



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-90178771-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOVIZET / FOLINATO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / FOLINATO 25 mg, 50 mg, 100 mg y 350 mg; aprobada por Certificado N° 47.375.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOVIZET / FOLINATO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / FOLINATO 25 mg, 50 mg, 100 mg y 350 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos ROTULOS SECUNDARIOS (ESTUCHE) IF-2021-41510674-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-41510524-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-41510309-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-41510137-APN-DERM#ANMAT; ROTULOS PRIMARIOS (ETIQUETA) IF-2021-41509965-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-41509799-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-41509541-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-41509439-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-41510843-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-41511006-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.375, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-90178771-APN-DGA#ANMAT

ML



## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: El autorizado comercializado

### NOVIZET

### FOLINATO 350 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 350 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 280 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

### Mantener alejado del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

### MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

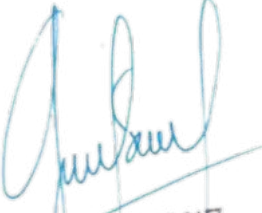
TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**



**Este medicamento es libre de gluten**

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
M.º S.º (APODERADO)  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT SEC 350 mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:10 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: El autorizado comercializado

### NOVIZET

### FOLINATO 100 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 100 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 80 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología y Modo de uso:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

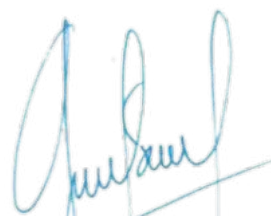
TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**



**Este medicamento es libre de gluten**

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 1013  
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

IF 2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT SEC 100mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:55 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: El autorizado comercializado

**NOVIZET**

**FOLINATO 50 mg**

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 50 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 40 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología y Modo de uso:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

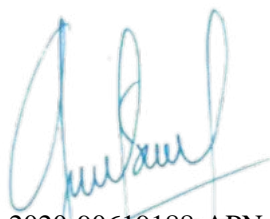
TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**



**Este medicamento es libre de gluten**

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT SEC 50mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:39 -03:00





## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

Industria Argentina

Contenido: El autorizado comercializado

**NOVIZET**

**FOLINATO 25 mg**

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 25 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 20 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología y Modo de uso:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**



**Este medicamento es libre de gluten**

GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT SEC 25mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:26 -03:00





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT PRIM 350mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:34:06 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta)

Industria Argentina

**NOVIZET**

**FOLINATO 100 mg**

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 100 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 80 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT PRIM 100mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:49 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta)

Industria Argentina

**NOVIZET**

**FOLINATO 25 mg**

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 25 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 20 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA/APODERADO  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IE-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT PRIM 25mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:20 -03:00





## PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta)

Industria Argentina

**NOVIZET**

**FOLINATO 50 mg**

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-IM

Nº de lote – Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 50 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 40 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

**Posología:** Ver prospecto adjunto

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°47.375

**Mantener alejado del alcance de los niños.**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15°C y 30° C, protegido de la luz.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

**Elaborado en:**

GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 ROT PRIM 50mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:33:08 -03:00



## **PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL**

### **NOVIZET**

**FOLINATO 25mg-50mg-100mg-350mg**

**Inyectable liofilizado**

**Venta bajo receta archivada**

**Vía de administración: IV-IM**

### **COMPOSICIÓN**

#### **NOVIZET 25 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 25 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 20 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

#### **NOVIZET 50 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 50 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 40 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

#### **NOVIZET 100 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 100 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 80 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

#### **NOVIZET 350 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 350 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 280 mg, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antídoto de los antagonistas de ácido fólico, modulador antineoplásico, antianémico.

Agente detoxificante para tratamientos antineoplásicos.



Código ATC: V03AF03.

## **INDICACIONES**

### **Antídoto de antagonistas del Ácido fólico**

NOVIZET está indicado para atenuar la toxicidad y contrarrestar los efectos de la eliminación disminuida del Metotrexato y sobredosis accidentales de antagonistas del ácido fólico.

Además NOVIZET está indicado para el tratamiento de recate asociado al Metotrexato en altas dosis en el tratamiento del osteosarcoma.

### **Cáncer Colorrectal Avanzado**

NOVIZET está indicado en combinación con 5-Fluorouracilo, para prolongar la supervivencia en tratamientos paliativos de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

NOPVIZET no debe mezclarse en la misma solución de perfusión, porque puede precipitar el principio activo.

### **Anemia megaloblástica producidas por deficiencia de ácido fólico**

NOVIZET está indicado en el tratamiento de anemias megaloblásticas producidas por deficiencia del ácido fólico, cuando la terapia por vía oral no es efectiva.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

FOLINATO CÁLCICO o Leucovorina cálcica es un derivado del metabolito ácido tetrahidrofólico, la forma reducida del ácido fólico y un producto intermediario en el metabolismo del ácido fólico. El ácido tetrahidrofólico es una coenzima esencial para la síntesis de ácidos nucleicos. Debido a su conversión rápida a otros derivados del ácido tetrahidrofólico, es un antídoto potente tanto de los efectos tóxicos hematopoyéticos como reticuloendoteliales de los antagonistas del ácido fólico (p. ej. Metotrexato, Pirimetamina, Trimetoprima). Folinato cálcico es utilizado por lo tanto para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico en la terapia citotóxica. Este procedimiento se

conoce comúnmente como "Rescate con Leucovorina". Folinato cálcico también ha demostrado ser efectiva en la producción de un mejoramiento de la fórmula sanguínea en varios casos de anemias megaloblásticas debido a una deficiencia de folato.

## **FARMACODINAMIA**

Folinato cálcico actúa como un cofactor en la reacción de transferencia del carbono-1 en la biosíntesis de purinas y pirimidinas de los ácidos nucleicos. Folinato cálcico es una mezcla de los diestereoisómeros del derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico. El componente biológicamente activo de la mezcla es el L-isómero, conocido como el factor citrovorum o ácido folínico. Debido a que no requiere una reducción por la dihidrofolato reductasa como lo hace el ácido fólico, la Leucovorina no está afectada por el bloqueo a esta enzima por antagonistas del ácido fólico (inhibidores de la dihidrofolato reductasa). Esto permite la síntesis de purinas y timidina, y eventualmente ocurrirán la síntesis de ADN, ARN y proteínas. En pacientes con una deficiencia de ácido fólico, donde la síntesis de ADN defectuoso conduce a una formación megaloblástica y a una anemia megaloblástica y macrocítica, la Leucovorina ha mostrado ser efectiva en la corrección de estas anemias debido a una deficiencia de folatos. En algunos cánceres, se ha postulado que Folinato entra y "rescata" a las células normales de los efectos tóxicos de los antagonistas del ácido fólico con preferencia respecto de las células tumorales, debido a una diferencia en los mecanismos de transporte de membrana; este concepto es la base de la terapia con altas dosis de Metotrexato con rescate con Folinato cálcico. Folinato cálcico es administrado en el momento apropiado rescata las células gastrointestinales y de la médula ósea del Metotrexato, pero no tiene un efecto aparente sobre la nefrotoxicidad por la presencia de Metotrexato preexistente.

## **FARMACOCINÉTICA**

Absorción y Distribución

Luego de la administración oral, Folinato cálcico se absorbe rápidamente y entra al pool corporal general de folatos reducidos. El inicio de la acción se produce dentro de los 20 - 30 minutos, con un pico promedio de concentraciones séricas de folato alrededor de las 1,72 horas. Luego de la inyección intramuscular, el inicio de la acción se produce dentro de los 10 a 20 minutos. Luego de la inyección intravenosa, el tiempo promedio hasta alcanzar las concentraciones pico es de 10 minutos. El inicio de la acción se produce antes de los 5 minutos. La solución parenteral brinda la misma biodisponibilidad que los comprimidos. La absorción oral de Folinato se satura en dosis mayores que 25 mg. La biodisponibilidad aparente de Folinato cálcico fue del 97% para 25 mg, 75% para 50 mg y 37% para 100 mg. El ácido tetrahidrofólico y sus derivados son distribuidos a todos los tejidos corporales; el hígado contiene cerca de la mitad de los depósitos corporales totales de folato. El ácido tetrahidrofólico y sus derivados también cruzan la barrera hematoencefálica en cantidades moderadas.

#### Metabolismo

In vivo Folinato cálcico es rápida y mayormente metabolizado por la vía hepática a 5-Metiltetrahydrofolato (activo) principalmente, que es la forma mayor de transporte y de almacenamiento de folatos en el cuerpo, y otros derivados del ácido tetrahidrofólico. Después de la administración oral, Folinato cálcico es metabolizado rápidamente: más del 90% en un plazo de 30 minutos. Cuando se administra por vía parenteral, el metabolismo es menos extensivo: cerca de 66% después de la administración intravenosa y 72% después de la administración intramuscular.

#### Vida Media

La vida media del folato sérico reducido total por vía intramuscular, intravenosa u oral es de 6,2 horas. La duración de la acción es de 3 a 6 horas por cualquier vía de administración.

#### Excreción

Se excreta principalmente por orina (80 a 90% de la dosis administrada) en forma de metabolitos. La excreción fecal es del 5 - 8%.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Folinato cálcico sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa y no debe administrarse intratecalmente.

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

### ***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 pronta 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. 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

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



avanzada 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/m<sup>2</sup> de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo y una perfusión a las 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 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-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/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-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/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 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/m<sup>2</sup> sin administración concomitante de folinato cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 40 mg/m<sup>2</sup> IV de folinato cálcico cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprima:

Después de interrumpir el tratamiento con la trimetoprima, 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.

### ***Anemia Megaloblástica causada por la deficiencia de ácido fólico:***

No hay evidencias que dosis mayores que 1 mg/día tengan mayor eficacia que dosis de 1 mg diario, la pérdida de folatos en orina se convierte en una relación logarítmica con el aumento de administraciones que exceden 1 mg.

### **Forma de administración**

Los frascos-ampolla con 25mg, 50 mg y 100 mg de Folinato liofilizado para inyectable, deben ser reconstituidos con 2,5 ml, 5 ml y 10 ml, respectivamente, con agua estéril resultando una concentración final de 10 mg/ml de Folinato.



Cada 350 mg de Folinato contenidos en el frasco-ampolla de **NOVIZET** liofilizado para inyectable deben ser reconstituidos con 17,5 ml de agua estéril resultando una concentración final de Folinato de 20 mg/ml.

Para la perfusión intravenosa, puede ser diluido con solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%, antes de su uso.

A causa del contenido de calcio en la solución de Folinato, no inyectar cantidades mayores de 160 mg de Folinato, en forma intravenosa por minuto :16 ml de solución de 10 mg/ml o 8 ml de solución de 20 mg/ml por minuto.

Las drogas de administración parenteral deben ser inspeccionadas visualmente, controlando una posible decoloración o partículas extrañas, antes de administrar, siempre que la solución o el contenedor lo permitan.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al folinato cálcico, o a alguno de los excipientes incluidos en su composición.

NOVIZET está contraindicado en la anemia perniciosa y en otras anemias megaloblásticas secundarias, producidas por deficiencia de vitamina B12. Podría ocurrir una remisión hematológica y manifestaciones neurológicas.

## **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 folínico 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 productos medicinales citotóxicos- inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN- conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mecaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido fólico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un un riesgo aumentado 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 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. 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 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 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 detalles específicos sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato referirse al prospecto 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 al prospecto 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 folínico 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).

## **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 anticonvulsionantes de inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores).

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

## **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.

Nota: 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.

## **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.

## 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)

### ***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 Advertencias).

### ***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

*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 Microsules Argentina y a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

### **Sobredosificación**

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.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

*Conservar a temperatura ambiente, preferentemente entre 15 y 30°C,  
proteger de la luz.*

### **Presentación**

**NOVIZET liofilizado para inyectable 25 mg, 50 mg, 100 y 350 mg:**

Envases con 1,5, 10, (50 y 100) UEH, frascos-ampolla.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 47.375

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión:



Este medicamento es libre de gluten.

FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12.813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:31 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **NOVIZET**

**FOLINATO25mg-50mg-100mg-350mg**

**Inyectable liofilizado**

**Venta bajo receta archivada**

**Vía de administración: IV-IM**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

- 1.-Qué es NOVIZET y para qué se utiliza
- 2.-Qué necesita saber antes de empezar a usar NOVIZET
- 3.-Cómo usar NOVIZET
- 4.-Posibles efectos adversos
- 5.-Conservación de NOVIZET
- 6.-Información adicional

### **1.-Qué es NOVIZET y para qué se utiliza**

NOVIZET contiene como principio activo Folinato cálcico o también conocido como Leucovorina cálcica. Es un antídoto. Los antídotos previenen el daño causado por otras sustancias. Folinato cálcico se administra mediante una inyección o perfusión por su médico.

Folinato cálcico se utiliza para ayudar a prevenir los efectos adversos del tratamiento o de la sobredosis con el medicamento metotrexato cuando se

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT

utiliza en dosis altas. Folinato cálcico está siendo administrado unas pocas horas después de metotrexato, para permitir que metotrexato tenga su efecto primero.

