

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Isovorin 25 mg/ 2,5 ml Solução injetável
Isovorin 175 mg/ 17,5 ml Solução injetável
Levofolinato de Cálcio

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Isovorin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Isovorin
3. Como utilizar Isovorin
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Isovorin
6. Outras informações

1. O QUE É ISOVORIN E PARA QUE É UTILIZADO

Isovorin é um medicamento cuja substância ativa se designa de levofolinato de cálcio e pertence ao grupo de medicamentos utilizados no tratamento de intoxicações. É utilizado para reduzir a toxicidade de metotrexato e da sobredosagem acidental com antagonistas do ácido fólico. Também pode ser utilizado em associação com o 5-fluorouracilo na terapêutica anticancerígena do cancro colorretal.

2. ANTES DE UTILIZAR ISOVORIN

Não utilize Isovorin

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao levofolinato de cálcio ou a qualquer outro componente de Isovorin;
- Se tem uma anemia perniciosa ou outra anemia resultante da deficiência de vitamina B12;
- Em associação com o metotrexato ou o 5-fluorouracilo, caso haja contra-indicações em relação ao metotrexato ou 5-fluorouracilo, em particular, se estiver grávida ou a amamentar.

Tome especial cuidado com Isovorin

Geral

- Isovorin não deve ser administrado no líquido espinal (via intratecal).

-Isovorin só deve ser usado em associação com o 5-fluorouracilo ou com o metotrexato sob supervisão direta de um médico experiente em terapêutica anticancerígena.

-Se estiver a ser tratado com certas substâncias citotóxicas (destruidoras de células), como a hidoxicarbamida, a citarabina, a mercaptopurina e a tioguanina, pode desenvolver uma macrocitose (glóbulos vermelhos com tamanho aumentado). Esta macrocitose não deve ser tratada com Isovorin.

-Se sofrer de epilepsia, que é tratada com substâncias como fenobarbital, fenitoína, primidona ou succinimidas, há um risco acrescido de convulsões. Isto resulta de uma diminuição da concentração de substâncias antiepilépticas no sangue. O seu médico realizará, provavelmente, análises sanguíneas durante a administração de Isovorin e após a sua descontinuação, para, se necessário, ajustar a dose da medicação antiepiléptica.

Precauções especiais para a utilização de Isovorin em associação com o 5-fluorouracilo

-Numa terapêutica combinada com o 5-fluorouracilo, Isovorin pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo. As manifestações mais comuns, que podem ser limitativas da dose, são: um número reduzido de leucócitos (um tipo de glóbulos brancos), inflamação da boca e diarreia. Se tiver diarreia (fezes líquidas) e/ou inflamação da boca, deve consultar imediatamente o seu médico.

-Não lhe poderá ser administrada uma terapêutica combinada de 5-fluorouracilo com Isovorin nem deve ser mantida uma terapêutica combinada, se apresentar efeitos indesejáveis que afetem o trato gastrointestinal, independentemente da sua gravidade. Em particular, se desenvolver diarreia, o médico terá de monitorizá-lo cuidadosamente, visto que o seu estado pode deteriorar-se rapidamente e podem ocorrer efeitos indesejáveis graves. O seu médico iniciará ou retomará a terapêutica combinada de Isovorin com 5-fluorouracilo, depois de os sintomas gastrointestinais terem desaparecido por completo. Os doentes idosos ou debilitados, ou doentes submetidos anteriormente a radioterapia, devem ter um cuidado especial porque Isovorin pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo.

Precauções especiais para a utilização de Isovorin em associação com o metotrexato

-O seu médico certificar-se-á de que Isovorin não é administrado em doses excessivas, visto que estas podem incapacitar a atividade antitumorígena do metotrexato.

No entanto, uma sobredosagem acidental de um antagonista do ácido fólico, como o metotrexato, será tratada, de imediato, como uma emergência médica.

