



18644/06092018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ÁCIDO FOLÍNICO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/5 mL
(Ácido Folínico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Folínico Solución Inyectable 50 mg/5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de solución contiene 10 mg/mL de ácido folínico en forma de folinato cálcico.

Para excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- 1.- Anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico.
- 2.- Tratamiento de reacciones adversas a drogas e intoxicación inducida por antagonistas del ácido fólico (solamente para inyección).
- 3.- Después de terapia con altas dosis de metotrexato, para la protección de células sanas de los efectos tóxicos del metotrexato.
- 4.- Tratamiento de cáncer colorectal avanzado en combinación con 5-fluoruracilo.

4.2 Dosis y método de administración

- 1.- En anemia megaloblástica causada por deficiencia de ácido fólico, la dosis inicial recomendada es 9-12 mg IM. o 7,5 mg oral diario por 10 a 15 días. Si la respuesta al tratamiento es satisfactoria, la dosis puede ser ajustada a la dosis más baja que presente una respuesta clínica adecuada, hasta que el recuento sanguíneo sea normal y los síntomas clínicos hayan desaparecido.
- 2.- En el tratamiento de reacciones adversas a drogas e intoxicación inducida por antagonistas del ácido fólico, la administración de folinato de calcio debiera ser iniciada tan rápido como se observe algún efecto tóxico. La dosis es dependiente de la severidad de la depresión de la médula ósea; normalmente la dosis es 3 a 6 mg IM 1-2 veces al día hasta que se restablezcan valores hematológicos normales.



3.- La dosis de folinato de calcio después de un tratamiento con altas dosis de metotrexato, varía entre cada paciente. La dosis es dependiente de la eliminación de metotrexato desde el plasma, lo cual debe ser monitoreado permanentemente. La administración de folinato de calcio se debiera continuar hasta que la concentración plasmática de metotrexato sea menor a 5×10^{-8} M.

Después de un tratamiento con altas dosis de metotrexato, se debe tener en cuenta lo siguiente para la administración y dosificación de folinato de calcio:

La terapia con folinato de calcio se inicia 24 h después de empezar la perfusión con 15 mg de metotrexato intravenoso, oral o intramuscular 11 veces a intervalos de 6 h.

Las concentraciones séricas de metotrexato deberían ser monitoreadas a intervalos de 6 h por lo menos 24, 48 y 72 h después de iniciada la perfusión y por más tiempo si es necesario. Las concentraciones respectivas debieran ser aproximadamente 10^{-5} M, 2×10^{-6} y menos de 2×10^{-8} M. Se suspende el folinato de calcio cuando las concentraciones de metotrexato sérico son más bajas de 5×10^{-8} M. La dosis de folinato debería ser ajustada si la concentración de creatinina sérica aumenta.

Si por ejemplo, la concentración de metotrexato sérico a las 24 horas es mayor que 5×10^{-5} M y/o la concentración de creatinina sérica ha aumentado por sobre un 50%, la dosis de folinato de calcio debería aumentarse cada 100 mg/m^2 IV cada 3 horas. Si la concentración después de 48 horas es mayor a 5×10^{-6} M y/o la creatinina sérica está sobre el 100%, la dosis de folinato de calcio puede ser aumentada a 1200 mg IV/día como perfusión continua hasta que la concentración sérica de metotrexato disminuya a 1×10^{-6} M o menos.

Después, se continúa la terapia de folinato de calcio con 15 mg IV u oral hasta que la concentración de metotrexato sea menor a 2×10^{-8} M.

Además del folinato de calcio, los pacientes que reciben tratamientos de altas dosis de metotrexato necesitan hidratación continua y alcalinización de la orina (pH más de 7). Las comidas, bebidas y drogas que puedan aumentar la acidez urinaria deben ser evitadas durante el tratamiento.

4.- Tratamiento combinado con folinato de calcio y 5-fluoruracilo o sus derivados: El folinato de calcio puede ser combinado con 5-fluoruracilo o sus derivados especialmente en el tratamiento de cáncer del tracto gastrointestinal. Dependiendo del régimen, una dosis simple de folinato de calcio $20\text{-}500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ iv o $20\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ oral es dada cada media a 1 hora antes de la droga citostática (dosis oral) o concomitantemente con la droga citostática (dosis intravenosa). La duración del tratamiento es de 3-5 días hasta 10-14 días repetido cada 3 a 4 semanas. La dosis puede ser aumentada en un 10% cuando no se presentan reacciones adversas.