Folinato cálcico también se utiliza en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo para el tratamiento de ciertas formas de cáncer de colon (carcinoma metastásico colorrectal). Este tratamiento solo se debe aplicar cuando sea supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia para el cáncer.

Finalmente, Folinato cálcico también se utiliza para prevenir o tratar una deficiencia de folato, solo cuando sea imposible administrar comprimidos de ácido fólico.

### Uso

-para disminuir la toxicidad y el efecto de ciertos medicamentos (como metotrexato) en niños y adultos.

-en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo, para el tratamiento de ciertas formas de cáncer.

## **2.-Qué necesita saber antes de empezar a usar NOVIZET**

### **No use NOVIZET**

- si es alérgico a folinato cálcico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece anemia debido a la falta de vitamina B12 (por ejemplo anemia perniciosa).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de usar NOVIZET

-si se produce diarrea o mucositis durante el uso de Folinato cálcico en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo (ver también "Posibles efectos adversos"). Su médico puede decidir disminuir la dosis de 5-fluorouracilo o interrumpir el tratamiento. Los pacientes de edad avanzada y debilitados son más susceptibles a estos efectos adversos.

-si usted está siendo simultáneamente tratado con metotrexato; Folinato cálcico no se debe administrar junto con metotrexato, porque Folinato cálcico

es capaz de contrarrestar los efectos de metotrexato totalmente. Por lo tanto, Folinato cálcico debe siempre ser administrado varias horas **después** del tratamiento con metotrexato (ver también sección 3. "Como usar Novizet).

-si usted ha sido tratado con radioterapia antes, y recibe Folinato cálcico en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo; su médico le reducirá la dosis de 5-fluorouracilo.

-si usted recibe Folinato cálcico en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo y su médico nota que la cantidad de calcio en su sangre ha disminuido; su médico le prescribirá calcio extra.

-si usted toma ciertos antiepilépticos; se pueden producir de forma más frecuente convulsiones epilépticas (ver también el párrafo "Uso de Novizet con otros medicamentos" y la sección "Posibles efectos adversos").

-si usted toma/se le administran ciertos medicamentos para el tratamiento del cáncer, como hidoxicarbamida, citarabina, mercaptopurina y tioguanina. Estos medicamentos pueden producir un trastorno de la sangre (macrocitosis) que no se debe tratar con Novizet.

-si sus riñones no funcionan bien y se le administra Folinato cálcico en combinación con metotrexato; su médico puede decidir aumentar la dosis de Folinato cálcico o prescribir que lo utilice más tiempo.

*Consulte a su médico, si cualquiera de estas circunstancias le ocurre o le hubieran ocurrido en el pasado.*

### **Uso de NOVIZET con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando/usando, ha tomado/usado recientemente o pudiera tener que tomar/utilizar cualquier otro medicamento.

En esta sección solo se menciona el nombre del principio activo y no la marca comercial. Por lo tanto, compruebe en el estuche y en el prospecto, cual es el principio activo del medicamento que usted toma o ha tomado en el pasado cercano.

A veces los productos (medicamentos) que son administrados/tomados de forma concomitante pueden influir en el efecto del otro y/o el efecto adverso.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT

Esto se llama una interacción. Una interacción puede ocurrir durante el uso concomitante de la solución inyectable y:

- 5-fluorouracilo (un medicamento contra ciertas formas de cáncer). El efecto y los efectos adversos de 5- fluorouracilo están aumentados. Folinato cálcico y 5-fluorouracilo son a menudo administrados en combinación de forma intencionada. Sin embargo, también están aumentados los efectos adversos no deseados.

- antagonistas de ácido fólico como cotrimoxazol, pirimetamina o metotrexato. El efecto del antagonista de ácido fólico puede o bien reducirse o ser completamente neutralizado. Folinato cálcico y metotrexato se administran con frecuencia en combinación de forma intencionada.

- fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas (medicinas contra la epilepsia). El efecto de estos medicamentos puede estar disminuido, lo que puede producir convulsiones epilépticas.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de Folinato cálcico sobre el feto. Novizet solo puede ser administrado durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Esto se decidirá por su médico.

Este consejo también es aplicable cuando Novizet se administra en combinación con metotrexato.

La administración de Novizet en combinación con 5-fluorouracilo durante el embarazo no está permitida debido a los efectos nocivos de 5-fluorouracilo.

No se sabe si Folinato cálcico se excreta en la leche materna. Novizet solo debe ser administrado a madres lactantes cuando sea claramente necesario. Esto lo decidirá su médico. En combinación con 5-fluorouracilo, la administración de Novizet durante la lactancia no es aconsejable debido a los

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



efectos nocivos de 5-fluorouracilo.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3.-Cómo usar Novizet**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

“Folinato cálcico sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa y no debe administrarse intratecalmente.”

La dosificación puede variar de paciente a paciente ya que la dosis se calculará por su área de superficie corporal (basada en su altura y peso). Su médico decidirá qué dosis es la mejor para usted.

La dosis recomendada es

#### ***Después de un ciclo de metotrexato a dosis de moderadas a altas***

Adultos, pacientes de edad avanzada y niños:

Como regla, la primera dosis de Folinato cálcico es 15 mg (6-12 mg/ por metro cuadrado de su área de superficie corporal) para ser administrado 12-24 horas (como máximo, 24 horas) después del comienzo de la perfusión de metotrexato. Durante un periodo de 72 horas, se repite la misma dosis cada 6 horas.

Después de la administración de unas pocas inyecciones o perfusiones, es posible cambiar a los comprimidos.

#### ***En combinación con 5-fluorouracilo para el tratamiento de ciertas formas de cáncer de colon (carcinoma colorrectal metastásico):***

Adultos y pacientes de edad avanzada

•Régimen bimensual: en dos días consecutivos, cada dos semanas: 200 mg de Folinato cálcico por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT

una perfusión durante un periodo de dos horas, seguido de una inyección de 400 mg de 5-fluorouracilo por metro cuadrado de su área de superficie corporal y 600 mg de 5-fluorouracilo por metro cuadrado de área de superficie corporal mediante una perfusión durante un periodo de 22 horas.

- Régimen semanal: 20 mg de Folinato cálcico por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante una única inyección, o 200 a 500 mg de Folinato cálcico por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante una perfusión durante un periodo de dos horas más 500 mg de 5-fluorouracilo por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante una inyección intravenosa en el medio o al final de la perfusión de Folinato cálcico.

- Régimen mensual: una vez al mes durante cinco días consecutivos: 20 mg de Folinato cálcico por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante una inyección única, o 200 a 500 mg de Folinato cálcico por metro cuadrado de su área de superficie corporal mediante una perfusión durante un periodo de dos horas, inmediatamente seguido de 425 o 370 mg de 5- fluorouracilo por metro cuadrado de área de superficie corporal mediante una inyección única.

NOPVIZET no debe mezclarse en la misma solución de perfusión con 5-fluorouracilo, porque Folinato cálcico puede precipitar.

### ***Para contrarrestar los efectos nocivos de trimetrexato, trimetropim, y pirimetamina***

*Efectos nocivos de trimetrexato (un medicamento usado para tratar ciertas formas de neumonía, especialmente en pacientes con SIDA):*

Para prevenir la toxicidad producida por trimetrexato, usted recibirá Folinato cálcico cada día durante el tratamiento con trimetrexato, y hasta 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. Su médico le administrará Folinato cálcico mediante perfusión durante 5-10 minutos en una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su área de superficie corporal. Esto se repetirá cada 6 horas, resultando en una dosis diaria total de 80 mg por metro cuadrado de su área de superficie corporal. Los comprimidos son una alternativa a la perfusión. Cuatro veces al día usted recibirá una dosis de 20 mg por metro

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT

cuadrado de su área de superficie corporal, igualmente dividido durante el día. Su médico puede decidir administrarle otra dosis.

En caso de sobredosificación de trimetrexato, su médico le administrará Folinato cálcico tras interrumpir trimetrexato. Folinato cálcico se administrará en una vena cada 6 horas durante 3 días, en una dosificación de 40 mg por metro cuadrado de su área de superficie corporal.

*Efectos nocivos de trimetropim (un antibiótico utilizado para tratar ciertas infecciones):*

Tras la interrupción del tratamiento con trimetropin, usted recibirá 3-10 mg de Folinato cálcico al día. Su médico decidirá la duración de este tratamiento.

*Efectos nocivos de pirimetamina (un medicamento que se utiliza para el tratamiento de malaria y para una enfermedad llamada toxoplasmosis, producida por un parásito):*

Si usted recibe una dosis alta de pirimetamina o si se toma pirimetamina durante un periodo de tiempo largo, usted recibirá 5-50 mg de Folinato cálcico al día de forma simultánea.

