

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isovorin 175 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 175 mg de ácido levofolínico en forma de levofolinato cálcico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanquecino a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- 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".
- En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Rescate de levofolinato cálcico en la terapia con metotrexato

Como el régimen de dosificación para el rescate con levofolinato cálcico depende ampliamente de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato, el protocolo con metotrexato determinará el régimen de dosis de rescate con levofolinato 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 levofolinato cálcico.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrar los regímenes utilizados en adultos, ancianos y niños:

El rescate con levofolinato 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 12.5 a 25 mg por vía parenteral debido a la absorción enteral saturable del levofolinato cálcico.

El rescate con levofolinato cálcico es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La dosis y duración del rescate con levofolinato cálcico depende 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 levofolinato cálcico es de 7.5 mg (3 a 6 mg/m<sup>2</sup>) para administrarse entre 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 administración de la forma oral.

Además de la administración de levofolinato 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 levofolinato 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 levofolinato cálcico de acuerdo a la siguiente tabla:

Nivel sanguíneo residual de metotrexato 48 horas después del inicio de la administración de metotrexato:	Levofolinato 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 mol/l	7.5 mg/ m <sup>2</sup>
≥ 1,0 mol/l	50 mg/ m <sup>2</sup>
≥ <u>2,0 mol/l</u>	<u>100 mg/ m<sup>2</sup></u>

#### En combinación con 5-fluoruracilo 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:

Régimen pauta bimensual: 100 mg/m<sup>2</sup> de levofolinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, seguidas de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo mediante inyección intravenosa y una perfusión a las 22 horas de 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Régimen pauta semanal: 10 mg/m<sup>2</sup> de levofolinato cálcico por inyección intravenosa en bolo o de 100 a 250 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas más 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de levofolinato cálcico.

Régimen pauta mensual: Levofolinato cálcico administrado a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> mediante inyección intravenosa en bolo o de 100 a 250 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida

inmediatamente de 425 o 370 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU como inyección intravenosa en bolo durante 5 días consecutivos.

Para la terapia de combinación con 5-fluorouracilo, puede ser necesaria la modificación de la dosis de 5-fluorouracilo y el intervalo libre de tratamiento dependiendo del estado del paciente, respuesta clínica y toxicidad limitante de la dosis. No se requiere una reducción de la dosis de levofolinato cálcico.

La decisión sobre el número de ciclos repetidos utilizados se deja al criterio del médico.

Población pediátrica

No hay datos disponibles del uso de esta combinación en niños.

Antídoto para los antagonistas de ácido fólico, trimetrexato, trimetoprima y pirimetamina:

- ... Toxicidad de trimetoprima:
  - Después de interrumpir la trimetoprima, debe administrarse una dosis de 1.5 a 5 mg diarios de levofolinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.
  
- ... Toxicidad de pirimetamina:
  - En caso de administración de altas dosis o de tratamiento prolongado con dosis bajas de pirimetamina, deben administrarse simultáneamente de 2.5 a 25 mg de levofolinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.
  
- ... Toxicidad de trimetrexato:
  - Prevención: debe administrarse levofolinato cálcico cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato.

El levofolinato cálcico puede administrarse tanto por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 40 mg/m<sup>2</sup>, como por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> administradas a intervalos de tiempo iguales. Las dosis diarias de levofolinato cálcico deben ajustarse dependiendo de la toxicidad hematológica del trimetrexato.

- Sobredosis (posiblemente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/m<sup>2</sup> sin administración concomitante de folinato cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 20 mg/m<sup>2</sup> levofolinato cálcico debe administrarse cada 6 horas durante 3 días.

#### Método de administración

Únicamente para administración intravenosa e intramuscular.

En caso de administración intravenosa, no deben inyectarse más de 160 mg de levofolinato cálcico por minuto debido al contenido en calcio de la solución.

Para la perfusión intravenosa, el levofolinato cálcico reconstituido puede diluirse antes de su uso. Para instrucciones en la reconstitución y dilución del medicamento ver las secciones 6.3 y 6.6.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado en la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Respecto a la utilización de levofolinato cálcico con metotrexato o 5-fluorouracilo durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6 *Fertilidad, embarazo y lactancia*, y para mayor información la ficha técnica de los medicamentos que contienen metotrexato y 5-fluorouracilo.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El ácido levofolínico (como levofolinato cálcico) debe administrarse solo por vía intramuscular o intravenosa y no debe administrarse por vía intratecal. Cuando el levofolinato cálcico se administra por vía intratecal tras la sobredosis intratecal de metotrexato, se han registrado casos de muerte.