4.3 Contraindicaciones

El tratamiento con folinato cálcico está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al folinato cálcico, o a cualquier otro componente de la formulación del producto.
- Anemia¹⁰ perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a deficiencia de la vitamina B12.

Para contraindicaciones adicionales consulte la información para el profesional de la salud para



los medicamentos conteniendo metotrexato y 5-fluorouracilo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

El folinato cálcico sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía intratecal. Cuando el ácido folínico se administra por vía intratecal después de una sobredosis intratecal de metotrexato, se ha notificado la muerte.⁴ (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

General

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas resultantes de la deficiencia de vitamina B 12.¹⁰

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

Muchos productos medicinales citotóxicos, inhibidores directos o indirectos de la síntesis del ADN, conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe ser tratada con ácido folínico.

En los pacientes con epilepsia tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo de incremento en la frecuencia de las convulsiones debido a la disminución en las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos. Se recomienda realizar una monitorización clínica, posiblemente el control de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, se recomienda el ajuste de la dosis del fármaco antiepiléptico durante la administración del folinato cálcico y después de la interrupción.^{11,12} (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Folinato cálcico/5-fluorouracil

El folinato cálcico puede aumentar el perfil de toxicidad de 5-fluorouracilo,¹³⁻¹⁵ especialmente en pacientes ancianos o debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que puede ser limitante de la dosis.¹⁶ Cuando el folinato cálcico y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más en los casos de toxicidad que cuando 5-fluorouracilo se utiliza solo.

El tratamiento combinado con 5-fluorouracilo/folinato cálcico no debe ser iniciado ni debe ser mantenido en los pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, independientemente de la gravedad, hasta que todos estos síntomas hayan desaparecido por completo.

Dado que la diarrea puede ser un signo de toxicidad gastrointestinal, los pacientes que presenten diarrea deben ser cuidadosamente controlados hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente, ya que puede presentarse un rápido deterioro clínico que puede conducir a la muerte. Si se presenta diarrea y/o estomatitis, es aconsejable reducir la dosis de 5-FU hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente. Los ancianos y los pacientes con un bajo rendimiento físico debido a su enfermedad son especialmente propensos a estas toxicidades. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado con el tratamiento de estos pacientes.



En pacientes de edad avanzada y en aquellos que han recibido radioterapia previa, se recomienda comenzar con una dosis reducida de 5-fluorouracilo.

El folinato cálcico no debe mezclarse con 5-fluorouracilo en la misma inyección o perfusión intravenosa.³

Los niveles de calcio deben ser controlados en pacientes que recibieron el tratamiento combinado 5-fluorouracilo/folinato cálcico y se deben suministrar suplementos de calcio cuando los niveles de calcio son bajos.

Folinato cálcico / metotrexato

El folinato cálcico no debe administrarse por vía intratecal (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Para mayor información específica sobre la reducción de la toxicidad del metotrexato consulte la información al profesional de la salud.

Una sobredosis accidental con un antagonista del ácido fólico, como el metotrexato, debe tratarse con rapidez como una urgencia médica. A medida que se incrementa el intervalo de tiempo entre la administración del metotrexato y el rescate con folinato cálcico, se reduce la eficacia del folinato cálcico para contrarrestar la toxicidad.

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 la eliminación retardada temprana del metotrexato tienen probabilidades de desarrollar falla renal reversible y todas las toxicidades asociadas con metotrexato (consulte la información para el profesional de la salud para el metotrexato). La presencia de insuficiencia renal pre-existente o inducida por metotrexato está asociada potencialmente con la excreción retrasada de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis más altas o el uso más prolongado del folinato cálcico.⁵

Se debe evitar el uso de dosis excesivas del folinato cálcico ya que esto podría deteriorar la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en los tumores del sistema nervioso central, donde folinato cálcico se acumula después de cursos repetidos de tratamientos.

La resistencia al metotrexato como resultado de la reducción del transporte membranosos implica también una resistencia al rescate con ácido folínico ya que ambos productos medicinales comparten el mismo sistema de transporte.

Análisis de laboratorio

A continuación se ofrece asesoramiento general para el seguimiento de los pacientes, sin embargo, las recomendaciones específicas de control pueden variar con la práctica médica local.



Terapia con 5-FU/folinato cálcico

Recuento sanguíneo completo (CBC por sus siglas en inglés) con diferencial y plaquetas: antes de cada tratamiento, y según indicaciones específicas de equipo médico local.

Electrolitos y pruebas de función hepática: Antes de cada tratamiento.

Terapia con metotrexato / folinato cálcico

Los niveles séricos de creatinina y los niveles séricos de metotrexato: al menos una vez al día.

pH de la orina: en los casos de sobredosis de metotrexato o excreción retardada, controlar según esté indicado, para asegurar el mantenimiento del $\text{pH} \geq 7.0$.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando el folinato cálcico se administra en combinación con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo, cotrimoxazol¹⁷, pirimetamina¹⁸, metotrexato^{19,20}, antibióticos con efecto anti fólico) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede verse reducida o neutralizada completamente.¹

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de los fármacos anti-epilépticos: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de las convulsiones (se podría observar una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsivos que son inductores enzimáticos debido a que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores).^{11,12} (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso y 4.8 Reacciones adversas).

La administración concomitante de cloranfenicol y ácido fólico en pacientes con deficiencia de folato puede dar como resultado un antagonismo de la respuesta hematopoyética al ácido fólico.¹⁴ El folinato cálcico puede aumentar la toxicidad del fluorouracilo^{19,21} (ver secciones 4.2 Posología y método de administración, 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso y 4.8 Reacciones adversas).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se han realizado estudios formales en animales de la toxicidad reproductiva con el folinato cálcico. No existen indicios de que el ácido fólico induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo. Durante el embarazo, el 5-fluorouracilo y metotrexato sólo deberían administrarse bajo indicaciones estrictas, donde los beneficios del medicamento para la madre deben ser sopesados contra los posibles peligros para el feto.

En el caso de que el tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de los folatos se administre a pesar del embarazo o la lactancia, no existen limitaciones en cuanto al uso de folinato cálcico para disminuir la toxicidad o contrarrestar sus efectos.^{22,23}



Lactancia

No se sabe si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. El folinato cálcico puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario de acuerdo a las indicaciones terapéuticas.

El folinato cálcico en combinación con 5-fluorouracilo no es recomendado para el uso en mujeres que están en el periodo de lactancia.

Fertilidad

El folinato de calcio es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se produce de forma natural en el cuerpo. Por lo tanto, no se realizaron estudios de toxicidad reproductiva no clínicos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen evidencias de que el folinato cálcico tenga un efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas (RAM) y frecuencias listadas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.

Leucovorina, Cálcica DL (Monoterapia)²⁴

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	N/A
	Reacción Anafiláctica	N/A
	Shock Anafiláctico	N/A
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	N/A
	Síncope	N/A
Trastornos de la piel y tejido subcutáneos	Urticaria	N/A
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	N/A

N/A = frecuencia no conocida

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos mortales, en pacientes que reciben leucovorina en combinación con otros agentes que se sabe están asociados con estos trastornos. No se puede excluir una función contributiva de leucovorina en estas ocurrencias de SSJ/NET.

Generalmente, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado de 5-fluorouracilo debido a



la potenciación de las toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo. Los efectos indeseables adicionales cuando se usan en combinación con 5-fluorouracilo se presentan en la siguiente tabla:

Leucovorina, Cálcica DL en combinación con 5-fluorouracilo (Terapia de Combinación)

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	89%
	Neutropenia	77%
	Leucopenia	66%
	Trombocitopenia	31%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperamonemia	N/A
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	76%
	Náuseas	75%
	Vómitos	75%
	Estomatitis	75%
Trastorno de la piel y el tejido conectivo	Eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mano-pie)	5%
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Inflamación de la mucosa	75%

N/A = frecuencia no conocida

Han ocurrido fatalidades como resultado de toxicidad gastrointestinal (predominantemente mucositis y diarrea) y mielosupresión. En pacientes con diarrea, puede producirse un deterioro clínico rápido que conduzca a la muerte²⁶.

4.9 Sobredosis

No se han reportado secuelas en pacientes que han recibido cantidades de folinato cálcico significativamente superiores a la dosis recomendada.²⁷ Sin embargo, las cantidades excesivas de folinato cálcico pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

En caso de producirse sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y folinato cálcico, se deberán seguir las instrucciones de sobredosificación para el 5-FU.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes desintoxicantes para el tratamiento antineoplásico



El folinato cálcico es la sal cálcica del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido folínico y una coenzima esencial para la síntesis del ácido nucleico en la terapia citotóxica. El folinato de calcio se usa frecuentemente para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folato, como el metotrexato.²⁸ Los antagonistas de folinato de calcio y folato comparten el mismo transportador de membrana y compiten por el transporte hacia las células, estimulando el flujo de salida del antagonista de folato. También protege a las células del efecto de los antagonistas de folato mediante la repleción del conjunto reducido de folato. El folinato cálcico sirve como una fuente pre-reducida de folato H4: por lo tanto, puede sortear el bloqueo del antagonista de folato y proporcionar una fuente para las diversas formas de coenzima del ácido fólico. El folinato de calcio también se usa con frecuencia en la modulación bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para potenciar su actividad citotóxica. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima clave implicada en la biosíntesis de pirimidina, y el folinato cálcico potencia la inhibición del TS al aumentar el conjunto de folato intracelular, estabilizando así el complejo 5-FU-TS y aumentando la actividad²⁹.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El folinato de calcio se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La absorción oral de folinato de calcio es saturable en dosis superiores a 25 mg. La biodisponibilidad del folinato cálcico es del 97% para 25 mg, del 75% para 50 mg y del 37% para 100 mg.³⁰ Después de la administración intramuscular de la solución acuosa, la disponibilidad sistémica es comparable a la administración intravenosa. Sin embargo, se alcanzan niveles séricos máximos más bajos (C_{max})¹.

Distribución

Los niveles séricos máximos de la sustancia original (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido folínico) se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa y 28 minutos después de la administración intramuscular¹.

El ABC para L-5-formil-THF y 5-metil-THF fue 28.4 ± 3.5 mg / min / L y 129 ± 12 mg / min / L después de una dosis de 25 mg por vía intravenosa. El isómero D inactivo está presente en concentraciones más altas que el formiltetrahidrofolato L-5.³⁰ El folato se concentra en el líquido cefalorraquídeo, aunque la distribución se produce en todos los tejidos corporales^{31,32}.

Biotransformación

El folinato de calcio es un racemato donde el L-form, (L-5-formil-tetrahidrofolato, L5 formil THF), es el enantiómero activo. El principal producto metabólico del ácido folínico es el ácido 5 metil tetrahidrofólico (5-metil-THF) que se produce predominantemente en el hígado y la mucosa intestinal.³⁰

Se observan niveles máximos de 5-metil-THF a las 1.3 y 2.8 horas después de la administración intravenosa e intramuscular, respectivamente. La vida media terminal para folatos totales reducidos se informa como 6.4 horas.³³

Eliminación



La semivida de eliminación es 32-35 minutos para la forma L activa y 352-485 minutos para la forma D inactiva, respectivamente.³⁴ La vida media terminal total del metabolito activo es de aproximadamente 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular),^{20,34} 80-90% con la orina (5- y 10 formil tetrahidrofolatos metabolitos inactivos), 5-8% con las heces.^{34,35}

5.3 Datos de seguridad preclínica

No se han realizado estudios formales de reproducción animal con folinato cálcico.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección c.s.

6.2 Incompatibilidades

Se han informado incompatibilidades entre las formas farmacéuticas inyectables del folinato cálcico y las presentaciones 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 en la mezcla directa en la jeringa durante 5 minutos a 25° C seguido por 8 minutos de centrifugación.³⁶
2. Droperidol 2.5 mg/0.5 ml con folinato cálcico 10 mg/0.5 mL, precipitación inmediata cuando los fármacos fueron inyectados secuencialmente en un sitio Y sin lavado del lado Y del brazo entre las inyecciones.³⁶

Fluorouracilo

El folinato cálcico no debe mezclarse en la misma perfusión que el 5-fluorouracilo ya que puede formarse un precipitado. Fluorouracilo 50 mg/ mL con folinato cálcico 20 mg/mL, con o sin dextrosa al 5% en agua, ha demostrado ser incompatible cuando se mezcla en cantidades diferentes y se conserva a 4°C, 23 °C, o 32 °C en recipientes de polivinilo cloruro.³⁷

Foscarnet

Foscarnet 24 mg /mL con folinato cálcico 20 mg / mL se ha informado la formación de una solución turbia de color amarillo.³⁸

6.3 Período de eficacia

24 meses.



6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Refrigerado entre 2°C y 8°C, protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene ampolla de polietileno de baja densidad o frasco ampolla de polipropileno etiquetada.

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS v.1.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 222412035



