

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Folinato cálcico Kalceks 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

Cada vial con 100 ml de solución contiene folinato cálcico hidratado, equivalente a 1000 mg de ácido folínico.

Cada 1 mg de ácido folínico es equivalente a 1,08 mg de folinato cálcico.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada mililitro de solución contiene 3,15 mg de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyectable/para perfusión).

Solución transparente, incolora o amarillenta, sin partículas visibles.

pH entre 6,5 y 8,5

Osmolalidad 260-310 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 la terapia citotóxica y la sobredosis en adultos y niños. En la terapia citotóxica, este proceso es conocido habitualmente como “rescate con folinato cálcico”.
- en combinación con el 5 fluorouracilo en la terapia citotóxica

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Rescate con folinato cálcico en la terapia con metotrexato**

Como el régimen de dosificación para el rescate con folinato cálcico depende en gran medida 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, para la posología y

método de administración del folinato cálcico es mejor remitirse al protocolo aplicado de metotrexato de dosis intermedias o altas.

Las siguientes pautas de administración pueden ilustrar los esquemas utilizados en adultos, pacientes de edad avanzada y niños:

El rescate con folinato cálcico debe ser realizado por medio de administración parenteral en pacientes con síndrome de malabsorción u otros trastornos gastrointestinales donde la absorción enteral no está asegurada. Las dosis por encima de 25-50 mg deben de ser administradas parenteralmente debido a que la absorción enteral del folinato cálcico es saturable.

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 dependen principalmente 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 durante un periodo de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse el tratamiento a la forma oral.

Además de la administración del folinato cálcico, las medidas para asegurar una pronta excreción del metotrexato (mantenimiento de una elevada diuresis y alcalinización de la orina) son parte integral del tratamiento de rescate con folinato cálcico. Se debe controlar la función renal mediante mediciones 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 (micromol) µmol/l, deben adaptarse 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 la concentración de metotrexato esté por debajo de 0,05 micromol/l:
≥ 0,5 micromol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 micromol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 micromol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### **En combinación con el 5-fluorouracilo en la terapia citotóxica**

Se utilizan diferentes regímenes y diferentes dosis, sin que se haya demostrado que ninguna de ellas sea la óptima.

Los siguientes regímenes se han utilizado en adultos y pacientes de edad avanzada en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastásico, y se proporcionan como ejemplos. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños:

*Pauta bimensual:* 200 mg/m<sup>2</sup> de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, seguido de bolos de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU y una perfusión intravenosa de 22 horas de 5-FU (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 200-500 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, más 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:* 20 mg/m<sup>2</sup> de folinato cálcico por inyección intravenosa en bolo, o 200-500 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, inmediatamente seguido 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, puede ser necesaria la modificación de la dosis de 5-fluorouracilo y el intervalo libre de tratamiento dependiendo del estado del paciente, la respuesta clínica y la toxicidad limitante de la dosis, según se indica en la ficha técnica del 5-fluorouracilo. No se requiere ninguna 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 del ácido fólico: trimetrexato, trimetoprim y pirimetamina**

#### *Toxicidad del 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 administrarse tanto por vía intravenosa, a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 80 mg/m<sup>2</sup>, como por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> administradas a intervalos iguales de tiempo. Las dosis diarias de folinato cálcico deben ajustarse en función 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 trimetrexato, 40 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa de folinato cálcico cada 6 horas, durante 3 días.

#### *Toxicidad del trimetoprim:*

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

#### *Toxicidad de la 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, en base a los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos .

### **Forma de administración**

Vía intravenosa o intramuscular.

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, Folinato cálcico Kalceks puede diluirse antes de su uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 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 debido a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Respecto al uso del folinato cálcico con metotrexato o con 5-fluorouracilo durante el embarazo y la lactancia, ver la sección 4.6 y la ficha técnica 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 han notificado casos de muerte tras la administración intratecal de folinato cálcico, 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 .

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar una anemia perniciosa y otras anemias por insuficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Muchos medicamentos citotóxicos, inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN, conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con folinato cálcico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona y succinimidas existe un riesgo de aumento en la frecuencia de crisis epilépticas debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos. Se recomienda la supervisión clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de las dosis de los fármacos antiepilépticos durante y después de la administración del folinato cálcico (ver la sección 4.5).

##### Folinato cálcico/5-fluorouracilo

El folinato cálcico puede aumentar el riesgo de toxicidad del 5-fluorouracilo, en particular en pacientes de edad avanzada 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 el 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 gravedad, 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 por completo, ya que puede producirse un rápido deterioro clínico que produzca la muerte. Si se presenta diarrea y/o estomatitis, se recomienda reducir la dosis del 5-fluorouracilo hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las personas de edad avanzada y los pacientes con un bajo rendimiento físico debido a su enfermedad son especialmente propensos a estas toxicidades. Por tanto, debe ponerse especial cuidado al tratar a estos pacientes.

