

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Folinato Cálcico Hikma, 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de ácido folínico en forma de folinato cálcico.

Cada vial de 5, 10, 30 y 50 ml de solución contiene 50, 100, 300 y 500 mg de ácido folínico, respectivamente (en forma de folinato cálcico).

Excipientes con efecto conocido: Cada vial contiene <1 mmol de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución límpida, de color amarillo.

pH: 7,5 – 8,5

Osmolalidad: 135 – 165 mOsmol/Kg

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

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 ilustrar los regímenes utilizados en adultos, pacientes mayores de 65 años 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. Dosis por encima de 25 - 50 mg deberían ser administradas por vía parenteral 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/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² 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/m²) 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 pronta excreción del metotrexato (mantenimiento de un elevado rendimiento urinario y alcalinización de la 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, debe medirse el nivel residual del mismo. 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 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

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 ancianos en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastático, y se proporcionan como ejemplos. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños:

Pauta bimensual: 200 mg/m² de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y una perfusión a las 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Pauta semanal: 20 mg/m² de folinato cálcico por inyección intravenosa en bolo o 200 - 500 mg/m² por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 500 mg/m² de 5-FU 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/m² mediante inyección intravenosa en bolo, o 200 - 500 mg/m² mediante perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 425 o 370 mg/m² de 5-FU 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/m² durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 80 mg/m², como por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m² administradas a intervalos iguales de tiempo. Las dosis diarias de folinato cálcico 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 cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 40 mg/m² IV de folinato cálcico cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprim:

- Después de interrumpir la trimetoprim, administrar 3 - 10 mg/día de folinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.

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.

Modo de administración

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.

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. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver las secciones 6.3 e 6.6.

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.
- Respecto a la utilización de folinato cálcico con metotrexato o 5-fluorouracilo durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6. “Embarazo y lactancia” y el resumen de características del producto de las especialidades farmacéuticas 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 han notificado casos de muerte tras la administración intratecal de ácido fólico, 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 para el cáncer.

En caso de administración intravenosa, no deben inyectarse más de 160 mg (16 ml) de folinato cálcico por minuto debido al contenido en calcio de la solución.

El tratamiento con folinato cálcico 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 de aumento en 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 el riesgo de 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. Cuando el folinato cálcico y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, en caso de toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más que 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.

Especialmente los pacientes ancianos 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 ancianos 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 infusión IV.

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 información específica sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato consultar 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 todas las 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 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 folínico 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 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).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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 la eficacia y 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 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.

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 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.

Ver Fichas Técnicas de los medicamentos 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

Las reacciones adversas siguientes se citan de acuerdo con la clasificación por órganos del sistema MedDRA y por frecuencias:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$), y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Poco frecuentes (<1/1000 a <1/100)	Raros ($\geq 1/10000$ to <1/1000)	Muy raros (<1/10000)	Frecuencia no conocida (las reacciones adversas han sido notificadas, pero la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilactoides/ anafilácticas y urticaria.	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, agitación y depresión tras dosis elevadas.		
Trastornos del sistema nervioso		Aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos (ver también la sección 4.5).		
Trastornos gastrointestinales		Trastornos gastrointestinales tras altas dosis.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de

				necrólisis epidérmica tóxica (NET) *
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Se ha observado fiebre después de la administración de folinato cálcico como solución inyectable			

* Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de Necrosis Epidérmica Tóxica, algunos fatales, en pacientes a los que se les administró folinato cálcico en combinación con otros agentes conocidos por su relación con estos trastornos. La contribución del folinato cálcico para estos acontecimientos de SSJ y NET no puede ser excluida.

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:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Frecuencia no conocida (las reacciones adversas han sido notificadas, pero la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Insuficiencia de la médula ósea, incluyendo casos mortales		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperamonemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritrodisestesia palmoplantar	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis, incluyendo estomatitis y queilitis. Se han producido muertes como consecuencia de la mucositis.		

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

Régimen mensual:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas y diarrea.

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

Régimen semanal:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que resultan en ingreso hospitalario 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico para tratar una sobredosis de folinato cálcico. De producirse, se recomienda un tratamiento de apoyo.

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-FU.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes desintoxicantes para el tratamiento antineoplásico; código ATC: V03AF03.

El folinato cálcico es la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico. Es un metabolito activo del ácido fólico 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. 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 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 cálcico también se utiliza frecuentemente en la modulación bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para aumentar su actividad citotóxica. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima clave involucrada en la biosíntesis de pirimidina, y el folinato cálcico potencia la inhibición de la TS aumentando el depósito intracelular de folatos, y estabilizando por tanto el complejo 5FU-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 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}).

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), el cual se produce predominantemente en el hígado y la mucosa intestinal.

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.min/l y 129 ± 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-formiltetrahidrofolato.

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 intravenosa e intramuscular).

Excreción

80-90% con la orina (metabolitos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos inactivos), 5-8% con 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 Características del Producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro fármaco, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Se han observado incompatibilidades entre formas inyectables de folinato cálcico y formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y metotrexato.

Droperidol

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.

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 almacenan a 4°C, 23°C, o 32°C en envases de policloruro de vinilo.

Foscarnet

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

6.3. Periodo de validez

Los viales sin abrir: 18 meses.

Una vez abierto: 28 días a temperatura ambiente (25°C) o a la temperatura de 2-8°C, cuando protegido de la luz.

Después de la dilución: La estabilidad química y física durante el uso después de la dilución entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml en 0,9% de cloruro de sodio o glucosa al 5% se demostró durante 28 días tanto a temperatura ambiente (25°C) como a 2-8°C, cuando protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto ha de usarse inmediatamente. 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 reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a 2°C a 8°C (en nevera)

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los envases de 5 ml y 10 ml de Folinato Cálcico Hikma se presentan en viales de vidrio ámbar (tipo I) de 10 ml con un tapón de goma de bromobutilo y capsula de aluminio.

Los envases de 30 ml y 50 ml de Folinato de Calcio Hikma se presentan en viales de vidrio ámbar (tipo I) de 50 ml con un tapón de goma de bromobutilo y capsula de aluminio.

Envases que contienen 1 o 5 viales.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, el folinato cálcico debe inspeccionarse visualmente. La solución para inyección o perfusión debe ser transparente y de color amarillento. Si es turbia en apariencia o se observan partículas, la solución debe descartarse. La solución de folinato cálcico para inyección o perfusión está destinada a un solo uso.

Folinato Cálcico Hikma puede ser diluido hasta que se obtengan concentraciones entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml en 0,9% de cloruro de sodio o glucosa al 5%

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO