

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levofolinato de cálcio Farmoz, 10 mg/ml, solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injectável contém 10,8 mg de levofolinato de cálcio, correspondendo a 10 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco contendo 2,5 ml de Levofolinato de cálcio Farmoz 10 mg/ml solução injectável contém 27 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 25 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco contendo 5 ml de Levofolinato de cálcio Farmoz 10 mg/ml solução injectável contém 54 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 50 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco contendo 17,5 ml de Levofolinato de cálcio Farmoz 10 mg/ml solução injectável contém 189 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 175 mg de ácido levofolínico.

Excipientes:

Cada ml de Levofolinato de cálcio Farmoz contém 7,7 mg de cloreto de sódio que corresponde a 3,03 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA:

Solução injectável.

Solução límpida, amarelada, isenta de turvação e partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Levofolinato de cálcio Farmoz tem as seguintes indicações terapêuticas:

- Proteção da toxicidade provocada pelas altas doses de metotrexato (resgate);
- Diminuição da toxicidade e anulação dos efeitos da eliminação prolongada do metotrexato;
- Diminuição da toxicidade causada por uma sobredosagem acidental com antagonistas do ácido fólico;
- Tratamento paliativo do cancro colorretal em associação com o 5-fluorouracilo.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

- Levofolinato de cálcio Farmoz como tratamento de resgate após terapêutica com altas doses de metotrexato.

O levofolinato de cálcio não pode ser administrado por via intratecal.

A posologia varia de acordo com a dose de metotrexato. Com base numa posologia de 12 g/m² de metotrexato, administrado por perfusão intravenosa durante 4 horas, a dose recomendada de Levofolinato de cálcio Farmoz para o tratamento de resgate de altas doses de metotrexato é de 7,5 mg (aproximadamente 5 mg/m²), de 6 em 6 horas, com início 24 horas após o começo da perfusão de metotrexato e durante 60 horas (10 doses). Caso se verifique toxicidade gastrointestinal, náuseas ou vômitos, o Levofolinato de cálcio Farmoz deve ser administrado por via parentérica (injeção intramuscular, injeção por bólus intravenoso ou perfusão intravenosa).

Os valores séricos da creatinina e de metotrexato devem ser determinados, pelo menos, uma vez por dia. Na administração do Levofolinato de cálcio Farmoz, a hidratação e a alcalinização da urina (pH ≥ 7,0) devem manter-se até que o nível sérico do metotrexato atinja valores inferiores a 0,05 µM.

A dose e o tempo de administração do Levofolinato de cálcio Farmoz devem ser ajustados de acordo com as seguintes recomendações:

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DO LEVOFOLINATO DE CÁLCIO FARMOZ NO TRATAMENTO DE RESGATE DO METOTREXATO

Situação Clínica	Valores Laboratoriais	Posologia de levofolinato de cálcio e duração do tratamento
Eliminação normal de metotrexato	Nível sérico de metotrexato aproximadamente 10 µM, às 24 horas, 1 µM às 48 horas, e inferior a 0,2 µM às 72 horas, após a administração.	7,5 mg IM ou IV de 6 em 6 horas, num total de 60 horas (10 doses), 24 horas após o início da perfusão de metotrexato.
Eliminação prolongada e tardia de metotrexato	Nível sérico de metotrexato permanece acima de 0,2 µM às 72 horas, e superior a 0,05 µM às 96 horas, após a administração.	Manter 7,5 mg IM ou IV de 6 em 6 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,05 µM
Eliminação prolongada e	Nível sérico do	7,5 mg IV de 3 em 3 horas,

precoce do metotrexato e/ou evidência de lesão renal aguda	metotrexato igual ou superior a 50 μM às 24 horas, igual ou superior a 5 μM às 48 horas, após a administração, ou um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 100%, 24 horas após a administração de metotrexato (por ex.: um aumento de níveis de 0,5 mg/dl para 1 mg/dl ou superior).	até que o nível do metotrexato seja $< 1 \mu\text{M}$; depois, 7,5 mg IV de 3 em 3 horas até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,05 μM
--	---	---

Quando se observam alterações laboratoriais ou toxicidade clínica, deve ter-se sempre em atenção a possibilidade de o doente estar submetido a outros medicamentos que possam interferir com o metotrexato (eliminação do metotrexato ou ligação às albuminas séricas).

- Levofolinato de cálcio Farmoz em casos de sobredosagem acidental com medicamentos inibidores da di-hidrofolato redutase (pirimetamina, trimetoprim e triantereno) ou de eliminação deficiente de metotrexato.

Após uma sobredosagem acidental com o metotrexato deve iniciar-se, tão rápido quanto possível, e no prazo de 24 horas, a correção com Levofolinato de cálcio Farmoz, quando há uma eliminação prolongada. Deve ser administrada uma dose de Levofolinato de cálcio Farmoz de 5 mg/m² IV ou IM, de 6 em 6 horas até que o valor sérico do metotrexato seja inferior a 0,01 μM .

Caso se verifique toxicidade gastrointestinal, náuseas ou vômitos, o Levofolinato de cálcio Farmoz deverá ser administrado por via parentérica.

Os valores séricos da creatinina e do metotrexato devem ser determinados em intervalos de 24 horas. Se a creatinina sérica, após 24 horas, sofrer um aumento de 50% relativamente ao valor inicial, ou se o nível sérico de metotrexato for superior a 5 μM , ou superior a 0,9 μM às 48 horas, deve aumentar-se a dose de Levofolinato de cálcio Farmoz para 50 mg/m² IV, de 3 em 3 horas, até que o nível sérico de metotrexato seja inferior a 0,01 μM .

Simultaneamente deve hidratar-se o doente (3 litros/dia) e proceder à alcalinização da urina com bicarbonato de sódio (NaHCO₃). A dose de bicarbonato deve ser ajustada de modo a manter o pH urinário $\geq 7,0$.

- Levofolinato de cálcio Farmoz no cancro colorretal avançado.

A dose de Levofolinato de cálcio Farmoz para o tratamento paliativo do cancro colorretal avançado é de 100 mg/m², administrado por via intravenosa lenta, seguida de 5-fluoruracilo na dose de 370mg/m², I.V., lentamente. O tratamento é repetido durante 5

dias seguidos, com intervalos de 28 dias, desde que o doente recupere completamente dos efeitos tóxicos do ciclo anterior.

Nos ciclos de tratamento subsequentes deve ajustar-se a dose de 5-fluorouracilo, de acordo com a toxicidade determinada pelo ciclo anterior, segundo os seguintes critérios:

Diarreia e/ou estomatite	Nadir leucocitário/ μ l	Nadir plaquetário/ μ l	Dose de 5-fluorouracilo
Moderada	1.000 – 1.900	25 – 75.000	Diminuir 20%
Grave	< 1.000	< 25.000	Diminuir 30%

As doses de Levofolinato de cálcio Farmoz não são ajustadas em relação à toxicidade.

- Os doentes tratados com associação de Levofolinato de cálcio Farmoz com 5-fluorouracilo devem ter um hemograma e uma contagem de plaquetas, antes de cada tratamento. Durante os primeiros dois ciclos, o hemograma e a contagem de plaquetas devem ser repetidos semanalmente, e posteriormente antes de cada ciclo.
- A avaliação da função hepática e o ionograma devem ser feitos antes de cada tratamento durante os três primeiros ciclos e posteriormente antes de todos os outros ciclos.
- O tratamento deve ser deferido até que o número de leucócitos seja 4.000/ μ l e de plaquetas 130.000/ μ l. Se estes valores não forem atingidos em duas semanas, o tratamento deve ser descontinuado.
- Os doentes, durante o tratamento, deverão ser submetidos a um exame físico antes de cada ciclo e exames radiológicos, se necessário. O tratamento deverá ser descontinuado sempre que houver uma evidência clara de progressão da doença.

Modo de administração

Via de administração intravenosa e intramuscular.

Para perfusão intravenosa, a solução injectável de Levofolinato de cálcio Farmoz pode ser diluída até se obterem concentrações de 0,5 mg/ml, usando como solvente solução injectável de cloreto de sódio a 0,9% e solução injectável de dextrose a 5%.

No caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg de levofolinato de cálcio por minuto devido ao conteúdo em cálcio da solução.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O levofolinato de cálcio não deve ser utilizado no tratamento da anemia perniciosa, nem de outras anemias megaloblásticas causadas por carência de vitamina B12. A sua utilização pode originar uma remissão hematológica, mantendo-se no entanto a evolução das manifestações neurológicas.

Relativamente à utilização de levofolinato de cálcio com metotrexato ou com 5-fluorouracilo durante a gravidez e aleitamento, consulte a secção 4.6 e os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) contendo metotrexato e 5-fluorouracilo.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Quando o levofolinato de cálcio é administrado por via intramuscular ou intravenosa, não deve ser administrado por via intratecal. Quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, após uma sobredosagem intratecal de metotrexato, foi registada morte.

Geral

O tratamento com levofolinato de cálcio pode mascarar a anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas causadas por carência de vitamina B12.

O levofolinato de cálcio só deve ser utilizado com 5-fluorouracilo ou metotrexato sob a supervisão direta de um clínico com experiência na utilização de agentes quimioterapêuticos anticancerígenos.

Muitos medicamentos citotóxicos – inibidores diretos ou indiretos da síntese do ADN – provocam macrocitose (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esta macrocitose não deve ser tratada com ácido folínico.

Em doentes epiléticos tratados com fenobarbital, fenitoína, primidona e succinimidas, há o risco de um aumento da frequência das convulsões devido à diminuição das concentrações séricas dos fármacos antiepiléticos. Recomenda-se a monitorização clínica, se possível a monitorização das concentrações plasmáticas e, se necessário, o ajuste da dose dos fármacos antiepiléticos durante a administração do levofolinato de cálcio e após a sua descontinuação (ver secção 4.5).

Ácido levofolínico/5-fluorouracilo

O levofolinato de cálcio pode aumentar o perfil de toxicidade do 5-fluorouracilo, particularmente em doentes idosos ou debilitados. As manifestações mais comuns são leucopenia, mucosite, estomatite e/ou diarreia, que podem ser limitativas da dose.

Quando o levofolinato de cálcio e o 5-fluorouracilo são utilizados em terapêutica combinada, a dosagem do 5-fluorouracilo tem de ser mais reduzida em casos de toxicidade do que quando o 5-fluorouracilo é administrado isoladamente.

O tratamento combinado de 5-fluorouracilo/levofolinato de cálcio não deve ser iniciado nem mantido em doentes com sintomas de toxicidade gastrointestinal, independentemente da gravidade, até que todos os sintomas tenham desaparecido por completo.

Como a diarreia pode ser um sinal de toxicidade gastrointestinal, os doentes com diarreia têm de ser cuidadosamente monitorizados até ao completo desaparecimento dos

sintomas, visto que pode ocorrer uma rápida deterioração clínica que pode levar à morte. Se ocorrer diarreia e/ou estomatite, é aconselhável reduzir a dose do 5-fluorouracilo. Os idosos e os doentes com um baixo desempenho físico, devido à sua doença, estão especialmente propensos a estas toxicidades. Por conseguinte, deve ter-se um cuidado particular no tratamento destes doentes.

Recomenda-se o início da administração com uma dosagem reduzida de 5-fluorouracilo, nos doentes idosos e em doentes submetidos anteriormente a uma radioterapia.

O levofolinato de cálcio não pode ser misturado com 5-fluorouracilo na mesma injeção ou perfusão intravenosa.

Os níveis de cálcio devem ser monitorizados em doentes que estejam a ser tratados com a associação 5-fluorouracilo/levofolinato de cálcio e deve ser dado suplemento de cálcio se os níveis de cálcio forem baixos.

Levofolinato de cálcio/metotrexato

O levofolinato de cálcio não pode ser administrado por via intratecal. Quando o ácido fólico foi administrado por via intratecal, após uma sobredosagem intratecal de metotrexato, foi registada morte.

Para pormenores específicos sobre a redução da toxicidade do metotrexato, consulte o RCM do metotrexato.