### **Si usa más Novizet del que debe**

Si le administran más Folinato cálcico que lo recomendado, el médico le tratará de forma apropiada. Si sospecha una sobredosis grave, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. En caso de una dosis alta, pueden ocurrir los efectos que se describen en la sección "posible efectos adversos" Si se le administra Folinato cálcico en combinación con metotrexato, demasiado Folinato cálcico puede disminuir el efecto de metotrexato.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Puede precisar de atención médica urgente.

### **Si olvidó usar Novizet**

Cuando se olvida una dosis y se administra Folinato cálcico en combinación

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT

con metotrexato, se pueden producir los efectos tóxicos de metotrexato (ver Prospecto de metotrexato). Consulte a su médico si tiene dudas.

### **Si interrumpe Novizet**

Cuando se administra Folinato cálcico en combinación con metotrexato y el tratamiento se interrumpe de forma abrupta, pueden aparecer los efectos adversos de metotrexato que fueron antes contrarrestados por Folinato cálcico. Por lo tanto no es aconsejable interrumpir Novizet de forma abrupta.

*Siempre consulte a su médico en caso de dudas.*

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4.-Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Consulte inmediatamente a su médico si** nota alguno de los siguientes síntomas:

-Diarrea

-Mucositis

Las reacciones arriba mencionadas pueden ser efectos adversos graves. Su médico puede decidir interrumpir el tratamiento.

Se pueden producir los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

### **Sistema inmune**

*Muy raras, incluyendo notificaciones aisladas:*

Reacciones alérgicas, incluyendo repentina sensación de enfermedad, sentimiento de temor, escalofríos, picor, palidez o enrojecimiento, sudoración, falta de aliento poco frecuente, latido cardiaco rápido y shock (reacción anafiláctica o anafilactoide) y erupción cutánea con picor intenso (urticaria).

### **Sistema nervioso**

*Raras:*

Insomnio, agitación y depresión tras la administración de altas dosis. En combinación con ciertos antiepilépticos, la frecuencia de las convulsiones está incrementada de forma rara (ver también los párrafos "Advertencias y precauciones" y "Uso de Novizet con otros medicamentos" en la sección 2. "Qué necesita saber antes de empezar a usar Novizet").

### **Tracto gastrointestinal**

*Raras:*

Alteraciones gastrointestinales después de la administración de dosis altas de Folinato cálcico.

### **Otros**

*Poco frecuentes:*

Fiebre

*Cuando se administra en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo se pueden producir los siguientes efectos adversos:*

### **Tracto gastrointestinal**

*Muy frecuentes:*

Diarrea (posiblemente grave y que conduce a deshidratación), vómitos y náuseas

### **Otros**

*Muy frecuentes:*

Inflamación de la mucosa del intestino y de la boca (se han producido afecciones potencialmente mortales). Reducción del número de células de la sangre (incluyendo condiciones que amenazan la vida)

*Frecuentes:*

Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o las plantas de los

pies que puede causar que se pele la piel (síndrome mano-pie)

*Frecuencia no conocida:*

Nivel de amoníaco elevado en la sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

### **5.-Conservación de Novizet**

Conservar el medicamento a temperatura ambiente, preferentemente entre 15 y 30°C, proteger de la luz, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es último día del mes que se indica.

### **6.-Información adicional**

#### **Composición:**

#### **NOVIZET 25 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 25 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

#### **NOVIZET 50 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 50 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

#### **NOVIZET 100 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 100 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

### **NOVIZET 350 mg**

Cada frasco-ampolla contiene:

Folinato (como Folinato cálcico) 350 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 8,1

### **Presentación**

**NOVIZET liofilizado para inyectable 25 mg, 50 mg, 100 y 350 mg:**

Envases con 1,5, 10, (50 y 100) UEH, frascos-ampolla.

No todas las presentaciones se comercializan.

### **Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N° 47.375

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

*Ruta Panamericana km 36,5*

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

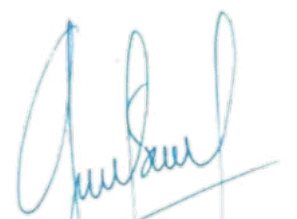
[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión:



Este medicamento es libre de gluten

  
FARM. GABRIEL SAEZ  
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2020-90619188-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-90178771 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.11 09:35:50 -03:00