##### *General*

El levofolinato cálcico sólo debe utilizarse con metotrexato o 5-fluorouracilo bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos antitumorales.

El levofolinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B<sub>12</sub>.

Muchos agentes citotóxicos - inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN - conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido folínico.

Los folatos en dosis altas pueden antagonizar parcialmente el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína, succinimidas y primidona, incrementando la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de los medicamentos anticonvulsivantes inductores enzimáticos debido a un aumento del metabolismo hepático, por ser los folatos uno de los cofactores), ver sección 4.5. Durante la administración y tras la retirada del ácido L-folínico (como levofolinato cálcico) se recomienda hacer un seguimiento clínico, si es posible monitorizar las concentraciones plasmáticas y si es necesario, realizar un ajuste de la dosis del fármaco antiepiléptico.

##### *Levofolinato cálcico/5-fluorouracilo*

El levofolinato cálcico puede aumentar el perfil de toxicidad de 5-fluorouracilo particularmente en ancianos o en pacientes debilitados. Las manifestaciones más comunes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, las cuales pueden limitar la dosis. Cuando, en casos de toxicidad, L-folínico (como levofolinato cálcico) y el 5-fluorouracilo son utilizados en combinación, la dosis de 5-fluorouracilo debe ser reducida respecto a la dosis del 5-fluorouracilo si se utilizara solo.

El tratamiento combinado de 5-fluorouracilo/levofolinato cálcico no debe ser ni iniciado ni mantenido en pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, a pesar de la severidad, hasta que todos esos síntomas hayan desaparecido completamente.

Debido a que la diarrea puede ser un signo de toxicidad gastrointestinal, los pacientes que presenten diarrea deben ser monitorizados cuidadosamente hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente, ya que puede ocurrir un rápido deterioro clínico que conduzca a la muerte. Si existe diarrea y/o estomatitis, es

aconsejable reducir la dosis de 5-fluorouracilo. Los ancianos y pacientes con una salud general débil debido a su enfermedad tienen especialmente riesgo de estas toxicidades. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado en el tratamiento de estos pacientes.

En ancianos y pacientes que han recibido una radioterapia preliminar, es recomendable empezar con una dosis reducida de 5-fluorouracilo.

El ácido levofolínico no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma perfusión o inyección, ya que puede formarse un precipitado.

Deben monitorizarse los niveles de calcio en aquellos pacientes que reciben una combinación de 5-fluorouracilo y ácido levofolínico (como levofolinato cálcico). Si los niveles de calcio son bajos, se debe proporcionar tratamiento con suplementos de calcio.

#### *Levofolinato cálcico/metotrexato*

La sobredosis accidental con antagonistas de folatos, como el metotrexato, debe ser tratada rápidamente como una emergencia médica. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate con levofolinato cálcico, desciende la efectividad del levofolinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Levofolinato cálcico no tiene efecto en la toxicidad no hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación de metotrexato y/o su metabolito en el riñón. Los pacientes que experimenten eliminación retardada de metotrexato son propensos a desarrollar fallo renal reversible y todas las toxicidades asociadas a metotrexato. La presencia de insuficiencia renal pre-existente o inducida por metotrexato está potencialmente asociada con la excreción retardada de metotrexato y puede incrementar la necesidad de dosis mayores o un uso más prologado de levofolinato cálcico.

La posibilidad de que el paciente que esté tomando otros medicamentos que interaccionen con metotrexato (por ejemplo medicamentos que interfieran en la eliminación de metotrexato o se unan a la albúmina sérica) debe ser siempre considerada cuando sean observadas anormalidades de laboratorio o toxicidad clínica.

Dosis excesivas de levofolinato cálcico deben ser evitadas ya que puede afectar a la actividad antitumoral de metotrexato, especialmente en tumores del SNC donde el levofolinato cálcico se acumula después de repetidos tratamientos.

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

#### *Pruebas de laboratorio*

##### *Metotrexato/levofolinato cálcico*

- Niveles séricos de creatinina y niveles séricos de metotrexato, al menos una vez al día.
- pH en orina: en casos de sobredosis de metotrexato o excreción retardada, monitorización apropiada para asegurar el mantenimiento de  $\text{pH} \geq 7,0$ .

### 5-fluorouracilo/folinato cálcico

Debe hacerse un hemograma completo con recuento plaquetario antes de iniciar cada ciclo de tratamiento con la combinación de levofolínico/5-fluorouracilo. Estas determinaciones deben repetirse semanalmente en los dos primeros ciclos y posteriormente una vez por ciclo, determinando los valores leucocitarios.

Antes de iniciarse cada ciclo de tratamiento, deberán determinarse los valores de electrolitos y hacerse las pruebas de la función hepática.

En los casos de mayor toxicidad, deberán hacerse las siguientes modificaciones posológicas:

Diarrea y/o estomatitis	Nadir de Leucocitos/mm <sup>3</sup>	Nadir de Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Dosis de 5-fluorouracilo
Moderada	1.000 - 1.900	25.000-75.000	Reducción del 20%
Grave	< 1.000	< 25.000	Reducción del 30%

Antes de iniciar cada ciclo siguiente deberá evaluarse el grado de toxicidad hematológica persistente. El ciclo deberá aplazarse en el caso de que el recuento de leucocitos sea inferior a 4.000/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas inferior a 130.000/mm<sup>3</sup>. Solo se iniciará cuando el recuento sea igual o superior a esas cifras. Si dichos valores no se alcanzan en el plazo de dos semanas, deberá interrumpirse el tratamiento.

Si no se produce toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo puede incrementarse en un 10%.

Antes de cada ciclo de tratamiento cada paciente deberá someterse a un examen físico y, cuando sea necesario, a otro radiológico. El tratamiento deberá suspenderse cuando exista evidencia clara de progresión del tumor.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la administración de levofolinato cálcico junto con antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede verse reducida o neutralizada por completo.

Los folatos en dosis altas pueden antagonizar parcialmente el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína, succinimidas y primidona, incrementando la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de los medicamentos anticonvulsivantes inductores enzimáticos debido a un aumento del metabolismo hepático, por ser los folatos uno de los cofactores).

La administración simultánea de cloranfenicol y ácido fólico en pacientes con deficiencia de folato puede antagonizar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

De acuerdo con datos preliminares de estudios en animales y humanos, cuando se administran concomitantemente metotrexato, por vía intratecal, y d,L-folínico, las concentraciones de metotrexato que se alcanzan en el fluido cerebroespinal son entre 1 y 3 veces menores de las habituales, debido a que se produce la penetración de pequeñas cantidades de 5-metiltetrahydrofolato (metabolito del d,l-folínico) en dicho fluido. Por tanto, dosis altas de levofolínico pueden reducir la eficacia de metotrexato administrado por vía intratecal.

El ácido levofolínico aumenta la eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8), tegafur y capecitabina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sin embargo, no existen indicios de que el ácido fólico tenga efectos nocivos si se administra durante el embarazo.

Durante el embarazo, metotrexato solo debe administrarse bajo condiciones estrictas en las que se deben valorar los beneficios del medicamento para la madre frente a los posibles peligros para el feto.

El uso de 5-fluorouracilo y metotrexato está generalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia; también el uso combinado de ácido L-folínico (como levofolinato cálcico) con 5-fluorouracilo o metotrexato.

##### *Lactancia*

Se desconoce si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. Puede utilizarse el levofolinato cálcico durante la lactancia si se considera necesario de acuerdo con las indicaciones terapéuticas.

##### *Fertilidad*

El ácido folínico es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se produce naturalmente en el organismo. No se han realizado estudios de fertilidad con folinato cálcico en animales.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presenta la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Se han evaluado las frecuencias según la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras  $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000		Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, Reacción /anafiláctica Shock anafiláctico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, agitación y depresión*		
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones y/o síncope		
Trastornos gastrointestinales		Trastornos gastrointestinales*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia			

\* Después de la administración de dosis elevadas

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

### Levofolinato cálcico en combinación con 5-fluorouracilo

En general, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado de 5-fluorouracilo debido a la potenciación de los efectos tóxicos inducidos por el 5-fluorouracilo. Las reacciones adversas adicionales en el uso en combinación con 5-fluorouracilo son las siguientes:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y queilitis.		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperamonemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Insuficiencia de médula ósea**anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis***.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritrodisestesia palmoplantar	

\*\* Incluyendo casos mortales

\*\*\*Ha habido casos mortales como consecuencia de mucositis

Se han producido fallecimientos como consecuencia de toxicidad gastrointestinal (predominantemente mucositis y diarrea) y mielosupresión. En pacientes con diarrea puede producirse un rápido deterioro clínico que conduzca a la muerte.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

No se han notificado secuelas en pacientes que han recibido levofolinato cálcico en cantidad significativamente mayor que la dosis recomendada. Sin embargo, unas cantidades excesivas de levofolinato cálcico pueden anular el efecto quimioterápico de los antagonistas del ácido fólico.