Uma sobredosagem acidental com um antagonista do folato, como o metotrexato, deve ser tratada rapidamente como emergência médica. À medida que aumenta o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o tratamento de resgate com o levofolinato de cálcio, diminui a efetividade do levofolinato de cálcio para neutralizar a toxicidade.

O levofolinato de cálcio não tem efeito sobre as toxicidades não-hematológicas do metotrexato, como a nefrotoxicidade resultante da precipitação renal do fármaco e/ou do seu metabolito. Os doentes com uma eliminação prolongada precoce do metotrexato estão propensos a desenvolver insuficiência renal reversível e todas as toxicidades associadas ao metotrexato (consultar o RCM do metotrexato). A presença de uma insuficiência renal preexistente ou induzida pelo metotrexato está potencialmente associada a uma excreção prolongada do metotrexato e pode aumentar a necessidade de doses mais elevadas ou de uma utilização mais prolongada do levofolinato de cálcio.

A possibilidade do doente estar a tomar outros medicamentos, que interagem com o metotrexato (como por exemplo, medicamentos que possam interferir com a eliminação do metotrexato ou com a ligação à albumina sérica), deve ser sempre considerada, quando se observam resultados laboratoriais anómalos ou toxicidades clínicas.

Devem ser evitadas doses excessivas de levofolinato de cálcio, visto que tal pode reduzir a atividade anti-neoplásica do metotrexato, principalmente nos tumores do Sistema Nervoso Central, onde o ácido levofolínico se acumula após ciclos repetidos.

A resistência ao metotrexato, como resultado de um reduzido transporte na membrana, também implica uma resistência ao tratamento de resgate com o ácido folínico, visto que os dois medicamentos partilham o mesmo sistema de transporte.

Para a determinação da dose e tempo de tratamento adequados com levofolinato de cálcio, deverá ser feita a monitorização da concentração sérica de metotrexato.

A eliminação prolongada de metotrexato pode ser causada por uma acumulação no terceiro espaço (i.e., ascite, derrame pleural), insuficiência renal ou hidratação inadequada. Nestas circunstâncias, podem estar indicadas doses mais elevadas e/ou uma administração prolongada de levofolinato de cálcio. Sempre que seja necessário administrar doses mais elevadas que as recomendadas para administração por via oral, o levofolinato de cálcio deverá ser administrado por via intravenosa.

Foram notificados casos raros de convulsões e/ou síncope em doentes com cancro tratados com levofolinato de cálcio geralmente em associação com a administração de fluoropirimidina e mais frequentemente nos doentes com metástases no Sistema Nervoso Central ou outros fatores predisponentes. No entanto, ainda não foi estabelecida uma relação causal.

Este medicamento contém sódio.

Doses inferiores a 7,5 ml: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Doses de 7,5 ml ou acima: Este medicamento contém 0,132 mmol/ml de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando o levofolinato de cálcio é administrado conjuntamente com um antagonista do ácido fólico (por exemplo, cotrimoxazol, pirimetamina), a eficácia do antagonista do ácido fólico tanto pode ser reduzida, como completamente neutralizada.

O levofolinato de cálcio pode reduzir o efeito das substâncias antiepiléticas: fenobarbital, primidona, fenitoína e succinimidas, e pode aumentar a frequência de convulsões (pode ser observada uma redução dos níveis plasmáticos dos fármacos anticonvulsivos indutores enzimáticos, porque o metabolismo hepático está potenciado uma vez que os folatos são um dos cofatores).

Estudos preliminares em animais e humanos demonstraram que pequenas quantidades de d,l-folinato de cálcio, administradas por via sistémica, entram inicialmente no líquido cefalorraquidiano como 5-metiltetrahidrofolato e, nos humanos, permanecem em níveis 1 a 3 vezes mais baixos que as concentrações habituais de metotrexato, após administração intratecal. No entanto, altas doses de levofolinato de cálcio podem reduzir a eficácia do metotrexato administrado por via intratecal.

O levofolinato de cálcio aumenta a toxicidade do 5-fluorouracilo (ver secção 4.4).

