del fármaco en el riñón.

En la administración conjunta con 5-Fluorouracilo las dosis de ambos deben ser bien establecidas, para evitar la agravación de los efectos secundarios debidos a la toxicidad de 5-Fluorouracilo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No debe ser administrado concomitantemente con inhibidores de la actividad bacteriana u otros antagonistas del ácido fólico, como trimetoprima o pirimetamina.

En pacientes que reciben tratamiento anticonvulsivante, con fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimidas y otros fármacos relacionados, el ácido folínico puede antagonizar en parte el efecto antiepiléptico, incrementando la frecuencia de crisis.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

El folinato cálcico debe administrarse a embarazadas únicamente si está claramente indicado.

Lactancia:

Ya que múltiples fármacos se excretan por esta vía, el folinato cálcico a altas dosis deberá administrarse con precaución a madres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Se han descrito, en algún caso aislado, reacciones alérgicas por hipersensibilización individual al ácido folínico.

Cuando se utiliza en la modulación del metabolismo celular con 5-Fluorouracilo, la mayoría de los efectos secundarios son debidos a la administración de este último. Se han descrito diarrea (con riesgo de deshidratación en los ancianos), mucositis, estomatitis, reacciones cutáneas (sequedad de la piel, eritema), conjuntivitis, lagrimeo y leucopenia.

4.9. Sobredosificación

No se presentan intoxicaciones con su uso.

5. propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Si los folatos intracelulares han sido reducidos por sus antagonistas, la administración de ácido folínico permite restablecer los folatos reducidos y revertir o prevenir toxicidades producidas por el agente antifólico (por ejemplo, el metotrexato). Ya que el ácido folínico no necesita ser reducido por la dihidrofolato reductasa para intervenir en el ciclo del ácido fólico, puede restablecer los niveles de folatos reducidos aún en presencia de inhibidores de la dihidrofolato reductasa como el metotrexato. Esta actividad del ácido folínico es similar para todos los inhibidores de la dihidrofolato reductasa: metotrexato, trimetoprima, pirimetamina, etc.

El mecanismo de acción para potenciar la actividad del 5-Fluorouracilo es diferente del anterior. El principal objetivo en este segundo mecanismo de acción es el incremento de cofactores folato reducidos y, principalmente, el 5,10 - metilentetrahidrofolato. El 5-fluorouracilo inhibe la timidilato sintetasa a través de su metabolito, 5-fluoro-2 - deoxiuridina monofosfato. Este, forma un complejo ternario covalente con la timidilato sintetasa y el 5,10-metilentetrahidrofolato, al sustituir a la deoxiuridina monofosfato. Esta unión impide la producción de deoxitimidina monofosfato, mientras los niveles de folatos endógenos sean correctos. Las concentraciones de estos folatos están disminuidas, principalmente en células tumorales resistentes al 5-Fluorouracilo. La forma levógira del ácido folínico es metabolizada tras su administración en diferentes metabolitos como son el 5-metiltetrahidrofolato, el 5,10-metilentetrahidrofolato, el tetrahidrofolato y en otros folatos reducidos. Así, la administración de ácido folínico aumenta la disponibilidad de los

folatos reducidos, incrementando la formación del complejo ternario. La resistencia celular al tratamiento con 5-Fluorouracilo queda así superada al administrarse concentraciones elevadas de ácido folínico en bolus o en perfusiones de corta duración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El ácido folínico es el único tetrahidrofolato lo suficientemente estable para permitir su conservación envasado. El isómero dextro del ácido folínico posee un tiempo de vida media de 8-12 horas ya que no es metabolizado y es excretado inalterado por vía renal.

El isómero levógiro posee un tiempo de vida media a de 20 minutos y b de 1-2 horas. Esta corta duración es debida a su rápido metabolismo en: tetrahidrofolato, 5-metiltetrahidrofolato, 5,10 - metilen tetrahidrofolato, 5-meteniltetrahidrofolato y otros cofactores fólicos. A los 10 minutos de la inyección aparecen niveles del 5-metiltetrahidrofolato. Su tiempo de vida media es de 5-7 horas, con una t_{max} de 2 horas. El tiempo de vida media del resto de metabolitos es de 5-6 horas. La proporción del área bajo la curva entre la forma levógira del ácido folínico y el 5-metiltetrahidrofolato es de 4, en favor de éste último, debido al rápido metabolismo.

El principal mecanismo de eliminación de la forma levógira es por metabolismo, y del 5-metiltetrahidrofolato es renal, hepático y metabólico.

