



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FOLINATO CALCICO (ACIDO FOLINICO)

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos.

**Código ATC:** V03AF03.

### 3.1. Farmacodinamia

El folinato cálcico es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico, metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial de la síntesis del ácido nucleico en la terapia citotóxica.

El folinato cálcico se utiliza para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folato como el metotrexato. El folinato cálcico y los antagonistas de folato comparten el mismo sistema de transporte de membrana y compiten por el transporte dentro de las células, estimulando el flujo de antagonistas de folatos. También protege a las células de los efectos de los antagonistas de folatos mediante la reposición del depósito reducido de folatos y sirve como una fuente pre-reducida de folato H4; por tanto, puede 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-fluorouracilo) para aumentar su actividad citotóxica. El 5-fluorouracilo 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 5-fluorouracilo-TS y aumentando la actividad.

El folinato cálcico puede ser administrado por vía intravenosa para la prevención y tratamiento de la deficiencia de folatos cuando no puede ser corregida por la administración oral del ácido fólico. Este puede ser el caso durante la nutrición parenteral total y los trastornos severos de malabsorción.

También puede ser indicado para el tratamiento de las anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de ácido fólico, cuando no es posible la administración oral.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.2. Farmacocinética

#### 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 ( $C_{max}$ ).

#### Distribución.

No se conoce el volumen de distribución del ácido folínico.

Los niveles séricos máximos de la sustancia madre (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofolico, ácido folínico) se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa.

El AUC para el L-5-formil-THF fueron  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/L y para el 5-metil-THF fueron  $129 \pm 112$  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.

#### Biotransformación

El folinato cálcico es un racemato donde la forma-L (L-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), que se produce principalmente en el hígado y la mucosa intestinal.

#### Eliminación

La vida media de eliminación es 32 - 35 minutos para la forma-L activa y 352 - 485 minutos para la forma-D inactiva.

La vida media terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración tanto intravenosa como intramuscular). Entre 80 - 90% se excreta en la orina en forma de los metabolitos inactivos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos, del 5 - 8% se excreta en las heces.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existe evidencia de toxicidad del folinato cálcico ni en humanos ni en animales.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar en animales el potencial carcinogénico, pero asimismo no existe evidencia alguna de que ácido folínico sea carcinogénico cuando se administra a largo plazo.

Estudios en animales sugieren una dualidad en el efecto carcinogénico del ácido folínico, según la dosis y la duración del tratamiento.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de la anemia megaloblástica inducida por quimioterápicos antagonistas de los folatos (v.g. metotrexato).

Tratamiento luego de la administración de terapias de grandes dosis de metotrexato para reducir la toxicidad (rescate de ácido folínico).

Tratamiento luego de la sobredosificación accidental con metotrexato y cuando existe eliminación del metotrexato.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

En combinación con 5-Fluououracilo (5-FU) para el tratamiento del cáncer de colon y recto.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### Adultos

##### **Tratamiento de la anemia megaloblástica inducida por quimioterápicos antagonistas de los folatos (v.g. metotrexato)**

15 mg vía oral cada 6 horas por 48 a 72 horas comenzando 24 horas post-administración del tratamiento de los antagonistas de los folatos.

##### **Tratamiento luego de la administración de terapias de grandes dosis de metotrexato para reducir la toxicidad (rescate de ácido folínico).**

Vía intravenosa: La dosis depende de la cantidad de metotrexato administrada y de si hay disminución en la eliminación del metotrexato.

##### Guía de dosificación para una dosis de metotrexato de 12 a 15 mg/m<sup>2</sup> durante 4 horas

##### Eliminación normal del metotrexato

15 mg oral, IV o IM cada 6 horas por 60 horas (10 dosis iniciando a las 24 horas después del inicio de la infusión de metotrexato).

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 0,2 µM a las 72 horas.

##### Eliminación retardada tardía de metotrexato

Si hay un retraso tardío en la eliminación del metotrexato (el nivel en suero de metotrexato permanece por encima de 0,2 µM a las 72 horas después de la administración de metotrexato o es mayor de 0,05 µM a las 96 horas) se continuará con 15 mg cada 6 horas oral, IV o IM hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 0,05 µM.