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

El folinato cálcico no debe mezclarse con el 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 información específica sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato consultar la Ficha Técnica de metotrexato.

El folinato cálcico no tiene efecto sobre los efectos tóxicos no hematológicos del metotrexato, como la nefrotoxicidad resultante del metotrexato y/o precipitación del metabolito en el riñón. Los pacientes que experimentan un retraso de la eliminación temprana del metotrexato tienen una mayor probabilidad de desarrollar un fallo renal reversible, y todas las toxicidades asociadas con el metotrexato (ver Ficha Técnica del metotrexato). La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por el metotrexato está asociada potencialmente con el retraso de la excreción de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado del folinato cálcico.

Deben evitarse las dosis excesivas de folinato cálcico, ya podrían alterar la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en tumores del SNC en los que 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 folinato cálcico 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 del metotrexato y el rescate con folinato cálcico aumenta, disminuye la efectividad del folinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Cuando se observen anomalías laboratorio o toxicidad clínica, siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente esté tomando otros medicamentos que interaccionen con el metotrexato (por ejemplo, medicamentos que interfieran con la eliminación del metotrexato o la unión a la albúmina sérica).

#### Excipientes

Este medicamento contiene 3,15 mg de sodio por ml de solución, equivalente a 0,16 % 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 juntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo, el cotrimoxazol, la pirimetamina, otros antibióticos con efecto antifolato, metotrexato) es posible que la eficacia del antagonista del ácido fólico se reduzca o quede totalmente neutralizada.

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de los antiepilépticos: fenobarbital, fenitoína, primidona y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de convulsiones (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de los fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores) (ver sección 4.4).

La administración concomitante del folinato cálcico con el 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 existen suficientes estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Sin embargo, no hay indicios de que el folinato cálcico induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo. Durante el embarazo, el metotrexato sólo debería administrarse con indicaciones estrictas en las que se habrá sopesado los beneficios que la administración del 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 del folato, no hay limitaciones respecto al uso de folinato cálcico para disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos.

El uso del 5-fluorouracilo está contraindicado por lo general durante el embarazo y el periodo de lactancia; por tanto, esta contraindicación aplica también al uso combinado del folinato cálcico con 5-fluorouracilo.

Ver las fichas técnicas de los medicamentos que contengan metotrexato, otros antagonistas del folato 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 conforme a las indicaciones terapéuticas.

#### Fertilidad

El folinato cálcico es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se encuentra de forma natural en el organismo. No se han realizado estudios de fertilidad con folinato cálcico en animales.

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

Las frecuencias están definidas conforme a la clasificación por órganos del sistema MedDRA de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Todas las indicaciones terapéuticas**

##### Trastornos del sistema inmunológico

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

##### Trastornos psiquiátricos

*Raras:* Insomnio, agitación y depresión tras dosis elevadas.

##### Trastornos del sistema nervioso

*Raras:* Aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos (ver sección 4.5).

##### Trastornos gastrointestinales

*Raras:* Trastornos gastrointestinales tras dosis elevadas.

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

*Frecuencia no conocida:* Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). En pacientes a los que se les administró el folinato cálcico en combinación con otros fármacos conocidos por su relación con estos trastornos se han notificado casos mortales. No puede excluirse la contribución del ácido folínico en la aparición de estos acontecimientos de SSJ y NET.

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

*Poco frecuentes:* Fiebre.

#### **Sólo con terapia combinada con 5-fluorouracilo**

Generalmente, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado del 5-fluorouracilo debido al aumento de la toxicidad inducida por este.

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

*Muy frecuentes:* Insuficiencia medular, incluidos casos mortales.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Frecuencia no conocida:* Hiperamonemia.

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

*Frecuentes:* Eritrodisestesia palmoplantar.

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

*Muy frecuentes:* Mucositis, incluidas estomatitis y queilitis. Se han producido muertes como consecuencia de la mucositis.

### **Régimen mensual**

#### Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuentes:* Náuseas, vómitos, y diarrea.

No hay incremento de otras reacciones adversas inducidas por el 5-fluorouracilo (como neurotoxicidad).

### **Régimen semanal**

#### Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuentes:* Diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que dan lugar a un 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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

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

Ante una sobredosis de la combinación del 5-fluorouracilo con el folinato cálcico deben seguirse las instrucciones de sobredosificación para el 5-fluorouracilo.

## **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 habitualmente para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antifolatos, como el metotrexato. El folinato cálcico y los antifolatos comparten el mismo transportador de membrana y compiten por el transporte hacia las células, estimulando la salida de los antifolatos. También protege a las células de los efectos de los antagonistas de folato mediante la reposición de la reserva de folatos reducidos. El folinato cálcico sirve como fuente prerreducida de folato H<sub>4</sub>; por lo tanto, puede eludir el bloqueo de los antagonistas del folato y proporcionar una fuente para las diversas formas coenzimáticas del ácido fólico.

El folinato cálcico también se suele utilizar en la modulación bioquímica de la fluoropiridina (5-fluorouracilo) para potenciar su actividad citotóxica. El 5-fluorouracilo inhibe la timidilato sintasa, una enzima clave en la biosíntesis de pirimidina, y el folinato cálcico potencia la inhibición de la timidilato sintasa aumentando el depósito intracelular de folatos, estabilizando así el complejo 5-fluorouracilo-timidilato sintasa y aumentando la actividad.

Finalmente, el folinato cálcico intravenoso puede ser administrado para la prevención y tratamiento de 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 graves 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 valores más bajos de los niveles plasmáticos máximos (C<sub>máx</sub>).

### Distribución

No se conoce el volumen de distribución del ácido folínico. Los niveles séricos máximos de la sustancia original (ácido D/L-5-formil-tetrahydrofólico, ácido folínico) se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa.

El AUC para el L-5-formil-THF y el 5-metil-THF eran  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l y  $129 \pm 112$  mg.min/l después de una dosis de 25 mg. El isómero-D inactivo está presente en una mayor concentración que el L-5-formil-tetrahydrofolato.

### Biotransformación

El folinato cálcico es un racemato donde la forma L (L-5-formil-tetrahydrofolato, L-5-formil-THF) es un enantiómero activo. El metabolito principal del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahydrofólico (5-metil-THF), que se genera principalmente en el hígado y en la mucosa intestinal.

### Eliminación

La semivida 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 (tras la administración intravenosa e intramuscular). El 80-90 % se excreta por la orina (metabolitos 5- y 10-formil-tetrahydrofolatos inactivos) y el 5-8 %, con las heces.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, fertilidad y desarrollo pre y posnatal con folinato cálcico.

Se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción embriofetal en ratas y conejos. Se administraron dosis de hasta 1.800 mg/m<sup>2</sup> a ratas, equivalente a 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y dosis de hasta 3.600 mg/m<sup>2</sup> a conejos, equivalente a 18 veces la dosis máxima recomendada en

humanos. No se observó toxicidad embriofetal en ratas. A la dosis máxima en conejos, se produjo un aumento de la reabsorción embrionaria y no se observaron otros efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. No se observaron reabsorciones en los grupos que recibieron 6 veces superior a la dosis máxima recomendada en humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

Se han comunicado incompatibilidades entre formas inyectables del folinato cálcico y las formas inyectables del droperidol, 5-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 se debe mezclar 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 solución inyectable de glucosa al 5% (50 mg/ml), han demostrado ser incompatibles cuando se mezclan en distintas cantidades y se almacenan a 4 °C, 23 °C o 32 °C en envases de policloruro de vinilo.

#### *Foscarnet*

Se ha observado la formación de una solución amarilla turbia al mezclar 24 mg/ml de Foscarnet con 20 mg/ml de folinato cálcico.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

2 años

Una vez abierto el vial: el producto debe usarse inmediatamente.

#### Periodo de validez tras la dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 4 días a 25 °C (protegida de la luz) y de 2 a 8 °C tras la dilución con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml).

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 2 a 8 °C tras la dilución con una solución inyectable de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml o 100 ml de solución envasada en viales de vidrio transparente cerrados con tapones de goma de bromobutilo y sellados con sellos de aluminio despegables (*flip-off*). Los viales se envasan en cajas de cartón.

Presentaciones:

1, 5 o 10 viales de 5 ml

1 o 10 viales de 10 ml

1 o 10 viales de 20 ml

1 o 10 viales de 30 ml

1 o 10 viales de 50 ml

1 o 10 viales de 100 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Para un solo uso.

Debe inspeccionarse visualmente la solución antes de su uso. No utilizar si presenta signos visibles de deterioro (p. ej., partículas). Sólo debe utilizarse si la solución es transparente y sin partículas.

##### Dilución para perfusión intravenosa

Para administrar la dosis a un paciente determinado, debe extraer asépticamente del vial la cantidad adecuada de Folinato cálcico Kalceks 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión y, luego, diluirla con cualquiera de las soluciones compatibles mencionadas a continuación.

Para las condiciones de conservación y periodo de validez tras la dilución, ver sección 6.3.

Para la perfusión intravenosa, puede diluirse con:

- solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml);
- solución inyectable de glucosa al 5% (50 mg/ml).

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

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E,  
Rīga, LV-1057,

Letonia  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

89.372

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

Febrero 2024

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

Noviembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>