Debido al mecanismo de acción diferente, el ácido folínico en tratamiento de rescate debe ser administrado después de unas 24 horas tras la administración de metotrexato. En el caso del tratamiento con 5-Fluorouracilo, la administración de ácido folínico debe ser anterior a la del quimioterápico para permitir la inclusión del folato en el ciclo metabólico afectado por el 5-Fluorouracilo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda tras administración endovenosa en ratón presentó una DL_{50} de 60 mg/kg (ampollas de 3 mg/ml) y DL_{50} de 200 mg/kg (ampollas de 10 mg/ml).

En estudios de toxicidad subaguda tras administración de 0,3 mg/kg/día por vía intramuscular durante 21 días en perros, se detectó un aumento del peso del bazo, una ligera inflamación focal pulmonar en un perro, un granuloma y un microabceso en el tiroides de otro perro, y una moderada infiltración neutrofílica en los ganglios linfáticos de 2 perros. El resto de parámetros fue normal.

Los resultados de los estudios teratogénicos, a dosis de 100 mg/kg por vía intramuscular en los días 11-13 de gestación de ratón, fueron negativos. Los mismos resultados fueron obtenidos tras administración subcutánea de 15 mg/kg de ácido folínico en los días 12-16 de gestación en ratón.

6. datos farmaceuticos

6.1. Relación de excipientes

FOLIDAN® 6 FOLIDAN® 50 FOLIDAN® 350

Cloruro de sodio Cloruro de sodio Cloruro de sodio

Edetato de disodio Parahidroxibenzoato de Hidróxido de sodio

Acido clorhídrico metilo de sodio

Parahidroxibenzoato de Parahidroxibenzoato de

metilo de sodio propilo de sodio

Parahidroxibenzoato de Ácido clorhídrico

propilo de sodio Agua para inyectables

Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

Estas especialidades no deben mezclarse con otros medicamentos para su administración endovenosa.

6.3. Período de validez

FOLIDAN[®] 6: Período de validez de 2 años mantenido en su estuche a 4 °C.

FOLIDAN[®] 50: Período de validez de 2 años a temperatura ambiente (25 °C)

FOLIDAN[®] 350: Período de validez de 2 años a temperatura ambiente (25 °C)

6.4. Precauciones especiales de conservación

FOLIDAN[®] 6 debe conservarse en nevera a 4 °C.

FOLIDAN[®] 50 y FOLIDAN[®] 350 no requieren condiciones especiales de conservación y almacenamiento.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

FOLIDAN[®] 6: Envase con 6 ampollas de 2 ml conteniendo 6 mg/ampolla

FOLIDAN[®] 50: Envase con 1 vial liofilizado de 50 mg y 1 ampolla con 5 ml de disolvente.

Envase clínico con 50 viales liofilizados de 50 mg y 50 ampollas de disolvente.

FOLIDAN[®] 350: Envase con 1 vial liofilizado de 350 mg.

6.6. Instrucciones de uso / manipulación

Terapéutica de "rescate": Debe administrarse el folinato cálcico después de un intervalo de tiempo apropiado (normalmente a las 24 horas) desde la administración de metotrexato.

Modulación de 5-Fluorouracilo: Deberá administrarse el folinato cálcico previamente a 5-Fluorouracilo para permitir su incorporación en el metabolismo celular.

Debido al contenido en Ca²⁺ de la solución (0,002 mmol Ca²⁺ por mg de ácido fólico)

no deben inyectarse más de 160 mg de ácido fólico por minuto.

En los casos de administración endovenosa directa, 1 vial de FOLIDAN® 350 debe ser reconstituido con 17 ml de agua estéril para inyección (la solución contendrá 20 mg/ml de ácido fólico). Su administración debe ser inmediata ya que FOLIDAN® 350 no contiene conservantes.

Si la administración se realiza por perfusiones endovenosas, FOLIDAN® 350 será previamente disuelto en suero salino y la duración recomendada de las mismas será de alrededor de una hora.

Sobredosificación de antagonistas del ácido fólico: Deberá administrarse el folinato cálcico durante la 10 hora, siendo generalmente inefectivo a partir de las 4 horas de la administración del antifólico.

6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización.

ALMIRALL PRODEFARMA, S.A.

General Mitre, 151

08022-BARCELONA

7. Fecha de la revisión del texto

Mayo 2000

Mod. FT.01 (15/12/99)