##### Eliminación retardada temprana de metotrexato y/o evidencia de daño renal agudo

En casos de retraso precoz en la eliminación de metotrexato (el nivel en suero de metotrexato es a 50 µM a las 24 horas o  $\geq 5$  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 (a saber, un aumento de 0,5 mg/dL a un nivel de 1 mg/dL o más) se recomienda una administración de folinato cálcico IV de 150 mg cada 3 horas hasta que el metotrexato esté < 1 µM, luego 15 mg IV cada 3 horas hasta que el metotrexato esté < 0,05 µM.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Tratamiento luego de la sobredosificación accidental con metotrexato**

10 mg/m<sup>2</sup> IV o IM cada 6 horas hasta que la concentración sérica del metotrexato sea menos de 0,01 µM.

Si la concentración de creatinina sérica ha aumentado en 24 horas el 50% del valor inicial, o la concentración del metotrexato a las 24 horas es mayor a 0,5 µM o la concentración a las 48 horas es mayor que 0,9 µM debe aumentarse la dosis de folinato de calcio a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 horas hasta que la concentración de metotrexato sea menor de 0,01 µM.

### **En combinación con 5-Fluououracilo (5-FU) para el tratamiento del cáncer de colon y recto.**

Vía oral: 45 - 90 mg/m<sup>2</sup>/día, divididos cada 8 horas durante 21 a 28 días consecutivos por ciclos.

Vía Intravenosa: 20 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día.

### **5.2. Dosis máxima**

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Vía oral: Puede tomarse con medio vaso con agua en ayunas o después de las comidas.

#### Uso parenteral

Folinato cálcico para uso parenteral, sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa. Se han notificado casos de muerte tras la administración intratecal de ácido folínico, después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

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 de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%, antes de su uso.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides y urticaria.

### **Trastornos psiquiátricos**

Raras: Insomnio, agitación y depresión después de recibir dosis elevadas.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Raras: Aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Vómitos, náuseas.

Raras: Trastornos gastrointestinales después de recibir dosis altas.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Raras: Eritema, rash, erupción.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Fiebre.

### **Relacionadas con la 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: Vómitos, náuseas.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Muy frecuentes: Toxicidad de la mucosa (grave).

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

#### Régimen semanal:

### **Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: Diarrea con grados mayores de toxicidad y deshidratación, que resultan en la admisión hospitalaria para el tratamiento e incluso la muerte.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Cuando el folinato cálcico se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo, clotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente.

Folinato cálcico puede disminuir el efecto de las sustancias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia 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).

La administración concomitante de folinato cálcico con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar tanto la eficacia como la toxicidad del 5-fluorouracilo.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Este producto no debe ser utilizado para el tratamiento de la anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debida a carencia de vitamina B12.

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias resultantes de la deficiencia en vitamina B12.

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.

En caso de sospechar una sobredosis de metotrexato, la dosis debe ser igual o mayor a la dosis nociva de metotrexato y debe administrarse dentro de la primera hora y continuar el tratamiento hasta que el nivel sérico de metotrexato sea menor de 10 -7 mg.

Este producto no debe ser administrado simultáneamente con un antagonista del ácido fólico, ya que puede resultar anulada la actividad terapéutica del antagonista. Debe ser administrada 8 a 24 horas después del comienzo de administración del metotrexato.

La solución inyectable de folinato cálcico sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa y no debe administrarse intratecalmente.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se han notificado casos de muerte tras la administración intratecal de ácido folínico, después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

Muchos medicamentos citotóxicos (inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN como la hidoxicarbamida, citarabina, mecaptopurina, tioguanina) conducen a una macrocitosis. Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido folínico.

Precaución en pacientes ancianos.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo del aumento de la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos. Se recomienda la monitorización clínica, la posible monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos antiepilépticos durante y después de la administración de folinato cálcico.

Folinato cálcico puede aumentar la 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. En casos de toxicidad cuando el folinato cálcico y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más que en casos de toxicidad 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. Los pacientes ancianos y los pacientes con un equilibrio físico debilitado debido a su enfermedad son especialmente propensos 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. Folinato cálcico no debe mezclarse con 5-fluorouracilo en la misma inyección o perfusión intravenosa. 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. 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 fólico ya que ambos medicamentos comparten el mismo sistema de transporte.

Una sobredosis accidental con un antagonista de folatos, como el metotrexato, debe tratarse como una emergencia médica. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el Rescate de Folinato Cálcico aumenta, disminuye la efectividad del folinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidad clínica, siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente esté tomando otras medicaciones que interactúen con el metotrexato (por ejemplo, medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albúmina sérica).

### 8.2. 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### 8.3. 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que folinato cálcico tenga efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo y a otros componentes de la fórmula.

Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

No se han notificado 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.

#### 10.2. Tratamiento

Tratamiento de soporte y vigilancia.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

#### 11.1. Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

#### 11.1. Vía intramuscular e intravenosa

##### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2017



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