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Nos humanos, não é conhecido se o levofolinato de cálcio causa lesão fetal quando administrado a grávidas, ou se afeta a capacidade reprodutiva. Não foram realizados estudos clínicos suficientes e bem controlados em mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Deste modo, o levofolinato de cálcio deve ser administrado em mulheres grávidas apenas quando estritamente necessário.

Amamentação

O levofolinato de cálcio pode ser excretado no leite materno e deve apenas ser administrado se os benefícios para a mãe superarem os possíveis riscos para o bebé. O levofolinato de cálcio pode ser utilizado durante o aleitamento quando considerado necessário de acordo com as indicações terapêuticas.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há conhecimento que o levofolinato de cálcio per se afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência de ocorrência.

As frequências foram definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Levofolinato de cálcio isolado:

Classe de sistema de órgãos	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muito raros ($< 1/10,000$)	Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)
Doenças do		Reações	Reações alérgicas

sistema imunitário		anafilatóides/anafiláticas (incluindo choque)	Urticária
Doenças do sistema nervoso	Convulsões e/ou síncope		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Febre Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)*

*Alguns fatais, em doentes a receber levofolinato de cálcio em associação com outros agentes conhecidos por estarem associados a estas perturbações. O papel contributivo do levofolinato de cálcio para estes acontecimentos de SSJ/NET não pode ser excluído.

Terapêutica combinada com 5-fluorouracilo:

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime aplicado de 5-fluorouracilo, devido à potenciação das toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo. Efeitos indesejáveis adicionais quando utilizado em associação com 5-fluorouracilo:

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)
Doenças gastrointestinais	Náuseas e vômitos, diarreia	
Afecções hepatobiliares		Hiperamoníemia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritrodisestesia Palmar-Plantar
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Mucosites, incluindo estomatite e queilite.

Ocorreram casos fatais em resultado da toxicidade gastrointestinal (predominantemente mucosite e diarreia) e mielosupressão.

Em doentes com diarreia, pode ocorrer uma rápida deterioração clínica que pode levar à morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Não foram relatadas sequelas em doentes tratados com doses de levofolinato de cálcio significativamente mais elevadas do que as recomendadas. Contudo, quantidades excessivas de levofolinato de cálcio podem anular o efeito quimioterapêutico dos antagonistas do ácido fólico. Não existe qualquer antídoto específico para estas situações.

Caso ocorra uma sobredosagem da associação de 5-fluorouracilo e de levofolinato de cálcio, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem com 5-fluorouracilo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 17 – Medicamentos usados no tratamento de intoxicações, código ATC: V03AF04

O levofolinato de cálcio é o sal de cálcio do isómero farmacológico ativo do ácido 5-formiltetrahidrofólico. É um metabolito ativo do ácido folínico e uma coenzima essencial para a síntese de ácidos nucleicos na terapêutica citotóxica. O levofolinato de cálcio não necessita de sofrer redução por ação da enzima dihidrofolato redutase, para participar nas várias reações que utilizam folatos como fontes de radicais monocarbonados. O levofolinato de cálcio é transportado ativa e passivamente através das membranas celulares.

A administração de levofolinato de cálcio pode proteger as células normais (i.e., fazer o resgate) e deste modo prevenir a toxicidade dos antagonistas do ácido fólico, nomeadamente o metotrexato, que atua inibindo a dihidrofolato redutase.

O levofolinato de cálcio pode aumentar os efeitos terapêuticos e tóxicos das fluoropirimidinas tais como o 5-fluorouracilo, usadas na terapêutica do cancro. O 5-fluorouracilo é metabolizado em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), o qual se liga e inibe a timidilato sintetase. O levofolinato de cálcio é reduzido a 5,10-metil-tetrahidrofolato, nas células. Este forma complexos terciários estável com o FdUMP à timidilato sintetase e estabilizando o complexo terciário, aumenta a inibição da enzima, potenciando a atividade biológica e o efeito anti-neoplásico do 5-fluorouracilo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Após a administração rápida intravenosa do levofolinato de cálcio, a concentração sérica total de tetrahidrofolato (THF-total) atinge um pico médio de 1722 ng/ml.

As concentrações séricas do levo-5-metil-THF atingem um pico médio de 275 ng/ml e o tempo médio para a concentração máxima é de 0,9 horas.

