APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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 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. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Levofolinato de cálcio Farmoz e para que é utilizado
2. O que precisa saber antes de utilizar Levofolinato de cálcio Farmoz
3. Como utilizar Levofolinato de cálcio Farmoz
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Levofolinato de cálcio Farmoz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Levofolinato de cálcio Farmoz e para que é utilizado

Levofolinato de cálcio Farmoz 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. O que precisa de saber antes de utilizar Levofolinato de cálcio Farmoz

Não utilize Levofolinato de cálcio Farmoz
-Se tem alergia (hipersensibilidade) ao levofolinato de cálcio 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 associação com o metotrexato ou o 5-fluorouracilo, caso haja contraindicações em relação ao metotrexato ou 5-fluorouracilo, em particular, se estiver grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções
Tome especial cuidado com Levofolinato de cálcio Farmoz

Geral

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

-Levofolinato de cálcio Farmoz não deve ser administrado no líquido espinal (via intratecal).
-Levofolinato de cálcio Farmoz 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 hidroxicarbamida, a citarabina, a mercaptopurina e a tioguanina, pode desenvolver uma macrocitose (glóbulos vermelhos com tamanho aumentado). Esta macrocitose não deve ser tratada com Levofolinato de cálcio Farmoz.

-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 antiepiléticas no sangue. O seu médico realizará, provavelmente, análises sanguíneas durante a administração de levofolinato de cálcio e após a sua descontinuação, para, se necessário, ajustar a dose da medicação antiepilética.

Precauções especiais para a utilização de Levofolinato de cálcio Farmoz em associação com o 5-fluorouracilo:
-Numa terapêutica combinada com o 5-fluorouracilo, levofolinato de cálcio 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 levofolinato de cálcio nem deve ser mantida uma terapêutica combinada, se apresentar efeitos secundários 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 secundários graves. O seu médico iniciará ou retomará a terapêutica combinada de Levofolinato de cálcio Farmoz 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 levofolinato de cálcio pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo.

Precauções especiais para a utilização de Levofolinato de cálcio Farmoz em associação com o metotrexato

-O seu médico certificar-se-á de que levofolinato de cálcio 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.

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

-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 Levofolinato de cálcio Farmoz ou a sua utilização durante mais tempo.

Outros medicamentos e Levofolinato de cálcio Farmoz
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Quando levofolinato de cálcio 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 levofolinato de cálcio: fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimida (medicamentos para o tratamento da epilepsia).
O uso concomitante de levofolinato de cálcio com 5-fluorouracilo pode aumentar os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracilo.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.
Se estiver grávida, só lhe deve ser administrado levofolinato de cálcio quando estritamente necessário.
Se estiver a amamentar, só lhe deve ser administrado levofolinato de cálcio se os benefícios para si superarem os possíveis riscos para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não há conhecimento que Levofolinato de cálcio Farmoz afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Levofolinato de Cálcio Farmoz
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.

3. Como utilizar Levofolinato de cálcio Farmoz

Levofolinato de cálcio Farmoz será sempre preparado e administrado por um médico ou outro profissional de saúde.
Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

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

Modo de Administração
Para administração intravenosa e intramuscular
Para perfusão intravenosa, a solução estéril 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 Farmoz por minuto devido ao conteúdo em cálcio da solução.

Se utilizar mais Levofolinato de cálcio Farmoz do que deveria
Uma sobredosagem acidental de levofolinato de cálcio pode diminuir a eficácia dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato. Caso ocorra uma sobredosagem da associação de 5-fluorouracilo com Levofolinato de cálcio Farmoz, 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, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

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

A frequência (probabilidade de ocorrência) dos efeitos secundários 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

Os efeitos secundários seguintes podem ocorrer em doentes tratados com Levofolinato de cálcio isolado:

Efeitos secundários raros que ocorrem em 1 a 10 doentes em cada 10000:
- Convulsões e/ou desmaio (síncope)

Efeitos secundários muito raros que ocorrem em menos de 1 doente em cada 10000:
- Reações anafilatoides/anafiláticas (reações alérgicas graves incluindo choque)

Outros efeitos secundários descritos em doentes a receberem levofolinato de cálcio mas cuja frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) são:

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

- Febre
- Reações alérgicas
- Urticária
- Necrólise epidérmica tóxica (NET): Uma reação na pele grave incluindo perda de pele
- Síndroma de Stevens-Johnson (SSJ): Uma reação na pele grave incluindo irritação em forma de bolhas e inflamação da pele, particularmente das mãos e pés e à volta da boca acompanhada de febre.

Foram observados efeitos secundários adicionais quando o levofolinato de cálcio foi administrado em associação com 5-fluorouracilo:

Efeitos secundários muito frequentes que ocorrem em mais de 1 em cada 10 doentes são:
- Náuseas (sensação de mal-estar no estômago)
- Vómitos
- Diarreia

Efeitos secundários descritos em doentes a receberem levofolinato de cálcio mas cuja frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) são:
- Feridas e úlceras na boca e inflamação dos lábios
- Níveis elevados de amónia no sangue (hiperamoniemia)
- Reações tóxicas na pele, particularmente nas mãos e pés (Eritrodisestesia Palmar-Plantar)

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

5. Como conservar Levofolinato de cálcio Farmoz

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

Após diluição, 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 2ºC e 8ºC e usada no prazo de 24 horas, dado que o produto não contém conservantes.

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injectáveis, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A solução injectável ou para perfusão de Levofolinato de Cálcio Farmoz destina-se a utilização única.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Levofolinato de cálcio Farmoz

- A substância ativa é o levofolinato de cálcio.
Cada frasco contém 27 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 25 mg de ácido levofolínico, por 2,5 ml.
Cada frasco contém 54 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 50 mg de ácido levofolínico, por 5 ml.
Cada frasco contém 189 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 175 mg de ácido levofolínico, por 17,5 ml.

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

Qual o aspeto de Levofolinato de cálcio Farmoz 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.

Levofolinato de cálcio Farmoz apresenta-se em embalagens de 1 frasco para injectáveis com 2,5 ml, 5 ml ou 17,5 ml de solução injectável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Farmoz - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

Fabricante
Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Quinta da Cerca, Caixaria
2565-187 Dois Portos

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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 vómitos, o levofolinato de cálcio 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 ajustadas 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,	7,5 mg IM ou IV de 6 em 6 horas, num total de 60 horas (10 doses), 24 horas

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

	às 24 horas, 1 μM às 48 horas, e inferior a 0,2 μM às 72 horas, após a administração.	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 precoce do metotrexato e/ou evidência de lesão renal aguda	Nível sérico do 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).	7,5 mg IV de 3 em 3 horas, até que o nível do metotrexato seja < 1 μM; 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 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 vómitos, 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

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

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 ≥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, administrada 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/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 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/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 injectáveis de levofolinato de cálcio e de droperidol, fluorouracilo, foscarnet e metotrexato.

Droperidol:

APROVADO EM
24-03-2014
INFARMED

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

Fluorouracilo:
levofolinato de cálcio 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.