

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Folinato cálcico Teva 10 mg/ml solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Folinato cálcico Teva 10 mg/ml solución inyectable contiene folinato cálcico, el derivado formílico del ácido tetrahidrofólico en su forma de sal cálcica.

Cada ml de solución inyectable contiene 10,8 mg de folinato cálcico, equivalente a 10 mg de ácido folínico.

Cada vial de 5 ml contiene 54 mg de folinato cálcico, equivalente a 50 mg de ácido folínico.

Cada vial de 10 ml contiene 108 mg de folinato cálcico, equivalente a 100 mg de ácido folínico.

Cada vial de 20 ml contiene 216 mg de folinato cálcico, equivalente a 200 mg de ácido folínico.

Cada vial de 30 ml contiene 324 mg de folinato cálcico, equivalente a 300 mg de ácido folínico.

Cada vial de 50 ml contiene 540 mg de folinato cálcico, equivalente a 500 mg de ácido folínico.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución inyectable contiene 0,14 mmol (3,22 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Folinato cálcico Teva 10 mg/ml solución inyectable es una solución límpida, de color amarillo y libre de partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

El folinato cálcico está indicado

- para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y la sobredosis en adultos y niños. 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

##### Forma de administración

**Folinato cálcico solo se debe administrar mediante inyección intramuscular o intravenosa y no se debe administrar por vía intratecal.**

Se han notificado casos de muerte cuando se administró ácido folínico por vía intratecal, después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

En el 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 sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%, antes de su uso. Ver también las secciones 6.3 y 6.6.

## Posología

### ***Tratamiento de rescate en la terapia con metotrexato***

Como el régimen de dosificación para el rescate con folinato cálcico 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 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 folinato cálcico.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrarlos regímenes utilizados en adultos, pacientes de edad avanzada y niños:

El rescate con folinato 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 25-50 mg debido a la absorción enteral saturable del folinato cálcico.

El rescate con folinato 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 folinato cálcico depende en primer lugar 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 folinato cálcico es de 15 mg (6 - 12 mg/m<sup>2</sup>) para administrarse 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 forma oral.

Además de la administración de folinato cálcico, las medidas para asegurar una rápida excreción del metotrexato (mantenimiento de un elevado rendimiento urinario y alcalinización de orina) son parte integral del tratamiento de rescate con folinato cálcico. La función renal debe ser monitorizada mediante medidas diarias de la creatinina sérica.

Cuarenta y ocho horas después del inicio de la perfusión del metotrexato, se debe medir el nivel residual del mismo en la sangre. Si el nivel residual de metotrexato es > 0,5 µmol/l, debiéndose adaptar las dosis de folinato cálcico de acuerdo a la siguiente tabla:

Nivel sanguíneo residual de metotrexato 48 horas después del inicio de la administración de metotrexato:	Folinato 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 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### ***En combinación con 5-fluorouracilo 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 personas de edad avanzada en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastático, y se proporcionan como ejemplos. No hay datos sobre la utilización de folinato cálcico en combinación con 5-fluorouracilo en niños:

Pauta bimensual: 200 mg/m<sup>2</sup> de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de un bolo de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo en bolo y una perfusión intravenosa a las 22 horas de 5-fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Pauta semanal: 20 mg/m<sup>2</sup> de folinato cálcico por inyección intravenosa en bolo o de 200 a 500 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de folinato cálcico.

Pauta mensual: Folinato cálcico administrado a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> mediante inyección intravenosa en bolo, o de 200 a 500 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 425 o 370 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo como inyección intravenosa en bolo durante 5 días consecutivos.

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

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

#### ***Antídoto para los antagonistas de ácido fólico: trimetrexato, trimetoprim y pirimetamina:***

Toxicidad de trimetrexato:

- Prevención: El folinato cálcico debe ser administrado cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. El folinato cálcico puede ser administrado tanto por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 minutos cada 6 horas (dosis diaria total de 80 mg/m<sup>2</sup>), como por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m administradas a intervalos iguales de tiempo. Las dosis diarias de calcio o folinato 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 tratamiento con trimetrexato, se debe administrar folinato cálcico por vía intravenosa a una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprima:

- Después de interrumpir el tratamiento con trimetoprima, se debe administrar folinato cálcico por vía intravenosa a una dosis de 3-10 mg/día hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.

Toxicidad de pirimetamina:

- En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, deben administrarse simultáneamente de 5 a 50 mg/día de folinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al folinato cálcico, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Respecto a la utilización de folinato cálcico con metotrexato o 5-fluorouracilo durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6. "Fertilidad, embarazo y lactancia" y el resumen de las características del producto de los medicamentos que contienen metotrexato y 5-fluorouracilo.

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

**El folinato cálcico solo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía intratecal.** Se ha producido muerte cuando se administró ácido fólico por vía intratecal después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

#### General

El 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.

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

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

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo de aumento de la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos anti-epilépticos. Se recomienda la monitorización, clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos anti-epilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación (ver también la sección 4.5).

#### Folinato cálcico / 5-fluorouracilo

El folinato cálcico puede aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo, particularmente en pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que pueden ser limitantes de la dosis. En caso de toxicidad cuando el folinato cálcico y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más que en caso 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-fluorouracilo hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Especialmente los pacientes de edad avanzada y los pacientes con un equilibrio físico debilitado debido a su enfermedad tienen una mayor tendencia a estas toxicidades. Por tanto, debe ponerse especial cuidado cuando se trate a estos pacientes.

En pacientes de edad avanzada y pacientes que han seguido radioterapia preliminar, se recomienda empezar con una dosis reducida de 5-fluorouracilo.

El 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.

#### Folinato cálcico / metotrexato

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

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 una eliminación temprana del metotrexato tienen una mayor probabilidad de desarrollar un fallo renal reversible y otras toxicidades asociadas con el metotrexato (referirse a la Ficha Técnica de 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 cálcico.

Deben evitarse dosis excesivas de folinato cálcico, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral de 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 interaccionen con el metotrexato (por ejemplo, medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albúmina sérica).

### Excipientes

#### *Sodio*

##### Viales de 5 ml:

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

##### Viales de 10 ml:

Este medicamento contiene 32,2 mg de sodio por vial equivalente a 1,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

##### Viales de 20 ml:

Este medicamento contiene 64,4 mg de sodio por vial equivalente a 3,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

##### Viales de 30 ml:

Este medicamento contiene 96,6 mg de sodio por vial equivalente a 4,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

##### Viales de 50 ml:

Este medicamento contiene 161 mg de sodio por vial equivalente a 8,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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

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

El 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 anticonvulsivos de inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores) (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

La administración concomitante de folinato cálcico con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar tanto la eficacia como la toxicidad del 5-fluorouracilo (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

### **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. No se han realizado 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.

Durante el embarazo, el metotrexato sólo debería administrarse en las 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 cálcico con el objeto de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

El uso de 5-fluorouracilo está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia; por tanto, el uso combinado de folinato cálcico con 5-fluorouracilo también está contraindicado durante el embarazo y periodo de lactancia.

Referirse al Resumen de Características del producto de las especialidades farmacéuticas que contengan metotrexato, otros antagonistas de folatos y 5-fluorouracilo.

#### 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.

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

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

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Muy raros ( $< 1/10.000$ ) incluyendo notificaciones aisladas
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Para todas las indicaciones terapéuticas:

##### ***Trastornos del sistema inmunológico***

*Muy raros*

Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides/anafilácticas y urticaria.

##### ***Trastornos psiquiátricos***

*Raros*

Insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.

##### ***Trastornos gastrointestinales***

*Raros*

Trastornos gastrointestinales después de dosis altas.

##### ***Trastornos del sistema nervioso***

*Raros*

Aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos (ver también la sección 4.5).

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

*Poco frecuentes*

Se ha observado fiebre después de la administración de folinato cálcico como solución para inyección.

#### 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.

#### ***Trastornos del metabolismo y de la nutrición***

*Frecuencia no conocida*

Hiperamonemia

#### ***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***

*Muy frecuentes*

Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo casos mortales

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

*Muy frecuentes*

Mucositis, incluyendo estomatitis y queilitis. Se han producido muertes como consecuencia de la mucositis.

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

*Frecuentes*

Eritrodisestesia palmoplantar

#### Régimen mensual:

#### ***Trastornos gastrointestinales***

*Muy frecuentes*

Vómitos y náuseas.

No hay incremento de otras toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo (como 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.

#### 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 reportado 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.

Si se produce sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y folinato cálcico, deben seguirse las instrucciones de sobredosificación para el 5-fluorouracilo. Consulte la Ficha Técnica de los productos que contienen 5-fluorouracilo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos; código ATC: V03AF03.

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

El folinato cálcico se utiliza con frecuencia **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. Folinato cálcico también protege a las células de los efectos del antagonista de folatos mediante la reposición del depósito reducido de folatos. El folinato cálcico sirve como una fuente prereducida de folato H<sub>4</sub>; 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 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.

