

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão

Ácido levofolínico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

- 1.O que é Levofolic 50 mg/ml e para que é utilizado
- 2.O que precisa de saber antes de utilizar Levofolic 50 mg/ml
- 3.Como utilizar Levofolic 50 mg/ml
- 4.Efeitos secundários possíveis
- 5.Como conservar Levofolic 50 mg/ml
- 6.Conteúdo da embalagem e outras informações

- 1.O que é Levofolic 50 mg/ml e para que é utilizado

Utilização do Levofolic 50 mg/ml em combinação com o metotrexato
Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão pertence ao grupo de medicamentos denominados por antídotos. São substâncias usadas durante a terapêutica anticancerígena (terapêutica citostática) para neutralizar a toxicidade dos citostáticos.

Levofolic 50 mg/ml é usado na terapêutica anticancerígena, nos adultos e nas crianças, para reduzir a toxicidade e neutralizar a acção de substâncias, como o metotrexato, que inibe a acção do ácido fólico endógeno (os chamados antagonistas do ácido fólico). Uma sobredosagem de antagonistas do ácido fólico também pode ser tratada com Levofolic 50 mg/ml.

Utilização do Levofolic 50 mg/ml em combinação com o fluorouracilo
Foi demonstrado que Levofolic 50 mg/ml potencia a acção de certos citostáticos. Assim sendo, também é usado na terapêutica anticancerígena para potenciar os efeitos destruidores de células de um medicamento chamado 5-fluorouracilo.

- 2.O que precisa de saber antes de utilizar Levofolic 50 mg/ml

Não utilize Levofolic 50 mg/ml

- se tem alergia ao ácido levofolínico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma anemia perniciosa ou outra anemia resultante da deficiência de vitamina B12.
- em combinação com o fluorouracilo, caso haja contra-indicações em relação ao fluorouracilo, em particular, se estiver grávida ou a amamentar.
- em combinação com o fluorouracilo, se tiver uma diarreia grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Levofolic 50 mg/ml

Geral

Levofolic 50 mg/ml só deve ser usado em combinação com o fluorouracilo ou com o metotrexato sob supervisão directa de um médico experiente em terapêutica anticancerígena.

O ácido levofolínico não deve ser administrado no líquido espinal (via intratecal) porque já foram observados efeitos secundários graves com este tipo de tratamento.

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

Se sofrer de epilepsia, que é tratada com certas substâncias (fenobarbital, fenitoína ou primidona), há um risco acrescido de convulsões. Isto resulta de uma diminuição da concentração de substâncias antiepilépticas no plasma sanguíneo. O seu médico realizará, provavelmente, análises sanguíneas durante a administração do ácido levofolínico e após a sua suspensão. A concentração da sua medicação antiepiléptica no plasma sanguíneo pode ser determinada e, se necessário, a dose será ajustada.

Precauções especiais para a utilização do Levofolic 50 mg/ml em combinação com o metotrexato

O seu médico certificar-se-á de que o ácido levofolínico não é administrado simultaneamente com um antagonista do ácido fólico (como por exemplo, o metotrexato), porque os efeitos terapêuticos do antagonista podem ser reduzidos.

O seu médico também irá evitar doses excessivas de ácido levofolínico, visto que estas podem incapacitar a actividade antitumorigénica 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, hidratação inadequada ou se tomar certos medicamentos para inflamação ou dor (anti-inflamatórios não esteróides, como por exemplo, ibuprofeno, diclofenac ou salicilatos, como o acetilsalicilato da "aspirina"), 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 indicada a administração de doses mais elevadas ou prolongada de Levofolic 50 mg/ml.

Por outro lado, a excreção retardada do metotrexato pode afectar a função renal, o que aumenta os níveis de metotrexato no sangue.

Também neste caso, pode ter de tomar doses mais elevadas de Levofolic 50 mg/ml ou o período de administração do ácido levofolínico pode ser prolongado.

Precauções especiais para a utilização de Levofolic 50 mg/ml em combinação com o fluorouracilo

Numa terapêutica combinada com o fluorouracilo, o ácido levofolínico pode aumentar o risco de toxicidade do fluorouracilo. As manifestações mais comuns, que podem ser limitativas da dose, são:

- um número reduzido de leucócitos,
- inflamação nas membranas mucosas (como por exemplo, na boca e/ou no estômago),
- diarreia.

Se sofrer de diarreia (fezes líquidas) duas vezes por dia e/ou inflamação da membrana mucosa do estômago (úlceras suaves a moderadas), deve consultar imediatamente o seu médico.

Não lhe poderá ser administrada uma terapêutica combinada de fluorouracilo com ácido levofolínico nem deve ser mantida uma terapêutica combinada, se apresentar efeitos secundários que afectem o tracto 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 secundários graves. O seu médico iniciará ou retomará a terapêutica combinada de ácido levofolínico com 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 o ácido levofolínico pode aumentar o risco de toxicidade do fluorouracilo.

Outros medicamentos e Levofolic 50 mg/ml

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar ou tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

O efeito de um dos seguintes medicamentos pode ser influenciado, se for tomado com Levofolic 50 mg/ml: fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimida (medicamentos para o tratamento da epilepsia).

Se Levofolic 50 mg/ml for administrado simultaneamente com o metotrexato, poderá impedir que este fármaco funcione adequadamente.

O uso concomitante de Levofolic 50 mg/ml com 5-fluorouracilo pode aumentar os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracilo.

Quando Levofolic 50 mg/ml 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.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não há indicação de que Levofolic 50 mg/ml induza efeitos nefastos, se administrado sozinho durante a gravidez.

Se estiver grávida, só lhe deve ser administrado metotrexato, se os benefícios do tratamento superarem os possíveis riscos para o bebé.

Em caso de um tratamento com metotrexato durante a gravidez, não há limitações para o uso de levofolinato dissódico para reduzir a toxicidade ou neutralizar os efeitos do metotrexato.

Se estiver grávida, não lhe deve ser administrada uma terapêutica combinada de Levofolic 50 mg/ml e de fluorouracilo.

Amamentação

Tem de parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com metotrexato ou com fluorouracilo.

Levofolic 50 mg/ml pode ser utilizado sozinho durante o período de aleitamento, quando considerado necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não há indícios de que Levofolic 50 mg/ml sozinho afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O seu estado geral é mais significativo do que quaisquer efeitos induzidos por Levofolic 50 mg/ml.

3. Como utilizar Levofolic 50 mg/ml

A preparação e a administração de Levofolic 50 mg/ml só devem ser feitas por profissionais de saúde experientes.

Levofolic 50 mg/ml, solução injetável ou para perfusão deve ser sempre administrado numa veia, quer por injeção sob a forma não diluída, quer por perfusão sob a forma diluída.

Levofolic 50 mg/ml não pode ser administrado no líquido espinal (via intratecal).

Dosagem de Levofolic 50 mg/ml para evitar as manifestações de intoxicação em caso de uma terapêutica com metotrexato

Se lhe for administrada uma dose de metotrexato superior a 500 mg/m² de superfície corporal, na terapêutica anticancerígena, também lhe deve ser administrado ácido levofolínico a seguir. Com doses de 100 mg/m² a 500 mg/m² de metotrexato, o seu médico pode considerar a administração de ácido levofolínico.

O seu médico deve certificar-se de que é administrada a dose correcta para o seu estado.

Dosagem de Levofolic 50 mg/ml para evitar os efeitos citotóxicos do fluorouracilo

Há vários regimes para a terapêutica combinada de Levofolic 50 mg/ml com fluorouracilo (regime semanal, regime bimensal e regime mensal).

O seu médico deve certificar-se de que é administrada a dose correcta para o seu estado, no regime adequado.

Se utilizar mais Levofolic 50 mg/ml do que deveria

Uma sobredosagem accidental de Levofolic 50 mg/ml pode diminuir a eficácia dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato. Caso ocorra uma sobredosagem da combinação de fluorouracilo com Levofolic 50 mg/ml, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem de fluorouracilo.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes frequências formam a base da avaliação dos efeitos secundários:

| |
|---|
| Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 pessoa em cada 10 |
| Frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 10 |
| Pouco frequentes: podem afetar até 1 pessoa em cada 100 |
| Raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000 |
| Muito raros: podem afetar até 1 pessoa em cada 10.000 |
| Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis |

Informe imediatamente o seu médico se detectar algum efeito secundário e discute qualquer medida seguinte com ele.

| | |
|------------------|---|
| Pouco frequentes | <ul style="list-style-type: none"> • Perturbações gerais (febre) |
| Raros | <ul style="list-style-type: none"> • Perturbações do foro psiquiátrico (insónia, agitação e depressão após doses elevadas) • Doenças gastrointestinais (após doses elevadas) <p>Doenças do sistema nervoso (aumento na frequência dos ataques, nos doentes epilépticos)</p> |
| Muito raros | <ul style="list-style-type: none"> • Doenças do sistema imunitário (reações alérgicas, incluindo reações anafilatóides e urticária) |

Levofolinato de sódio em combinação com o fluorouracilo:

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime aplicado de fluorouracilo, devido ao potenciamento das toxicidades induzidas pelo fluorouracilo.

Regime mensal

| | |
|------------------|---|
| Muito frequentes | <ul style="list-style-type: none"> • Doenças gastrointestinais (vómitos, náuseas) • Perturbações gerais (toxicidades nas mucosas, que podem ser graves) |
|------------------|---|

Não foi observado qualquer potenciamento de outras toxicidades induzidas pelo fluorouracilo (como por exemplo, a neurotoxicidade).

Regime semanal

| | |
|------------------|---|
| Muito frequentes | • Doenças gastrointestinais (diarreia com graus mais elevados de toxicidade e desidratação, resultante em internamento hospitalar para tratamento, e até morte) |
|------------------|---|

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

5. Como conservar Levofolic 50 mg/ml

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Levofolic 50 mg/ml
A substância activa é ácido levofolínico.

Cada ml de solução contém 54,65 mg de levofolinato dissódico, equivalente a 50 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 54,65 mg de levofolinato dissódico, equivalente a 50 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 218,6 mg de levofolinato dissódico, equivalente a 200 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco para injetáveis de 9 ml contém 491,85 mg de levofolinato dissódico, equivalente a 450 mg de ácido levofolínico.

Os outros componentes são:

- hidróxido de sódio
- ácido clorídrico
- água para preparações injetáveis

Qual o aspecto de Levofolic 50 mg/ml e conteúdo da embalagem

Levofolic 50 mg/ml é uma solução injetável ou para perfusão límpida, incolor a ligeiramente amarela. É comercializada em frascos para injetáveis de vidro incolor de

tipo I, com rolhas de borracha em bromobutil e cápsulas de fecho "flip-off" em alumínio.

Apresentações:

Frascos para injetáveis de 1 ml, 4 ml ou 9 ml de solução injetável ou para perfusão, em embalagens de 1 ou de 5 frascos para injetáveis. 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:

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburgo
Alemanha

Fabricante:

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburgo
Alemanha

Representante local:

medac – Sucursal em Portugal
Alameda António Sérgio nº 22- 6º. C
P- 1495- 132 Algés
Apartado 1004- EC Miraflores
P- 1496- 701 Algés
Tel.: + 351 21 410 75 83/4
Fax: + 351 21 410 75 85

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

| | |
|-------------|--|
| Alemanha: | Levofolic 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung |
| Bélgica: | Levofolic 50 mg/ml solution injectable ou pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie of infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung |
| Dinamarca: | Levofolininsyre "medac" 50 mg/ml injektions- og infusionsvæske, opløsning |
| Eslováquia: | Levofolic 50 mg/ml injekčný alebo infúzny roztok |
| Eslovénia: | Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
| Espanha: | Ácido levofolínico medac 50 mg/ml solución inyectable o para perfusión |
| Estónia: | Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste- või infusioonilahus |
| Finlândia: | Levofolic 50 mg/ml injektio/ infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions/infusionsvätska, lösning |
| França: | Levofolate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable ou pour perfusion |
| Irlanda: | Levofolinic acid medac 50 mg/ml Solution for injection or infusion |

| | |
|------------------|--|
| Itália: | Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione |
| Letónia: | Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām |
| Lituânia: | Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis/infuzinis tirpalas |
| Noruega: | Levofolinsyre medac 50 mg/ml injeksjonsvæske/infusionsvæske, oppløsning |
| Polónia: | Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji |
| Portugal: | Levofolic |
| Reino Unido: | Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection or infusion |
| República Checa: | Levofolic 50 mg/ml injekční nebo infuzní roztok |
| Suécia: | Natriumlevofolinat medac 50 mg/ml injektions- eller infusionsvätska, lösning |

Este folheto foi revisto pela última vez em

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização e manuseamento de Levofolic 50 mg/ml

A preparação da solução para perfusão pronta para usar tem de ser feita em condições assépticas.

Levofolic 50 mg/ml solução injectável ou para perfusão tem de ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9 % ou em solução de glucose a 5 %.

Levofolic 50 mg/ml é compatível com o fluorouracilo.

Só devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas visíveis.

Para uma única utilização; os produtos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Uso intravenoso.

Prazo de validade depois da primeira abertura ou da diluição

Após a diluição em solução de cloreto de sódio a 0,9 % ou solução de glucose a 5 %:

A estabilidade em uso da solução pronta a utilizar é de 72 horas, quando conservada a 20 °C – 25 °C.

No entanto, de um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, o seu médico garantirá o período e as condições de conservação em uso adequadas, antes da utilização, para preservar a qualidade da solução. Normalmente, não devem ser excedidas as 24 horas, a uma temperatura de 2 °C – 8 °C, excepto se a abertura e a preparação tenham ocorrido em condições estéreis e controladas.

Dosagem e modo de administração

Aumento da citotoxicidade do fluorouracilo

São utilizados regimes e dosagens diferentes, sem que qualquer dosagem tenha provado ser a óptima.

Nos adultos e nos idosos, foram utilizados os seguintes regimes, no tratamento do cancro colorectal com metástases ou em estado avançado, e são apresentados como exemplos.

Não existem dados sobre a utilização destas combinações em crianças.

Regime bimensal: 100 mg/m² de ácido levofolínico (= 109,3 mg/m² de levofolinato dissódico) por perfusão intravenosa durante duas horas, seguida de um bolus de 400 mg/m² de 5-fluorouracilo e de uma perfusão de 22 horas de 5-fluorouracil (600 mg/m²) durante dois dias consecutivos, de 2 em 2 semanas, nos dias 1 e 2.

Regime semanal: 10 mg/m² de ácido levofolínico (= 10,93 mg/m² de levofolinato dissódico) por injeção i.v. em bolus, ou 100 mg/m² a 250 mg/m² de ácido levofolínico (= 109,3 mg/m² a 273,25 mg/m² de levofolinato dissódico), por perfusão i.v. durante um período de 2 horas mais 500 mg/m² de 5-fluorouracilo por injeção i.v. em bolus, no meio ou no fim da perfusão com levofolinato dissódico.

Regime mensal: 10 mg/m² de ácido levofolínico (= 10,93 mg/m² de levofolinato dissódico) por injeção i.v. em bolus, ou 100 mg/m² a 250 mg/m² de ácido levofolínico (= 109,3 mg/m² a 273,25 mg/m² de levofolinato dissódico) em perfusão i.v. durante um período de 2 horas, imediatamente seguido por 425 mg/m² ou 370 mg/m² de 5-fluorouracilo por injeção i.v. em bolus, durante 5 dias consecutivos.

Para a terapêutica combinada com 5-fluorouracilo, pode ser necessário alterar a dosagem do 5-fluorouracilo e o intervalo sem tratamento, dependendo do estado do doente, da resposta clínica e da toxicidade limitativa da dose, como indicado no RCM do 5-fluorouracilo. Não é necessária uma redução na dose de levofolinato dissódico.

O número de ciclos repetidos utilizados fica à discrição do clínico.

Levofolinato dissódico como tratamento de resgate na terapêutica com metotrexato

Como o regime de dosagem do tratamento de resgate com o levofolinato dissódico depende fortemente da posologia e do modo de administração de doses intermédias ou altas de metotrexato, o protocolo do metotrexato ditará o regime de dosagem do tratamento de resgate com o levofolinato dissódico. Portanto, é melhor consultar o protocolo de doses intermédias ou elevadas de metotrexato para determinar a posologia e o modo de administração do levofolinato dissódico.

As seguintes normas orientadoras podem servir como uma amostra dos regimes utilizados nos adultos, nos idosos e nas crianças:

O tratamento de resgate com o levofolinato dissódico tem de ser administrado por via parentérica em doentes com síndrome de má absorção ou outros distúrbios gastrointestinais, onde a absorção enteral não está assegurada.

As dosagens superiores a 12,5 mg – 25 mg devem ser administradas por via parentérica devido à absorção enteral saturável do levofolinato dissódico.

O tratamento de resgate com o levofolinato dissódico é necessário, quando o metotrexato é administrado em doses que excedem os 500 mg/m² de superfície corporal e deve ser considerado com doses de 100 mg/m² – 500 mg/m² de superfície corporal.

A dosagem e a duração do tratamento de resgate com o levofolinato dissódico dependem principalmente do tipo e da dosagem da terapêutica com metotrexato, da ocorrência de sintomas de toxicidade e da capacidade individual de excreção do metotrexato. Por norma, a primeira dose de ácido levofolínico é de 7,5 mg (3 mg/m² – 6 mg/m²), a ser administrada 12 – 24 horas (24 horas, no máximo) depois do início da perfusão com metotrexato. A mesma dose é administrada de 6 em 6 horas, durante um período de 72 horas. Depois de várias doses parentéricas, o tratamento pode passar para a forma oral.

Além da administração de ácido levofolínico, é importante tomar medidas para assegurar a excreção adequada do metotrexato.

Estas medidas incluem:

a. Alcalinização da urina, de modo a que o pH urinário seja superior a 7,0 antes da perfusão com metotrexato (para aumentar a solubilidade do metotrexato e dos seus metabolitos).

b. Manutenção da excreção de urina de 1.800 – 2.000 cm³/m²/24 horas, através da administração acrescida de fluidos por oral ou intravenosa, nos dias 2, 3 e 4 a seguir à terapêutica com metotrexato.

c. A concentração plasmática de metotrexato, a ureia (BUN) e a creatinina devem ser medidas nos dias 2, 3 e 4.

Estas medições devem continuar, até o nível plasmático de metotrexato ser inferior a 10⁻⁷ molar (0,1 M).

Pode observar-se uma excreção retardada do metotrexato nalguns doentes. Isto pode ser causado por uma acumulação no terceiro espaço (como observado nas ascites ou efusão pleural, por exemplo), insuficiência renal ou hidratação inadequada. Nestas circunstâncias, pode ser indicada a administração de doses mais elevadas ou prolongada de ácido levofolínico. Os doentes que apresentam atraso na eliminação precoce de metotrexato estão propensos a desenvolver insuficiência renal reversível.

48 horas depois do início da perfusão com metotrexato, deve ser medido o nível residual de metotrexato. Se o nível residual de metotrexato for > 0,5 µmol/l, as doses de levofolinato dissódico devem ser adaptadas de acordo com a seguinte tabela:

| | |
|---|---|
| Nível residual de metotrexato no sangue, 48 horas depois do início da administração de metotrexato: | Ácido levofolínico adicional a ser administrado de 6 em 6 horas, durante 48 horas, ou até os níveis de metotrexato serem inferiores a 0,05 µmol/l |
| ≥ 0,5 µmol/l | 7,5 mg/m ² |

APROVADO EM
13-03-2014
INFARMED

| | |
|----------------------------|-----------------------|
| $\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$ | 50 mg/m ² |
| $\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$ | 100 mg/m ² |