

FICHA TÉCNICA

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 de calcio hidratado.

Excipiente con efecto conocido: 114 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de forma circular, blancos, ranurados por una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado".

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 de calcio hidratado 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 sección 5.2).

Tratamiento de rescate en la terapia con metotrexato

Como el régimen de dosificación para el rescate con folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado. 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 de calcio hidratado.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrar los regímenes utilizados en adultos y en pacientes de edad avanzada.

El rescate con folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado 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, debe administrarse a una dosis de 15 mg de ácido fólico (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 ácido fólico 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 ácido fólico 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 de calcio hidratado IV (ver Ficha Técnica de Lederfolin inyectable). Asimismo, en presencia de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, el folinato de calcio hidratado 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. Los alimentos, bebidas y medicamentos que pueden aumentar la acidez urinaria se deben evitar durante el tratamiento.

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

a) Toxicidad de Trimetrexato:

Prevención: folinato de calcio hidratado debe ser administrado cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. Folinato de calcio hidratado puede ser administrado por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m² administradas a intervalos iguales de tiempo. Las dosis diarias de folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado): 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 de calcio hidratado 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 de calcio hidratado 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 incluidos en la sección 6.1.
- Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.

Para obtener información sobre las contraindicaciones adicionales del metotrexato, consulte la ficha técnica de estos medicamentos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado 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, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido fólico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de convulsiones 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 de calcio hidratado y después de la discontinuación (ver sección 4.5).

Folinato de calcio hidratado / metotrexato

Para detalles específicos sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato referirse a la Ficha Técnica de metotrexato.

El folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado.

Deben evitarse dosis excesivas del folinato de calcio hidratado, ya que esto puede impedir la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en tumores del SNC cuando el folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado aumenta, disminuye la efectividad del folinato de calcio hidratado en contrarrestar la toxicidad.

Pruebas de laboratorio

Se debe monitorizar los siguientes parámetros:

- Nivel de creatinina y metotrexato séricos: por lo menos una vez al día.

- pH de la orina: en caso de sobredosis por metotrexato o de excreción retardada, monitorizar de forma apropiada para asegurar que el pH se mantiene en un valor ≥ 7.0 .

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando el folinato de calcio hidratado se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo cotrimoxazol, pirimetamina, metotrexato, antibióticos con efecto antifólico) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente, en caso de no respetar las dosis recomendadas.

El folinato de calcio hidratado 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 anticonvulsionantes inductores enzimáticos debido al metabolismo hepático producido por los folatos que actúan como cofactores) (ver secciones 4.4. y 4.8).

La administración simultánea de cloranfenicol y ácido fólico en pacientes con deficiencia de folato puede conducir a un antagonismo de la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

El folinato de calcio hidratado puede aumentar la toxicidad del fluorouracilo.

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 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 de calcio hidratado con el objeto de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

Consultar la ficha técnica de los medicamentos que contengan metotrexato u otros antagonistas de folatos.

Lactancia

Se desconoce si el folinato de calcio hidratado se excreta en la leche materna. El folinato de calcio hidratado puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario acorde a las indicaciones terapéuticas.

Fertilidad

El folinato de calcio hidratado es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se produce de manera natural 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

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

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por grupo y sistemas (MedDRA)	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, shock anafiláctico	Muy raras
	Hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones y/o síncope. Aumento en la frecuencia de ataques en pacientes epilépticos (ver también la sección 4.5).	Raras
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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 significativamente más folinato de calcio hidratado que la dosis recomendada. Sin embargo, cantidades excesivas de folinato de calcio hidratado 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 de calcio hidratado es la sal de calcio del ácido 5-formil-tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido fólico y una coenzima esencial en la síntesis de ácidos nucleicos en la quimioterapia citotóxica. El folinato de calcio hidratado se utiliza con frecuencia para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folatos como, por ejemplo, el metotrexato. El folinato de calcio hidratado y los antagonistas de folatos comparten la misma proteína transportadora de membrana y compiten por el transporte a las células, estimulando el flujo de antagonistas de folatos. También protege a las células del efecto de los antagonistas de folatos mediante la reposición del depósito reducido de folatos. El folinato de calcio hidratado sirve como una fuente prerreducida 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 de calcio hidratado también se utiliza con frecuencia en la modulación bioquímica del 5-FU para mejorar su actividad citotóxica. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima clave involucrada en la biosíntesis de la pirimidina, y el folinato de calcio hidratado aumenta la inhibición de la TS al aumentar el depósito de folatos intracelular, estabilizando así el complejo 5-FU-TS y aumentando la actividad.

Finalmente el folinato de calcio hidratado 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.

El folinato de calcio hidratado se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La absorción por vía oral de folinato de calcio hidratado es saturable a dosis superiores a 25 mg. La biodisponibilidad del folinato de calcio hidratado es del 97% para 25 mg, 75% para 50 mg y 37% para 100 mg.

Tras la administración intramuscular de una solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a la administración intravenosa. Sin embargo, se alcanzan niveles séricos máximos más bajos ($C_{máx}$).

Distribución

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

Los niveles séricos máximos de la sustancia original (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido fólico) se alcanzan 10 minutos después de la administración IV y 28 minutos después de la administración IM.

El AUC para L-5-formil-THF y 5-metil-THF fue de $28,4 \pm 3,5$ mg/min/l y 129 ± 12 mg/min/l después de una dosis de 25 mg IV. El isómero D inactivo está presente en una concentración más alta que el

L-5-formil-tetrahidrofolato. El folato se concentra en el hígado y el líquido cefalorraquídeo, aunque la distribución se produce en todos los tejidos del cuerpo.

Biotransformación

El folinato de calcio es un racemato en el que la forma L (L-5-formil-tetrahidrofolato, L-5-formil-THF) es el enantiómero activo. El principal producto metabólico del ácido fólico es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF), que se produce predominantemente en el hígado y la mucosa intestinal.

Los niveles máximos de 5-metil-THF se detectan a las 1,5 y 2,8 horas después de la administración intravenosa e intramuscular, respectivamente. Se ha notificado que la semivida terminal para los folatos reducidos totales es de 6,2 horas.

Eliminación

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad ni fertilidad con folinato cálcico.

Se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción embrionaria-fetal en ratas y conejas. Las ratas recibieron dosis de hasta 1.800 mg/m², que es 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos y las conejas recibieron dosis de hasta 3.600 mg/m², que es 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos. No se observó toxicidad embrionaria-fetal en ratas. A la dosis máxima en conejas, hubo un aumento en las reabsorciones embrionarias y ningún otro efecto adverso sobre el desarrollo embrionario-fetal. No se observaron reabsorciones en grupos de dosis de 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

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/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.
Avda. Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.543

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

30 de Mayo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

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/>