Finalmente el folinato cálcico 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.

### 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 menores valores de los niveles plasmáticos máximos (C<sub>max</sub>).

#### Metabolismo

El folinato cálcico es un racemato donde la forma-L (L-5-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), es el enantiómero activo.

#### Distribución

No se conoce el volumen de distribución del ácido folínico.

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

El AUC para el L-5-formil-THF y 5-metil-THF eran  $28,4 \pm 3,5$  mg/l x min y  $129 \pm 11$  mg/l x min, respectivamente, después de una dosis de 25 mg. El isómero-D inactivo está presente en una mayor concentración que el L-5-formil-tetrahidrofolato.

#### Eliminación

La semi-vida de eliminación es 32-35 minutos para la forma-L activa y 352-485 minutos para la forma-D inactiva, respectivamente. La semivida terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración tanto intravenosa como intramuscular).

### Excreción

El 80-90% se excreta en la orina como metabolitos inactivos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos, y el 5-8% se excreta en las heces.

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

No hay datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica en adición a los datos incluidos en otras secciones del Resumen de las Características del Producto.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio,  
hidróxido de sodio(E-524) ,  
ácido clorhídrico,  
agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Se han observado incompatibilidades entre formas inyectables de folinato cálcico y formas 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 tras la mezcla directa en jeringa durante 5 minutos a 25°C, seguido de 8 minutos de centrifugación.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml con folinato cálcico 10 mg/0,5 ml, precipitación inmediata cuando los fármacos se inyectan secuencialmente en un equipo en Y sin haber aclarado un brazo del equipo entre inyecciones.

#### ***Fluorouracilo***

El folinato cálcico no debe mezclarse en la misma perfusión que el 5-fluorouracilo porque se puede formar un precipitado. 50 mg/ml de fluorouracilo con 20 mg/ml de folinato cálcico, con o sin dextrosa al 5% en agua, han demostrado ser incompatibles cuando se mezclan en distintas cantidades y se almacenan a 4°C, 23°C o 32°C en envases de cloruro de polivinilo.

#### ***Foscarnet***

24 mg/ml de Foscarnet con 20 mg/ml de folinato cálcico: se ha notificado la formación de una solución amarilla turbia.

### **6.3. Periodo de validez**

#### ***Periodo de validez en envases sin abrir***

2 años.

#### ***Periodo de validez tras la apertura del vial***

Para un uso único. Toda solución no utilizada debe desecharse inmediatamente después del uso inicial.

#### ***Periodo de validez de la solución diluida de acuerdo a las normas***

Cuando se diluye de acuerdo a las normas, con los fluidos recomendados para perfusión: cloruro sódico para perfusión intravenosa al 0,9% o solución para perfusión intravenosa de glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad física y química en uso de la solución diluida para un periodo de 72 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto ha de usarse inmediatamente después de la dilución. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son

responsabilidad del usuario y normalmente no excederá un periodo de 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C, a no ser que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C-8°C). Conservar el vial en el envase original.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

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

Vial de vidrio tipo I, transparente con un tapón de goma de clorobutilo con cubiertas de aluminio flexibles. Viales que contienen 5 ml, 10 ml, 20 ml y 30 ml de solución para inyección.

Tamaño de envase: 1 vial por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Folinato cálcico Teva 10mg/ml solución inyectable está pensada para un solo uso. Cualquier porción no utilizada de la solución debe desecharse después de su primer uso.

Para su uso mediante perfusión intravenosa, el folinato cálcico debe diluirse antes de su administración con las soluciones adecuadas para perfusión, solución de cloruro sódico para perfusión al 0,9% o con solución para perfusión de glucosa al 5%.

La administración de Folinato cálcico Teva 10 mg/ml solución inyectable depende del régimen de dosificación individual. Ver sección 4.2. En caso de administración intravenosa, debido al contenido en calcio de la solución no se deben inyectar más de 160 mg de folinato cálcico por minuto.

Antes de la administración, el folinato cálcico debe inspeccionarse visualmente. La solución o perfusión inyectable debe ser una solución clara y amarillenta. Si es turbia en apariencia o se observan partículas, la solución debe descartarse.

La solución de folinato cálcico para inyección o perfusión está pensada para un solo uso. Cualquier porción no utilizada de la solución debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

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

Teva Pharma, S.L.U.  
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta  
28108 Alcobendas, Madrid  
España

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

67128

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

Fecha de la primera autorización: octubre de 2005

Fecha de la última renovación: junio de 2006

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

Julio 2022

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/>