As semividas para o THF-total e o l-5-Metil-THF são de 5,1 e 6,8 horas respetivamente.

A distribuição nos tecidos e nos fluidos corporais, bem como a ligação às proteínas plasmáticas não foi estabelecida.

In vivo, o levofolinato de cálcio é convertido em ácido levo-5-metiltetrahidrofólico (levo-5-metil-THF), a principal forma ativa em circulação do folato reduzido. O levofolinato de cálcio e o levo-5-metil-THF são poliglutamados a nível intracelular pela enzima folilpoliglutamato sintetase originando folilpoliglutamatos. Estes são ativos e participam nas vias bioquímicas que requerem a intervenção de folatos reduzidos.

O levofolinato de cálcio e o levo-5-metil-THF são excretados por via renal.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade de reprodução em ratos e coelhos com o d,l-folinato de cálcio. Estes estudos não evidenciaram efeitos sobre o desenvolvimento embrio-fetal.

Não são conhecidos estudos de genotoxicidade com o l-folinato de cálcio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (ajuste pH)

Água para injectáveis.

6.2. Incompatibilidades

Foram reportadas incompatibilidades entre formas injetáveis de levofolinato de cálcio e de droperidol, fluorouracilo, foscarnet e metotrexato.

Droperidol:

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml com levofolinato de cálcio 5 mg/0,5 ml: verificou-se precipitação imediata quando misturados diretamente numa seringa e durante 5 minutos a 25°C seguido de 8 minutos de centrifugação.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml com levofolinato de cálcio 10 mg/0,5 ml: verificou-se precipitação imediata quando os fármacos foram injetados sequencialmente num sistema em Y, sem lavagem do braço do sistema em Y entre as injeções.

Fluorouracilo:

O levofolinato de cálcio não deve ser misturado na mesma perfusão com o 5-fluorouracilo porque pode precipitar. Demonstrou-se que as misturas de fluorouracilo 50 mg/ml com levofolinato de cálcio 20 mg/ml, com ou sem dextrose a 5% em água, em diferentes quantidades e conservadas a 4°C, 23°C ou 32°C em recipientes de cloreto de polivinilo, são incompatíveis.

Foscarnet:

Verificou-se a formação de uma solução amarela turva quando se misturou foscarnet 24 mg/ml com levofolinato de cálcio 20 mg/ml.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

Após diluição das soluções de Levofolinato de cálcio Farmoz com solução injectável de cloreto de sódio a 0,9%, ou solução injectável de dextrose a 5%, a solução resultante deve ser conservada no frigorífico entre 2°C-8°C e utilizada no prazo máximo de 24 horas.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8 °C).

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

A solução injectável de Levofolinato de cálcio Farmoz é acondicionada em frasco de vidro tipo I, âmbar, com rolha de elastómero e cápsula de alumínio inviolável.

As apresentações são:

1 frasco com 25 mg em ácido levofolínico (sob a forma de levofolinato de cálcio) por 2,5 ml;

1 frasco com 50 mg em ácido levofolínico (sob a forma de levofolinato de cálcio) por 5 ml;

1 frasco com 175 mg em ácido levofolínico (sob a forma de levofolinato de cálcio) por 17,5 ml.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O levofolinato de cálcio deve ser inspecionado visualmente antes de administrado.
A solução injectável ou para perfusão deve ser uma solução límpida e amarelada. A solução deve ser rejeitada se estiver turva ou apresentar partículas visíveis.

A solução injectável ou para perfusão de levofolinato de cálcio destina-se a utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4390993 - 1 frasco contendo 2,5 ml, 10 mg/ml, frasco de vidro tipo I, âmbar, com rolha de elastómero e cápsula de alumínio inviolável

N.º de registo: 4391090 - 1 frasco contendo 5 ml, 10 mg/ml, frasco de vidro tipo I, âmbar, com rolha de elastómero e cápsula de alumínio inviolável

N.º de registo: 4391199 - 1 frasco contendo 17,5 ml, 10 mg/ml, frasco de vidro tipo I, âmbar, com rolha de elastómero e cápsula de alumínio inviolável

9. DATA DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 02 maio 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: