



folinato de cálcio

Pó liofilizado para solução injetável

50 mg

folinato de cálcio
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Uso Intravenoso/intramuscular

Pó liofilizado para solução injetável

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Embalagem com 50 frascos ampola contendo 50 mg de folinato de cálcio (equivalente a 50 mg de ácido folínico)

Composição:

Cada frasco-ampola contém:

folinato de cálcio 54 mg*

excipiente q.s.p..... 1 frasco-ampola

Excipiente: cloreto de sódio.

* Cada 54 mg de folinato de cálcio equivalem a 50 mg de ácido folínico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O folinato de cálcio é a forma reduzida do ácido fólico, que se converte com facilidade em outros derivados reduzidos do ácido fólico. Atua prevenindo a toxicidade severa devido à superdose de metotrexato (antagonistas do ácido fólico).

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O folinato de cálcio é indicado como antídoto dos efeitos tóxicos dos antagonistas do ácido fólico, tais como metotrexato, primetamina, ou trimetoprima; para prevenir a toxicidade severa devido à superdose de metotrexato e como parte dos programas de tratamento quimioterapêutico no cuidado de várias formas de câncer. O folinato de cálcio também é indicado para o tratamento das anemias megaloblásticas por deficiência de folatos, deficiência nutricional na gravidez e na lactente, quando o tratamento com ácido folínico oral não é recomendável.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRAINDICAÇÕES

O folinato de cálcio é contraindicado no tratamento da anemia perniciosa, ou outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de vitamina B12.

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao folinato de cálcio, e/ou demais componentes da formulação.

ADVERTÊNCIAS

Os pacientes que recebem folinato de cálcio para remissão dos efeitos tóxicos do metotrexato, ou outros antagonistas do ácido fólico devem estar sob supervisão de um médico, com experiência no uso do metotrexato.

No tratamento da superdose de antagonista do ácido fólico, o folinato de cálcio deve ser administrado o mais rápido possível, porque quanto maior for o intervalo de tempo, menor será a eficácia do folinato de cálcio.

O folinato de cálcio pode aumentar a toxicidade da fluoruracila. Morte consequentes a enterocolite grave, diarreia e desidratação foram descritas em pacientes idosos, durante terapia semanal, com folinato de cálcio e fluoruracila.

PRECAUÇÕES

O folinato de cálcio não deve ser empregado simultaneamente com um antagonista do ácido fólico, com o objetivo de modificar, ou abortar a toxicidade clínica, pois o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ácido folínico em grandes quantidades pode contrapor o efeito antiepiléptico do fenobarbital, fenitoína e primidona bem como aumentar a frequência das convulsões em crianças sensíveis.

GRUPOS DE RISCO

Uso durante a gravidez

Não foram realizados estudos em animais, ou em humanos; assim, há que se considerar o risco/benefício (FDA, gravidez categoria C).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação do médico, ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a amamentação

Uma vez que se desconhece se o folinato de cálcio é excretado no leite humano, deve-se considerar o risco/benefício.

Uso em crianças

O folinato de cálcio pode aumentar a frequência de convulsões em crianças sensíveis.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico, ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico, ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

O folinato de cálcio apresenta-se como pó liofilizado branco a levemente amarelado. Após reconstituição, apresenta-se como uma solução límpida, de coloração amarelo claro a amarelo escuro, isenta de partículas estranhas.

DOSAGEM

COMO USAR

O folinato de cálcio é um medicamento de uso restrito a hospitais e administrado por infusão intravenosa, ou intramuscular. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados pelo médico, de acordo com a necessidade do paciente. Para mais informações sobre a posologia deste medicamento, consulte seu médico, ou a bula específica para profissional de saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

O folinato de cálcio é muito bem tolerado; apenas foram descritos efeitos secundários relacionados à reação alérgica ao produto, como erupção cutânea, ou ardência e prurido.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Quantidades excessivas de folinato de cálcio podem anular o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico. Em caso de superdose, procurar um médico imediatamente.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da luz.

Quando reconstituído em água bacteriostática (contendo álcool benzílico), o medicamento poderá ser utilizado em até 7 (sete) dias. Caso o produto seja reconstituído com água para injetáveis, recomenda-se utilização imediata e descarte da porção não utilizada.

O prazo de validade do medicamento encontra-se impresso na embalagem externa. Não utilize este medicamento após a data de validade.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

• Farmacodinâmica

O folinato de cálcio é o derivado 5-formil do ácido tetrahidrofólico, forma ativa do ácido fólico. O ácido folínico é usado principalmente como um antídoto dos antagonistas do ácido fólico, tais como metotrexato, que bloqueiam a conversão do ácido fólico a tetrahidro-folato por ligação à enzima dihidrofolato redutase.

O ácido folínico é rapidamente convertido a N5-metil FH4, o folato fisiológico, normalmente existente no plasma. Essa conversão é mais rápida se o ácido folínico for administrado por via oral, após a administração parenteral. Como no caso do ácido fólico, o bloqueio desta enzima produzido pelos antagonistas do ácido fólico (inibidores da diidrofolato – redutase) não afeta o folinato de cálcio. Isto permite que se produza a síntese dos ácidos nucleicos purinas e timidina e, portanto, a síntese de DNA, RNA e de proteínas.

O folinato de cálcio pode limitar a ação do metotrexato sobre as células normais, mediante competição com o mesmo, pelos mesmos processos de transporte, para o interior das células. O folinato de cálcio reduz o efeito do metotrexato sobre as células da medula óssea e gastrointestinais, mas aparentemente não tem efeito sobre a nefrotoxicidade induzida por esse medicamento.

• Farmacocinética

Distribuição: atravessa moderadamente a barreira hematoencefálica e se deposita no fígado, em grandes quantidades.

Ligação às proteínas: Embora as proteínas plasmáticas se liguem aos derivados do folato, elas têm maior afinidade por análogos não metilados. O papel da ligação com proteínas plasmáticas, na homeostasia do folato não é bem compreendido. Um aumento em tal capacidade de ligação é detectável durante a deficiência de folato e em certas doenças, tais como uremia, câncer e alcoolismo. Ainda são necessárias pesquisas para determinar se esse aumento interfere no transporte de folato e no abastecimento tecidual.

Biotransformação: Sofre metabolismo na mucosa hepática e gastrointestinal, principalmente a 5-metiltetraidrofolato, que é a forma ativa.

Meia-vida: A meia-vida do folato sérico reduzido, após administração intramuscular, intravenosa, ou oral é de aproximadamente 6.2 horas.

Duração da ação: Aproximadamente de 3(três) a 6(seis) horas, por via de administração oral ou parenteral.

Eliminação: Principalmente renal: de 80 a 90%, sendo de 5 a 9% excretado com as fezes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Associação com 5-FU em câncer colorretal:

Em estudo clínico controlado, foram avaliados diversas estratégias para ressaltar a atividade citotóxica do 5-FU no Câncer Colorretal. Um total de 429(quatrocentos e vinte e nove) pacientes, com câncer colorretal avançado, foram randomizados para receber os seguintes esquemas terapêuticos:

- 5-FU em monoterapia (n= 70). 5-FU, na dose de 500mg/m²/dia, por 5(cinco) dias consecutivos. Ciclos a cada 5(cinco) semanas.
- 5-FU e ácido folínico em altas doses (n= 69). 5-FU, na dose de 370mg/m²/dia, associado ao ácido folínico na dose de 200mg/m²/dia, por 5(cinco) dias consecutivos. Ciclos repetidos nas semanas 4, 8 e após, a cada 5(cinco) semanas.
- 5-FU e ácido folínico em baixa dose (n=73). 5-FU, na dose de 370mg/m²/dia, associado ao ácido folínico na dose de 20mg/m²/dia, por 5(cinco) dias consecutivos. Ciclos repetidos nas semanas 4 e 8, e após, a cada 5(cinco) semanas.
- 5-FU e metotrexato em altas doses, com resgate oral de ácido folínico (n=72). Metotrexato na dose de 200mg/m² em 4 horas e 5-FU 900mg/m², 7 horas após o início da infusão do metotrexato. O resgate com ácido folínico (14mg/m²/dose) realizado a cada 6 horas por 8 doses, iniciando 24 horas após a infusão do metotrexato. Ciclos repetidos nas semanas 3 e 6, e após a cada 4 semanas.
- 5-FU e metotrexato em baixas doses (n=72). 5-FU, 700mg/m²/dia nos D1 e D8 após cada infusão do metotrexato; e metotrexato 40mg/m²/dia nos D1 e D8 . Ciclos repetidos a cada 28 dias.
- 5-FU e cisplatina (n=73). 5-FU na dose de 325 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos, e cisplatina na dose de 20mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos. Ciclos repetidos a cada 5 semanas.

Mais de 95% dos pacientes apresentaram progressão, e 88% dos pacientes faleceram. O tempo médio de seguimento dos pacientes vivos foi de 21 meses (14 a 41 meses). Ambos esquemas terapêuticos com ácido folínico em altas ou baixas doses apresentaram significativa vantagem na sobrevida (12.2 e 12 meses respectivamente) quando comparados ao uso de 5-FU em monoterapia (7.7meses).

VERSÃO 02 - Substitui a versão 01

Os demais tratamentos não apresentaram vantagem na sobrevida quando comparados ao 5-FU em monoterapia ($p>0.21$). Dos 229 pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta tumoral objetiva foi mais expressiva com o 5-FU em associação com o ácido folínico em baixas doses (46%), seguido pela combinação do 5-FU com ácido folínico em altas doses (26%) e 5-FU com metotrexato, em baixas doses (26%). O tempo médio de progressão da doença foi de 8(oito) meses para todos os regimes terapêuticos utilizados, nos pacientes respondedores.

Sessenta e sete por cento dos pacientes tratados com 5-FU em monoterapia apresentaram ao menos uma toxicidade grau 3, e os pacientes tratados com 5-FU combinado com ácido folínico, em altas e baixas doses, 57 e 56% respectivamente.

Biochemical Modulation of Fluorouracil: Evidence of Significant Improvement of Survival and Quality of Life in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma. Poon et al, JCO 1989, 7(10) 1407-18.

Intoxicação com Metotrexato (MTX):

Para avaliar a eficácia do ácido folínico em altas doses, como terapia isolada, na intoxicação por metotrexato, foram avaliados 13(treze) pacientes, no período de 1988 a 1996. Os pacientes com osteossarcoma (9/13) receberam MTX nas doses de 8 a 12g/m² com infusão, em 4(quatro) horas. Os pacientes com linfoma de SNC (3/13) receberam MTX na dose de 3,5g/m² com infusão, em 4(quatro) horas. Um paciente com linfoma de Burkitt (1/13) recebeu MTX na dose de 6,7g/m² com infusão contínua em 24(vinte e quatro) horas. A média de concentração de MTX em 24(vinte e quatro) horas foi de 164 µmol/L, 16,3 µmol/L em 48(quarenta e oito) horas e 6,2 µmol/L em 72(setenta e duas) horas. O nível de MTX permaneceu acima de 0,1µmol/L em média 11 ± 3 dias. Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com hidratação e bicarbonato de sódio. A administração do ácido folínico em altas doses foi iniciada nas primeiras 24(vinte e quatro) horas, após a detecção do primeiro nível tóxico de MTX em 9(nove) pacientes, nas primeiras 48(quarenta e oito) horas, em 3(três) pacientes e em 72(setenta e duas) horas, em 1(um) paciente. O ácido folínico foi administrado de modo contínuo, ou intermitente, com doses variando de 240 mg a 8g diariamente. Sinais de toxicidade, como neutropenia significativa (neutrófilos <1.000/µL) ocorreram em 8(oito) pacientes, com duração de 1(um) a 5(cinco) dias. Trombocitopenia (plaquetas <100.000/µL) ocorreu em 7(sete) pacientes, com duração de 5(cinco) a 10(dez) dias. Outras manifestações tóxicas, como mucosite em vários graus, diarreia, e neutropenia febril ocorreram, mas todos os pacientes se recuperaram. Reafirmando que o ácido folínico, em altas doses, pode ser utilizado como terapêutica isolada no tratamento da intoxicação por MTX.

High-dose Leucovorin as Sole Therapy for Methotrexate Toxicity. Flombaum and Meyers. JCO 1999, 17 (5): 1589-94.

Associação com sulfadiazina e pirimetamina no tratamento da toxoplasmose congênita:

Cinquenta e cinco pacientes, com diagnóstico de toxoplasmose congênita, realizado mediante o programa Danish de screening neonatal para toxoplasmose, baseado na detecção de anticorpos IgM e/ou IgA específicos para toxoplasma, em gotas de sangue de 3mm coletadas, nos cartões de fenilcetonúria. Foram avaliadas 48(quarenta e oito) crianças infectadas no período de janeiro de 1999 a 2003. As crianças infectadas com toxoplasma receberam 3(três) meses contínuos de tratamento com 50- 100mg/kg/dia de sulfadiazina e 1mg/kg/dia de pirimetamina, após dose de ataque de 2mg/kg e ácido folínico 7,5 mg administrados duas vezes na semana. O tratamento foi iniciado nos primeiros 2(dois) meses de vida (média de 32(trinta e dois) dias). Sete das 48(quarenta e oito) crianças (14,6%) experimentaram mudança na dose, ou suspensão do tratamento devido a reações adversas (6(seis) por neutropenia e 1(um) por hiperbilirrubinemia).

Três crianças não completaram o tratamento devido à neutropenia, sendo mantido o ácido folínico até a recuperação hematológica. Uma criança apresentou neutropenia (neutrófilos de $0.56 \times 10^9/L$) após 10(dez) semanas de tratamento. Três crianças completaram o tratamento às custas de redução da dose, aumento na dose de ácido folínico, ou pausa temporária do tratamento. Das 3(três) crianças, uma completou o tratamento sem ajuste de dose, apesar do ganho ponderal.

Vinte e nove crianças foram monitorizadas em relação ao número de neutrófilos, durante o tratamento. Quatro das 29(vinte e nove) crianças (13,8%) apresentaram neutropenia abaixo $0.5 \times 10^9/L$. Duas destas crianças já eram neutropênicas antes do início do tratamento. Três das 48(quarenta e oito) crianças receberam prednisolona em algum momento do tratamento, devido à suspeita de hidrocefalia, ou coriorretinite ativa. Os valores de hemoglobina estavam disponíveis em 34(trinta e quatro) pacientes, não apresentando anemia durante o tratamento. Trinta e seis pacientes tiveram suas plaquetas avaliadas e não ocorreram casos de plaquetopenia durante o tratamento. Destas 36(trinta e seis) crianças, 19(dezenove) (52,8%) apresentaram plaquetose em algum momento.

Sete crianças foram submetidas à dosagem repetida dos níveis de pirimetamina e sulfadiazina. Todas as crianças apresentaram níveis de pirimetamina entre 0,5µg/mL e 5µg/mL e entre 10µg/mL e 100µg/mL para sulfadiazina. A criança que apresentou o nível mais baixo de pirimetamina, demonstrou coriorretinite bilateral durante o tratamento.

Este foi bem tolerado. Neutropenia abaixo de $0.5 \times 10^9/L$ foi encontrada em apenas 4/29 pacientes (13,8%). Nenhuma criança apresentou anemia, ou plaquetopenia.

Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine.

INDICAÇÕES

O folinato de cálcio está indicado após o uso de altas doses de metotrexato, na terapia do osteossarcoma, como antídoto para diminuir a toxicidade e amenizar efeitos adversos da eliminação deficiente do metotrexato, na superdose inadvertida dos antagonistas do ácido fólico, como parte do tratamento quimioterapêutico, no cuidado de várias formas de câncer e no tratamento das anemias megaloblásticas, por deficiência de folatos.

CONTRAINDICAÇÕES

O folinato de cálcio não é recomendado no tratamento da anemia perniciosa, ou outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de vitamina B12, pois pode produzir uma remissão hematológica enquanto continuam progredindo as manifestações neurológicas.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O folinato de cálcio apresenta-se como pó liofilizado branco a levemente amarelado. Após reconstituição, apresenta-se como uma solução límpida, de coloração amarelo claro a amarelo escuro, isenta de partículas estranhas.

Reconstituição

Cada frasco-ampola de 50 mg de folinato de cálcio injetável, quando reconstituído com 5 mL, com diluente apropriado fornece uma concentração de folinato de cálcio de 10 mg/mL. O folinato de cálcio injetável não contém conservantes. Reconstituir com água bacteriostática para injeção, que contém álcool benzílico, ou água para injeção. Quando reconstituída com água bacteriostática para injeção, a solução resultante deve ser utilizada dentro de um período de 7 (sete) dias, quando armazenada em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Se o produto for reconstituído com água para injeção, deve ser utilizado imediatamente.

Devido ao álcool benzílico contido na água bacteriostática para injeção, quando da administração de doses maiores que 10 mg/m² de folinato de cálcio liofilizado injetável, este deverá ser reconstituído com água estéril para injeção e usado imediatamente. Motivado pelo conteúdo do cálcio de solução de folinato de cálcio, não mais que 160 mg de folinato de cálcio deve ser injetada por via intravenosa por minuto (16 mL da solução 10 mg/mL, ou 8 mL da solução de 20 mg/mL).

Produtos injetáveis para o uso parenteral devem ser inspecionados visualmente, para a presença de partículas, ou descoloração antes de sua administração.

Diluição com soluções reconstituídas para infusão venosa:

Soluções reconstituídas podem ser mais uma vez diluídas com soro fisiológico normal, glicose a 5 ou 10%, Ringer Lactato injetável e solução de Ringer. Estas soluções são para uso imediato, mas podem ser armazenadas por até 24(vinte e quatro) horas, sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), se necessário.

POSOLOGIA

Como antídoto para os antagonistas do ácido fólico: os pacientes que recebem folinato de cálcio “como um resgate” dos efeitos tóxicos do metotrexato devem estar sob supervisão de um médico experiente na terapêutica, com altas doses desse medicamento. A administração parenteral de folinato de cálcio é recomendada caso seja evidenciado que a absorção é insuficiente devido a náuseas e/ou vômitos. A administração do metotrexato não deve iniciar-se a menos que a depuração da creatinina e as concentrações de creatinina no soro sejam normais.

A administração de metotrexato em altas doses não deverá ser iniciada a menos que o folinato de cálcio esteja fisicamente presente, já que o resgate é crítico. Empregou-se uma variedade de programas de dosificação de folinato de cálcio em combinação com metotrexato, em altas doses. Uma vez que este regime se encontra ainda sob investigação, o médico que o prescreve deve consultar a literatura científica, ao escolher uma dose específica.

A alcalinização da urina (com bicarbonato, ou acetazolamida) e hidratação venosa (3.000 mL/m² de superfície corporal/dia) também são importantes para prevenir a toxicidade renal determinada pelo metotrexato.

A administração do folinato de cálcio deverá ser preferencialmente consecutiva e não simultânea com a administração de metotrexato. Todavia, o folinato de cálcio tem sido administrado de forma simultânea com pirimetamina e trimetoprima em doses orais, ou intramusculares entre 0.4 a 5 mg, para prevenir a anemia megaloblástica decorrente de altas doses destes fármacos.

Geralmente, recomenda-se que a primeira dose de folinato de cálcio seja administrada ao final das primeiras 24(vinte e quatro) a 42(quarenta e duas) horas após o início da infusão de metotrexato em altas doses (decorridos 60 minutos após uma superdose), em uma dose capaz de produzir concentrações sanguíneas iguais, ou superiores às concentrações de metotrexato no sangue (folinato de cálcio,

em uma dose de 15 a 25 mg por m² de superfície corporal, produz concentrações plasmáticas padrão de aproximadamente 1 mol ou 1x10⁻⁶M). A duração da administração de folinato de cálcio varia com a dose de metotrexato e as concentrações plasmáticas alcançadas (incluindo a velocidade de eliminação). A administração de folinato de cálcio é geralmente mantida até que as concentrações de metotrexato atinjam valores inferiores a 5x10⁻⁸M.

Uma dose maior e/ou uma maior duração de tratamento com folinato de cálcio poderá ser necessária nos pacientes com acidúria, ascite, desidratação, obstrução gastrointestinal, insuficiência da função renal, ou derrames pleurais, ou peritoneais, tendo em vista que a excreção de metotrexato se encontra retardada e aumenta o tempo para que as concentrações plasmáticas de metotrexato se reduzam aos níveis não tóxicos (menores do que 5 x 10⁻⁸M). Recomenda-se que a duração da administração de folinato de cálcio nestes pacientes esteja baseada na determinação das concentrações plasmáticas de metotrexato.

A infusão endovenosa de folinato de cálcio não deve exceder a 160 mg/minuto.

O folinato de cálcio é um antídoto específico para a toxicidade hematopoiética do metotrexato e outros potentes inibidores da enzima dihidrofolato redutase. O resgate com folinato de cálcio da terapêutica com metotrexato, em altas doses, inicia-se habitualmente, no término das 24(vinte e quatro) horas de sua administração.

Um programa de dose de resgate convencional de folinato de cálcio é de 10 mg/m² oral, ou parenteral seguido de 10 mg/m² oral a cada 6(seis) horas durante 72(setenta e duas) horas. Todavia, se nas 24(vinte e quatro) horas após a administração de metotrexato a creatinina no soro for de 50% superior, ou mais do que a creatinina sérica pré-metotrexato, a dose de folinato de cálcio deverá ser aumentada de imediato de 100 mg/m² a cada 3(três) horas, até que o nível de metotrexato sérico atinja valores inferiores a 5 x 10⁻⁸M.

A dose recomendada de folinato de cálcio para contrapor a toxicidade hematológica, devido aos antagonistas do ácido fólico com menor afinidade para a hidrofolato redutase de mamíferos do que o metotrexato, é substancialmente menor e são recomendados 5 a 15 mg de folinato de cálcio/dia, por alguns investigadores.

Cada frasco com 50 mg de folinato de cálcio pó liofilizado, reconstituído com 5 mL de água para injetável (não contém álcool benzílico); contém 10 mg de folinato de cálcio por mL, como sal de cálcio, forma preferida para injeção intramuscular. Os ingredientes não ativos são: 4 mg de cloreto de sódio/frasco-ampola e hidróxido de sódio q.s.p. pH 8.1. Quando reconstituído em água bacteriostática (contendo álcool benzílico), poderá ser utilizado em até 7(sete) dias. Caso o produto seja reconstituído com água para injetável, recomenda-se usar imediatamente e descartar a porção não utilizada.

Depois da infusão do metotrexato, a terapêutica de proteção com o folinato de cálcio é iniciada, usualmente, até 24(vinte e quatro) horas após o começo do metotrexato. Quando se suspeita de superdosagem de metotrexato, a dose de folinato de cálcio deverá ser igual, ou superior à dose de metotrexato, devendo ser administrada no período da primeira hora, se possível, a partir das manifestações tóxicas.

No tratamento de anemias megaloblásticas por deficiência de folatos: a dose recomendada é de até 1 mg, diariamente. Doses superiores a 1 mg por dia não evidenciaram maior eficácia. O ácido fólico, particularmente em altas doses, pode corrigir a anemia megaloblástica pela deficiência de vitamina B12, sem alterar as anormalidades neurológicas; essas manifestações neurológicas podem ser agravadas pela terapêutica, com ácido fólico. Dessa forma, o diagnóstico da causa da anemia megaloblástica deve ser estabelecido antes que se institua a terapêutica com ácido fólico.

ADVERTÊNCIAS

O folinato de cálcio não deve ser empregado simultaneamente, com um antagonista do ácido fólico com o objetivo de modificar, ou abortar a toxicidade clínica, pois o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado.

Gravidez/reprodução: Não foram realizados estudos em animais, ou em humanos; assim, há que se considerar o risco/benefício (FDA, gravidez categoria C). Entretanto, é recomendável o uso de folinato de cálcio para o tratamento da anemia megaloblástica produzida pela gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação do médico, ou do cirurgião-dentista.

CONTROLE DOS PACIENTES

Para os pacientes que recebem metotrexato em altas doses:

Determinações do clearance da creatinina: (recomenda-se antes do início do metotrexato em altas doses, como terapêutica de socorro de folinato de cálcio);

Determinações de metotrexato no plasma, ou no soro: (recomendadas por alguns clínicos, a cada 12(doze) ou 24(vinte e quatro) horas, após a administração de metotrexato em altas doses, para determinar a dose e a duração do tratamento com folinato de cálcio necessário, para manter o resgate. Pode auxiliar na identificação de pacientes com clearance de metotrexato retardado. A toxicidade parece estar

relacionada, tanto com o tempo durante o qual as concentrações de metotrexato estão elevadas, como relacionada com as concentrações-pico obtidas. Em geral, o controle deverá continuar até que as concentrações sejam menores que $5 \text{ por } 10^{-6} \text{ M}$).

Determinações de creatinina no soro: (recomendadas antes e a cada 24(vinte e quatro) horas, após cada dose de metotrexato, para descobrir o desenvolvimento de insuficiência da função renal e para prever a toxicidade do metotrexato. Um aumento superior a 50% com relação à concentração de pré-tratamento, nas 24(vinte e quatro) horas está associado com severa toxicidade renal);

Determinações do pH urinário: (recomenda-se previamente a cada dose da terapêutica de metotrexato, em altas doses e próximo a cada 6(seis) horas, por meio do resgate com folinato de cálcio para garantir que o pH continue superior a 7(sete), reduzindo ao mínimo o risco de nefropatia por metotrexato).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Amamentação: Uma vez que se desconhece se o folinato de cálcio é excretado no leite materno e não se têm documentado problemas em seres humanos, deve-se considerar o risco/benefício.

Pediatria: O folinato de cálcio pode aumentar a frequência de convulsões em crianças sensíveis.

Pacientes Idosos: O produto poderá ser usado por pacientes, com idade acima de 65(sessenta e cinco) anos, desde que observadas as preocupações referentes ao produto.

Problemas médicos: Este medicamento não deve ser usado como único agente antianêmico quando existirem os seguintes problemas médicos:

1. "Anemia perniciosa", ou "Deficiência de vitamina B12" pode produzir remissão hematológica, enquanto continuam a progredir as manifestações neurológicas.
2. Na presença de acidúria (pH urinário inferior a 7), ascite, desidratação, obstrução gastrointestinal, derrame pleural, ou peritoneal consequentes aos efeitos do metotrexato, o folinato de cálcio deve ser utilizado com cautela.
3. Insuficiência renal: o risco de toxicidade por metotrexato encontra-se aumentado, porque a eliminação do metotrexato poderá ser insuficiente e poderá ocorrer acumulação; ainda assim, doses pequenas de metotrexato podem levar à severa mielodepressão e mucosite; doses maiores e/ou o aumento da duração do tratamento com folinato de cálcio podem ser necessários.
4. Náuseas e vômitos: a absorção do folinato de cálcio poderá ser insuficiente. Recomenda-se a administração parenteral. A hidratação inadequada acompanhada das náuseas severas e vômitos também pode resultar em aumento de toxicidade, por metotrexato.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O folinato de cálcio, em grandes quantidades, pode interferir com o efeito antiepilético do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, aumentando a frequência de crises em crianças suscetíveis. Estudos preliminares, em animais e em seres humanos, têm demonstrado que pequenas quantidades de folinato de cálcio, administrada por via sistêmica, penetram no líquido cérebro-espinal primariamente, como 5-metilтетраidrofolato e, nos seres humanos, em concentrações bem menores do que as usualmente observadas de metotrexato, após administração intratecal. Entretanto, altas doses podem reduzir a eficácia do metotrexato administrado por essa via. O folinato de cálcio pode aumentar a toxicidade da 5-fluoruracila.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Sensibilização alérgica, incluindo reações do tipo anafiláticas e urticária, tem sido descrita, tanto com a administração oral, quanto parenteral.

SUPERDOSE

Quantidades excessivas de folinato de cálcio podem anular o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da luz.

Quando reconstituído em água bacteriostática (contendo álcool benzílico), o medicamento poderá ser utilizado em até 7(sete) dias. Caso o produto seja reconstituído com água para injetáveis, recomenda-se utilização imediata e descarte da porção não utilizada.

O prazo de validade do medicamento encontra-se impresso na embalagem externa.

Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S.: 1.0043.0776

Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira - CRF-SP 30.378

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

ou

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi - SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92 - **Indústria Brasileira**