7 Referencias

1. Martindale: The Complete Drug Reference Book. Englewood, CO: Micromedex; 1999. Based on Parfitt K, editor. Martindale: Complete Drug Reference Book. London: Pharmaceutical Press; 1999. International Healthcare Series.
2. Antrex (Leucovorine calcium). CDS version 8.0. Dated: 18-June-2009.
3. Trissel LA, "Handbook of Injectable Drugs", 14th Edition, 2007, American Society of Health-System Pharmacists Inc.
4. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(3):302-4.
5. Flombaum CD, Meyers PA. High-Dose Leucovorin as Sole Therapy for Methotrexate Toxicity. *JCO* 1999;17(5):1589.
6. Bleyer WA. Methotrexate: Clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev* 1977;4(2):87-101.
7. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual; September 1994. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/nr/rdonlyres/5e4f8ba4-5f8d-481fb29241b17ae92f6e/63147/leucovorinmonograph_1apr2013_formatted.pdf. Accessed 21 September, 2014.
8. Cohen IJ, Wolff JE. How long can folinic acid rescue be delayed after high-dose methotrexate without toxicity? *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):7-10.
9. Leucovorin-Dosing/Administration. Micromedex[®] Pharmaceutical Knowledge. http://www.micromedexsolutions.com.proxy1.athensams.net/micromedex2/librarian/CS/561FF5/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8D0224/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=leucovorin&UserSearchTerm=leucovorin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#indepthpanelprint. Accessed on 22 April 2016.
10. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 2001.p.674-80.
11. Reynolds EH, Wales MB. Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients. *Lancet* 1967;1(7499):1086-8.
12. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism *Brain* 1968;197-214.
13. Moran RG, Scanlon KL, Schedule-dependent enhancement of cytotoxicity of fluoropyrimidines to human carcinoma cells in the presence of folinic acid. *Cancer Res* 1991;51:4618-23.
14. Breul J, Tief G, Hartung R. Enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity by folinic acid in different cell lines of human renal cell carcinoma. *Eur J Med Res* 1996; 1:339-42.



15. Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6(3):469-75.
16. Grem JL, McAtee N, Murphy RF, et al: Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12(3):560-8.
17. Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis.* 1994;170:912-7.
18. Helmer RE 3rd. Hazard of folinic acid with pyrimethamine and sulfadiazine. *Ann Intern Med.* 1975;82(1):124-5.
19. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 38th edition. UK: Pharmaceutical Press; June 2014.
20. Borsi JD, Sagen E, Romslo I, et al. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale, and current practice. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990;7(4):347-63.
21. Mainwaring P, Grygiel JJ. Interaction of 5-fluorouracil with folates. *Aust N Z J Med.* 1995; 25:60.
22. Humblet Y. Expert Report on the Toxicological and Pharmacological Documentation. Leucovorin. 25 Feb 1994.
23. Module 2.4 Nonclinical Overview. Leucovorin. 23 Dec 2010.
24. Module 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Adverse Drug Reaction Frequencies and Categories to the Leucovorin (Calcium Folate) Core Data Sheet, June, 2016.
25. Justification document: Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (Leucovorin Calcium/Levoleucovorin Calcium). 27 April 2006.
26. Module 2.5 Clinical Overview: Calcium Folate (Leucovorin Calcium) Core Data Sheet Consolidation, June, 2016.
27. Periodic Safety Update Report for Leucovorin Calcium, Report Period 09 August 2011 through 31 August 2014. Table 8. Evaluation of special situation.
28. Cohen IJ. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. *Med Hypotheses.* 2007;68(5):1147-53.
29. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol.*1989; 7:1419-26.
30. Straw JA, Szapary D, Wynn WT. Pharmacokinetics of the diastereoisomers of leucovorin after intravenous and oral administration to normal subjects. *Cancer Research* 1984;44:3114-19.



31. Thyss A, Milano G, Etienne MC, et al. Evidence for CSF accumulation of 5-methyltetrahydrofolate during repeated courses of methotrexate plus folinic acid rescue. *Br J Cancer*. 1989;59(4):627-30.
32. Kamen BA, Vietti T. Evidence for CSF accumulation of 5-methyltetrahydrofolate during repeated courses of methotrexate plus folinic acid rescue. *Br J Cancer*. 1989;60(5):799.
33. McGuire BW, Sia LL, Leese PT et al. Pharmacokinetics of leucovorin calcium after intravenous, intramuscular and oral administration. *Clin Pharm* 1988;7:52-8.
34. EU Referral Procedure Outcome (Article 30-EMEA/CPMP/3736/03 for calcium folinate).
35. Schilsky RL, Ratain MJ. Clinical pharmacokinetics of high-dose leucovorin calcium after intravenous and oral administration. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(17):1411-5.
36. Cohen MH, Johnston-Early A, Hood MA, et al. Drug precipitation within IV tubing: a potential hazard of chemotherapy administration. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1325-6.
37. Trissel LA, Martinez JF, Xu QA. Incompatibility of fluorouracil with leucovorin calcium or levoleucovorin calcium. *Am J Health-Sys Pharm* 1995;52:710-5.
38. Lor E, Takagi J. Visual compatibility of foscarnet with other injectable drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:157-9.