En caso de sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y levofolinato cálcico, deberán seguirse las instrucciones para sobredosis de 5-fluorouracilo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes en el tratamiento antineoplásico, levofolinato cálcico.  
Código ATC: V03AF04

El ácido levofolínico (L-5-formil-THF) (como levofolinato cálcico) es el isómero farmacológicamente activo del ácido folínico (5-formiltetrahidrofólico) y un coenzima esencial de la síntesis de ácidos nucleicos en el tratamiento citotóxico.

El levofolinato cálcico no precisa ser reducido por la enzima dihidrofolato reductasa para participar en las reacciones que utilizan los folatos como fuente de unidades de un carbono en los procesos biosintéticos.

La administración de levofolinato cálcico puede "rescatar" a las células normales y por tanto prevenir la toxicidad de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato, que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa. El ácido L-folínico (como levofolinato cálcico) y los antagonistas del folato comparten el mismo sistema de transporte de membrana y compiten por el transporte dentro de las células, estimulando el flujo de antagonistas de folatos hacia el exterior celular. También protege a las células de los efectos de los antagonistas del folato mediante la reposición del depósito disminuido de folatos. El levofolinato 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 levofolinato 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 levofolinato cálcico potencia la inhibición de la TS aumentando el depósito intracelular de folatos, estabilizando, por tanto, el complejo 5FU-TS, aumentando la actividad.

Finalmente el levofolinato cálcico intravenoso puede administrarse 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 graves 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 intramuscular de la solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a una administración intravenosa. Sin embargo, se consiguen valores inferiores de los niveles plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ).

#### Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta del ácido levofolínico (como levofolinato cálcico) administrado por vía intravenosa es del 100%. La biodisponibilidad y absorción intramuscular no se han establecido.

#### Distribución

Se desconocen el volumen de distribución del ácido folínico en tejidos y fluidos corporales y su unión a proteínas plasmáticas, ya que no han sido determinados.

Después de la administración intravenosa rápida de 15 mg, en varones sanos, la  $C_{max}$  de tetrahidrofolato (THF) total (referido al compuesto original, el metabolito estable 5-metil-THF y todos los demás folatos activos intermedios activos) fue de 1.722 ng/ml. Asimismo, la  $C_{max}$  en suero de L-5-metil-THF fue de 275 ng/ml y el  $T_{max}$  para alcanzar dicha concentración fue de 0,9 horas. La semivida para el THF total y el L-5-metil-THF fue de 5,1 y 6,8 horas, respectivamente.

#### Metabolismo

El metabolito mayoritario del ácido levofolínico es el ácido L-5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF), que se produce principalmente en el hígado y la mucosa intestinal.

*In vivo*, el levofolínico es transformado en ácido L-5-metiltetrahidrofólico (L-5-metil-THF), que es la primera forma activa circulante del folato reducido. El levofolínico y el L-5-metil-THF son poliglutamados intracelularmente mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Los folilpoliglutamatos son activos y participan en las reacciones bioquímicas que requieren folatos reducidos.

#### Eliminación

La semi-vida de eliminación para el levofolínato activo es de 32-35 minutos .

La semivida terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular).

#### Excreción

Entre un 80-90% se excreta con la orina (metabolitos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos inactivos) y entre un 5-8% con las heces.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y toxicidad para el desarrollo pre/postnatal con folinato cálcico.

Se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción embrionaria y fetal en ratas y conejos. Las ratas recibieron dosis de hasta 1800 mg/m<sup>2</sup>, que es 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y los conejos recibieron dosis de hasta 3600 mg/m<sup>2</sup>, que es 18 veces la dosis humana máxima recomendada. No se observó toxicidad embriofetal en ratas. A la dosis máxima en conejos, hubo un ligero aumento de las reabsorciones embrionarias y ningún otro efecto adverso sobre el desarrollo embriofetal. No se observaron reabsorciones en grupos de dosis de 6 veces la dosis máxima humana recomendada.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Manitol

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

### 6.2. Incompatibilidades

Se han notificado incompatibilidades entre soluciones inyectables de levofolinato cálcico y formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y metotrexato.

Droperidol

1. Droperidol (1,25 mg/0,5 ml) con levofolinato cálcico (5 mg/0,5 ml): precipitación inmediata en mezcla directa en jeringa durante 5 minutos a 25°C seguidos de 8 minutos de centrifugación.

2. Droperidol (2,5 mg/0,5 ml) con levofolinato cálcico (10 mg/0,5 ml): precipitación inmediata tras la inyección secuencial de ambos fármacos en un equipo en Y sin lavado de la rama del equipo en Y entre las inyecciones.

Fluorouracilo

No debe mezclarse el levofolinato cálcico en la misma perfusión que el 5-fluorouracilo porque puede formarse un precipitado. Se ha demostrado la incompatibilidad de 50 mg/ml de fluorouracilo con 20 mg/ml de levofolinato cálcico, con o sin suero glucosado de 50 mg/ml (5%), mezclados en diferentes cantidades y conservados a 4°C, 23°C o 32°C en recipientes de cloruro de polivinilo.

Foscarnet

Se ha notificado la formación de una solución amarilla turbia con 24 mg/ml de foscarnet y 20 mg/ml de levofolinato cálcico.

### 6.3. Periodo de validez

Polvo para solución inyectable: 2 años.

Tras reconstitución:

- Las soluciones reconstituidas con suero salino bacteriostático de 9 mg/ml (0,9%) que contiene alcohol bencílico, son química y físicamente estables durante una semana a temperatura ambiente o durante cuatro semanas en refrigeración.
- Las soluciones reconstituidas con suero salino de 9 mg/ml (0,9%), suero glucosado de 50 mg/ml (5%) o suero glucosalino (glucosa de 50 mg/ml (5%) en suero salino), deben utilizarse en el plazo de 24 horas, conservadas bajo refrigeración, por motivos de esterilidad.
- Las soluciones reconstituidas y a su vez diluidas en suero salino de 9 mg/ml (0,9%), suero glucosado de 50 mg/ml (5%) o suero glucosalino (glucosa de 50 mg/ml (5%) en suero salino), si se almacenan en bolsas PVC son química y físicamente estables durante al menos 14 días a temperatura ambiente o bajo refrigeración. No obstante, se recomienda su utilización en el plazo de 24 horas, conservadas bajo refrigeración, por motivos de esterilidad.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para información sobre reconstitución y dilución consultar las secciones 6.3 y 6.6.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio Tipo I transparentes con tapones de goma bromobutílica y cápsula de aluminio/plástico flip-off de color verde.

Cada envase contiene un vial.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial (175 mg) debe reconstituirse en 17,5 ml de diluyente estéril para obtener una concentración de ácido levofolínico de 10 mg/ml.

La reconstitución puede hacerse en los siguientes medios:

- Suero salino bacteriostático de 9 mg/ml (0,9%) (que contiene alcohol bencílico)
- Suero salino de 9 mg/ml (0,9%)
- Suero glucosado de 50 mg/ml (5%)
- Suero glucosalino (glucosa de 50 mg/ml (5%) en suero salino)

No se recomienda la reconstitución solo con agua para inyección ya que no proporciona una solución isotónica.

No se recomienda el empleo de suero salino bacteriostático de 9 mg/ml (0,9%) para administrar dosis mayores de 10 mg/m<sup>2</sup>, debido a su contenido en alcohol bencílico. Si se precisan administrar dosis altas, el medicamento deberá ser reconstituido con suero salino de 9 mg/ml (0,9%).

Las soluciones reconstituidas pueden a su vez ser diluidas hasta concentraciones que van desde:

- 0,5 mg/ml a 5 mg/ml, en suero salino de 9 mg/ml (0,9%),
- Suero glucosado de 50 mg/ml (5%),
- Glucosa de 50 mg/ml (5%) en suero salino (suero glucosalino).

Después de la reconstitución y antes de la administración, la solución debe ser inspeccionada visualmente. La solución para inyección o perfusión debe ser transparente y amarillenta y debe desecharse si está turbia o se observan partículas en su interior. La solución para inyección o perfusión está diseñada para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Wyeth Farma, S.A.  
Ctra. de Burgos, Km 23. Desvío Algete, Km. 1  
San Sebastián de los Reyes (Madrid)  
28700 - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.866

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 29/abril/1996

Fecha de la última renovación: 16/mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>