-Se já sofrer de insuficiência renal ou se esta for induzida pelo metotrexato, a excreção do metotrexato pode ser retardada pela acumulação de líquido, como por exemplo, na cavidade peritoneal ou no espaço entre o tórax e os pulmões.

Nestas circunstâncias, pode ser necessário a administração de doses mais elevadas de Isovorin ou a sua utilização durante mais tempo.

Ao utilizar Isovorin com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Quando Isovorin é administrado conjuntamente com um antagonista do ácido fólico (como por exemplo, cotrimoxazol, pirimetamina), a eficácia do antagonista do ácido fólico pode ser reduzida ou completamente neutralizada.

O efeito de um dos seguintes medicamentos pode ser diminuído, se for tomado com Isovorin: fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimida (medicamentos para o tratamento da epilepsia).

O uso concomitante de Isovorin com 5-fluorouracilo pode aumentar os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracilo.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se estiver grávida, só lhe deve ser administrado Isovorin quando estritamente necessário.

Se estiver a amamentar, só lhe deve ser administrado Isovorin se os benefícios para si superarem os possíveis riscos para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não há conhecimento que Isovorin afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Isovorin

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.

Isovorin contém sódio

Isovorin 25 mg/2,5 ml solução injetável contém 7,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml. Isto é equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Isovorin 175 mg/17,5 ml solução injetável contém 53,03 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 17,5 ml. Isto é equivalente a 2,65% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. COMO UTILIZAR ISOVORIN

Isovorin será sempre preparado e administrado por um médico ou outro profissional de saúde.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

O seu médico decidirá qual a dose indica para si, de acordo com a sua situação clínica.

Modo de Administração

Para administração intravenosa e intramuscular

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

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

Se utilizar mais Isovorin do que deveria

Uma sobredosagem acidental de Isovorin pode diminuir a eficácia dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato. Caso ocorra uma sobredosagem da associação de 5-fluorouracilo com Isovorin, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem com 5-fluorouracilo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS INDESEJÁVEIS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Isovorin pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência (probabilidade de ocorrência) dos efeitos indesejáveis é classificada da seguinte forma:

Muito frequentes: Afeta 1 ou mais do que 1 doente em 10

Frequentes: Afeta 1 a 10 doentes em 100

Pouco frequentes: Afeta 1 a 10 doentes em 1.000

Raros: Afeta 1 a 10 doentes em 10.000

Muito raros: Afeta menos de 1 doente em 10.000

Frequência desconhecida: A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Doenças do sistema imunitário

Frequência desconhecida: Reações alérgicas e urticária

Muito raros: Reações anafilatóides/anafiláticas (reações alérgicas que podem colocar a vida em risco, incluindo choque, uma diminuição acentuada e brusca da tensão arterial)

Doenças do sistema nervoso

Raros: Convulsões e/ou desmaio

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequência desconhecida: Febre

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (reação grave de formação de bolhas e de perda de pele), que são efeitos indesejáveis muito graves, em doentes a receber Isovorin em associação com outros agentes conhecidos por estarem associados a estas perturbações. O contributo de levofolinato de cálcio para estes acontecimentos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica não pode ser excluído.

Isovorin em associação 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:

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas, vômitos, diarreia

Doenças do fígado

Frequência não conhecida: Níveis elevados de amónia no sangue

Doenças da pele

Frequência não conhecida: Sensação de formigueiro nas palmas das mãos e plantas dos pés, acompanhada de vermelhidão

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência não conhecida: Inflamação nas mucosas (incluindo lábios e gengivas)

Ocorreram casos muito graves como resultado de efeitos no trato gastrointestinal (predominantemente inflamação nas mucosas e diarreia) e diminuição da formação de células sanguíneas. O estado dos doentes com diarreia pode piorar rapidamente.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através de:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. COMO CONSERVAR ISOVORIN

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

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

Após diluição, com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de dextrose a 5%, a solução resultante deve ser conservada no frigorífico entre 2°C e 8°C e usada no prazo de 24 horas, dado que o produto não contém conservantes.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Isovorin após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Isovorin se verificar que a solução está turva ou apresentar partículas visíveis.

A solução injetável ou para perfusão de Isovorin destina-se a utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Isovorin

-A substância ativa é o levofolinato de cálcio.

Cada frasco para injectáveis de Isovorin 25 mg/2,5 ml solução injetável contém 27 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 25 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco para injetáveis de Isovorin 175 mg/17,5 ml solução injetável contém 189 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 175 mg de ácido levofolínico.

-Os outros componentes são cloreto de sódio, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH) e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Isovorin e conteúdo da embalagem

A solução injectável deve ser uma solução límpida e amarelada. A solução deve ser rejeitada se estiver turva ou apresentar partículas visíveis.

Isovorin apresenta-se em embalagens de 1 frasco para injetáveis de 2,5 ml ou 17,5 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

Fabricante

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone – Zona Industriale
95100 Catania
Itália

Ou

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Strasse 5
82515 Wolfratshausen
Alemanha

Este folheto foi aprovado pela última vez em

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Posologia

- Isovorin 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 Isovorin 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 Isovorin 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. A administração do Isovorin, a hidratação e a alcalinização

da urina ($\text{pH} \geq 7,0$) devem manter-se até que o nível sérico do metotrexato atinja valores inferiores a $0,05 \mu\text{M}$.

A dose e o tempo de administração do Isovorin devem ser ajustadas de acordo com as seguintes recomendações:

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DO ISOVORIN NO TRATAMENTO DE RESGATE DO METOTREXATO

Situação Clínica	Valores Laboratoriais	Posologia de Isovorin e duração do tratamento
Eliminação normal de metotrexato	Nível sérico de metotrexato aproximadamente $10 \mu\text{M}$, às 24 horas, $1 \mu\text{M}$ às 48 horas, e inferior a $0,2 \mu\text{M}$ 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 $0,2 \mu\text{M}$ às 72 horas, e superior a $0,05 \mu\text{M}$ 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 $0,05 \mu\text{M}$
Eliminação prolongada e precoce do metotrexato e/ou evidência de lesão renal aguda	Nível sérico do metotrexato igual ou superior a $50 \mu\text{M}$ às 24 horas, igual ou superior a $5 \mu\text{M}$ 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 $0,5 \text{ mg/dl}$ para 1 mg/dl ou superior).	7,5 mg IV de 3 em 3 horas, 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 $0,05 \mu\text{M}$

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).

- Isovorin em casos de sobredosagem acidental com medicamentos inibidores da dihidrofolato 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 Isovorin, quando há uma eliminação prolongada. Deve ser administrada uma dose de Isovorin de 5 mg/m^2 IV ou IM, de 6 em 6 horas até que o valor sérico do metotrexato seja inferior a $0,01 \mu\text{M}$. Caso se verifique toxicidade gastrointestinal, náuseas ou vômitos, o Isovorin 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 Isovorin 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 ≥7,0.

● **Isovorin no cancro colorretal avançado**

A dose de Isovorin para o tratamento paliativo do cancro colorretal avançado é de 100 mg/m², administrada por via intravenosa lenta, seguida de 5-fluorouracilo na dose de 370 mg/m², IV, 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/µl	Nadir plaquetário/µl	Dose de 5-fluorouracilo
Moderada	1.000 - 1.900	25.000 – 75.000	Diminuir 20%
Grave	< 1.000	< 25.000	Diminuir 30%

As doses de Isovorin não são ajustadas em relação à toxicidade.

● Os doentes tratados com associação de Isovorin 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/µl e de plaquetas 130.000/µl. 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.

Incompatibilidades

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

Droperidol:

APROVADO EM 14-04-2021 INFARMED

Para administração de Isovorin e droperidol, o braço do sistema em Y deve ser lavado entre injeções aquando da administração sequencial dos fármacos num sistema em Y.

Fluorouracilo:

Isovorin não deve ser misturado na mesma perfusão com o 5-fluorouracilo porque pode precipitar.

Foscarnet:

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