

ANEXO I

LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS , DOSAGEM, METODOS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, EMBALAGEM E TAMANHOS DE EMBALAGEM NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Titular da</u> <u>Autorização de</u> <u>Estado membro</u> <u>Introdução no</u> <u>Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma</u> <u>farmacêutica</u> <u>a</u>	<u>Método de</u> <u>administração</u>	<u>Embalage</u> <u>m</u>	<u>Contido/</u> <u>Concentração</u>	<u>Tamanho</u> <u>de</u> <u>embalage</u> <u>m</u>	
Austria	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Solução para injecção	por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Solução para injecção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1
	Leucovorin	30 mg/3 ml	Solução para injecção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1	
	Leucovorin	50 mg/5 ml	Solução para injecção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 25	
	Leucovorin	100 mg/10 ml	Solução para injecção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 25	
	Leucovorin	200 mg/20 ml	Solução para injecção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 25	

	Leucovorin	300 mg/30 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 25
Belgica	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	3 mg/1 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	3 mg/ml	6
	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1
Alemanha	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	30 mg	Pó para solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	30 mg	1, 5, 10
	Leucovorin	3 mg/1 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Ampola	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100

Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1
Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Ampola	10 mg/ml	1, 5, 10

Leucovorin	100 mg/10 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	10 mg/1 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10

Leucovorin	200 mg/20 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	500 mg/50 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	900 mg/90 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10

	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1, 5, 10
Grecia	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou I 25th Martiou Str. 164 52 Athens Greece	100 mg/10 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1
	Leucovorin/Led erle	200 mg/20 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1
	Leucovorin/Led erle	30 mg	Pó para solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	30 mg	1
Irlanda	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13	350 mg/35 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml	1

0AS

United Kingdom	Lederfolin	350 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	350 mg	1
	Lederfolin	15 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	15 mg	1
	Lederfolin	30 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Frasco	30 mg	1
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCULAR	Ampola	3 mg/ml	10
Luxemburgo	AHP Pharma S.A., Ledervorin Rue du Bosquet 15, Calcium 1348 Louvain la Neuve	3 mg/1 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	3 mg/ml	6
	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	10 mg/ml	1, 10

Portugal	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco	10 mg/ml	1
Portugal	Lederfoline	5 mg/2 ml	Solução injectável	Por via intravenosa ou intramuscular	Ampola	2.5 mg/ml	1
	Lederfoline	50 mg/5 ml	Solução injectável	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	10 mg/ml	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Solução injectável	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	10 mg/ml	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Solução injectável	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Solução injectável	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	10 mg/ml	1

Espanha	Lederfoline	350 mg/35 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Frasco para injectáveis	1
Espanha	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23	50 mg	Pó para solução para injeção	Por via intravenosa ou intramuscular	Pó : Frasco Água para injeções : Ampola	50 mg Water for injection : 5 ml
	Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spain	350 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA	Frasco	350 mg
Reino Unido	Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	3 mg/1 ml
	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom	350 mg/35 ml	Solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	10 mg/ml
Reino Unido	Lederfolin	350 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	350 mg
	Lederfolin	350 mg	Pó para solução para injeção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	350 mg

Calcium Leucovorin	15 mg	Pó para solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	15 mg	1
Calcium Leucovorin	30 mg	Pó para solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Frasco	30 mg	1
Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Solução para injecção	POR VIA INTRAVENOSA, POR VIA INTRAMUSCUL AR	Ampola	3 mg/ml	10

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LEDERFOLINE (e denominações associadas - ver Anexo I)

O folinato de cálcio é o sal de cálcio de 5-formil do ácido tetra-hidrofólico. Trata-se de um metabolito activo de ácido folínico e de uma co-enzima essencial para a síntese dos ácidos nucleicos em algumas terapias citotóxicas. O produto tem 50 anos e é utilizado, principalmente, sob a supervisão de oncologistas.

A França submeteu o Lederfoline e denominações associadas à EMEA devido a divergências nos resumos das características do medicamento autorizados a nível nacional, nomeadamente nas secções “indicações”, “posologia” e “contra-indicações” do Resumo das Características do Medicamento.

Com base nos fundamentos do recurso, o ponto considerado pelo CPMP foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, sobretudo no que respeita às “indicações terapêuticas”, à “posologia” e às “contra-indicações”.

Foram abordadas as seguintes questões de qualidade, eficácia e segurança:

- Questões de qualidade

Não foram identificados quaisquer problemas significativos relacionados com a qualidade, tendo as informações farmacêuticas dos RCM sido harmonizadas, excepto no que se refere às secções, que devem ser introduzidas pelos Estados-Membros, a nível nacional, por ocasião da aplicação do RCM harmonizado.

- Questões de eficácia

A utilização do folinato de cálcio na terapia com metotrexato e combinado com 5-fluorouracilo (especialmente no cancro colo-rectal) está considerada bem estabelecida, ainda que existam diversas posologias, especialmente no último caso. O folinato de cálcio é igualmente reconhecido como antídoto para os antagonistas de ácido fólico, como o trimetrexato, a trimetoprim e a pirimetamina. Por último, o folinato de cálcio intravenoso pode ser administrado para a prevenção e o tratamento de deficiência de folato, nos casos em que esta não possa ser prevenida ou corrigida através da administração de ácido fólico por via oral.

- Questões de segurança

Foi reconhecida a contra-indicação em caso de anemia perniciosa ou de outras formas de anemia provocadas por carência de vitamina B12. A secção relativa à gravidez e lactação foi revista, tendo em conta que a recomendação depende, principalmente, do uso concomitante com a terapia citotóxica. Não foram levantadas outras questões de segurança, mas a redacção das secções relativas às contra-indicações, às advertências e precauções especiais de utilização, às interacções, à gravidez e lactação e aos efeitos indesejáveis foi clarificada e compatibilizada com a orientação aplicável ao resumo das características do medicamento.

Considerações relativas aos benefícios/riscos

Ao longo de 50 anos, foi possível adquirir experiência em matéria de utilização clínica e segurança do folinato de cálcio. Com base na documentação apresentada pelos titulares da autorização de introdução no mercado e nos debates científicos mantidos no âmbito do Comité, o CPMP considerou que o rácio benefício/risco do folinato de cálcio (solução injectável e pó para solução injectável) é positivo para as indicações aprovadas e harmonizadas.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o âmbito do procedimento desencadeado incidia na harmonização dos resumos das características dos medicamentos,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelos titulares da autorização de introdução no mercado foi avaliado com base na documentação apresentada e no debate científico mantido no âmbito do Comité,

o CPMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado cujo Resumo das Características do Medicamento consta do anexo III relativo ao Lederfoline e às denominações associadas (ver anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

NOTA: ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Lederfoline e nome associado> <Dosagem> <Forma farmacêutica>

(Ver Anexo – Para ser implementado a nível Nacional)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Cada frasco para injectáveis de <X ml> de solução contém <Y mg/ml> de ácido folínico, sob a forma de folinato de cálcio.>

<Cada frasco para injectáveis pó contém <X mg>, de ácido folínico, sob a forma de folinato de cálcio. Após reconstituição a concentração é <Y mg/ml>

(Ver Anexo – Para ser implementado a nível Nacional)

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

<Solução injectável>

<Pó para solução injectável>

(Ver Anexo – Para ser implementado a nível Nacional)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

(As secções indicadas como [...] não são aplicáveis para as dosagens de 3mg/1 ml e 5mg/2 ml).

4.1 Indicações terapêuticas

O folinato de cálcio está indicado:

- na redução da toxicidade e neutralização dos efeitos dos antagonistas do ácido fólico, tal como o metotrexato na terapêutica citotóxica e na sobredosagem em adultos e crianças. Na terapêutica citotóxica este procedimento é conhecido como “Resgate do folinato de cálcio”;
- [em combinação com o 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica.]

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para administração intravenosa e intramuscular.

Em caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo em cálcio da solução.

Para perfusão intravenosa, o folinato de cálcio pode ser diluído, antes de utilizado, com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glicose a 5%. Ver também as secções 6.3 e 6.6.

Resgate de folinato de cálcio na terapêutica com metotrexato

Dado que a dosagem de resgate do folinato de cálcio depende grandemente da posologia e modo de administração de doses elevadas ou intermédias de metotrexato, o protocolo de administração do metotrexato irá definir o esquema posológico de resgate com o folinato de cálcio. Deste modo,

aconselha-se consultar o protocolo aplicado de doses intermédias ou elevadas de metotrexato para a posologia e modo de administração do folinato de cálcio.

As seguintes normas orientadoras podem servir de exemplo de regimes utilizados em adultos, idosos e crianças:

O resgate de folinato de cálcio tem que ser feito por administração parentérica em doentes com síndrome de má-absorção ou outras perturbações gastrointestinais onde a absorção entérica não está assegurada. Doses acima de 25-50 mg devem ser administradas por via parentérica devido à saturação da absorção entérica de folinato de cálcio.

A reposição de folinato de cálcio é necessária quando a administração de metotrexato é feita em doses que excedem 500 mg/m² de superfície corporal e deve ser considerada nas doses de 100 mg - 500 mg/m² de superfície corporal.

A dose e duração do tratamento com folinato de cálcio depende primariamente do tipo de tratamento e da dose de metotrexato usado, da ocorrência de sintomas de toxicidade e da capacidade individual de excreção de metotrexato. Como norma, a primeira dose de folinato de cálcio é de 15 mg (6-12 mg/m²) a ser dada 12-24 horas (24 horas o mais tardar) após o início da perfusão com metotrexato. A mesma dose é dada de 6 em 6 horas ao longo de um período de 72 horas. Após várias administrações por via parentérica, o tratamento pode ser mudado para a forma oral.

Além da administração de folinato de cálcio, é parte integrante do tratamento assegurar as medidas de modo a garantir a excreção imediata de metotrexato (manutenção de um débito urinário elevado e alcalinização da urina). A função renal deve ser monitorizada através do doseamento diário da creatinina sérica.

Quarenta e oito horas após o início da perfusão com metotrexato, o nível residual de metotrexato deve ser medido. Se este valor for > 0,5 µmol/l, a dose de folinato de cálcio deve ser adaptada, de acordo com a seguinte tabela:

Nível sérico residual de metotrexato 48 horas após o início da administração de metotrexato:	Dose adicional de folinato de cálcio a ser administrada 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	15 mg/m ²
≥ 1.0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2.0 µmol/l	200 mg/m ²

[Em combinação com 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica:

São usados diferentes regimes e diferentes posologias, sem que alguma das posologias tenha provado ser a posologia ótima.

Os seguintes regimes têm sido usados em adultos e idosos no tratamento do cancro colorectal avançado ou metastizado e são apresentados como exemplos. Não existem dados relativos ao uso destas combinações em crianças:

Regime bi-mensal: Folinato de cálcio 200 mg/m² por perfusão intravenosa durante duas horas, seguido de bólus de 400 mg/m² de 5-FU e perfusão de 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante dois dias consecutivos, em cada duas semanas nos dias 1 e 2.

Regime semanal: Folinato de cálcio 20 mg/m² injeção em bólus intravenoso ou 200 a 500 mg/m² perfusão intravenosa durante um período de 2 horas mais 500 mg/m² de 5-fluorouracilo em bólus intravenoso no meio ou no fim da perfusão com folinato de cálcio.

Regime mensal: Folinato de cálcio 20 mg/m² em bólus intravenoso ou 200 a 500 mg/m² por perfusão intravenosa durante um período de 2 horas imediatamente seguido por 425 ou 370 mg/m² de 5-fluorouracilo administrado em bólus endovenoso durante cinco consecutivos dias.

Para a terapêutica combinada com 5-fluorouracilo, a modificação da dose de 5-fluorouracilo e do intervalo livre de tratamento pode ser necessária dependendo do estado do doente, da resposta clínica e da toxicidade limitante de dose, conforme é referido na informação do 5-fluorouracilo. A redução de dose de folinato de cálcio não é necessária.

O número de ciclos terapêuticos varia consoante indicação médica.]

Antídoto para os antagonistas do ácido fólico: trimetrexato, trimetoprim e pirimetamina:

Toxicidade do trimetrexato:

- ☐ Prevenção: o folinato de cálcio deve ser administrado todos os dias durante o tratamento com o trimetrexato e durante 72 horas após a última dose de trimetrexato. O folinato de cálcio pode ser administrado por via intravenosa, a uma dose de 20 mg/m² durante 5-10 minutos de 6 em 6 horas, para uma dose total diária de 80 mg/m², ou pela via oral, com 4 doses de 20 mg/m² administradas a intervalos de tempo iguais. As doses diárias de folinato de cálcio devem ser ajustadas em função da toxicidade hematológica do trimetrexato.
- ☐ Sobredosagem (que pode ocorrer com doses de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sem administração concomitante de folinato de cálcio): depois de parar com o trimetrexato, administrar folinato de cálcio 40 mg/m² IV de 6 em 6 horas, durante 3 dias.

Toxicidade do trimetoprim:

- ☐ Depois de parar com o trimetoprim, administrar 3-10 mg/dia de folinato de cálcio até ao restabelecimento de uma contagem sanguínea normal.

Toxicidade da Pirimetamina:

- ☐ Em caso de doses elevadas de pirimetamina ou tratamento prolongado com doses baixas, deve-se administrar simultaneamente 5-50 mg/dia de folinato de cálcio, com base nos resultados da contagem sanguínea periférica.

4.3 Contra-indicações

- ☐ Hipersensibilidade conhecida ao folinato de cálcio ou a qualquer dos excipientes.
- ☐ Anemia perniciosa ou outras formas de anemia devidas a deficiência de vitamina B₁₂.

No que se refere ao uso de folinato de cálcio com metotrexato [ou 5-fluorouracilo] durante a gravidez e o aleitamento, ver a secção 4.6 " Gravidez e Aleitamento" e o resumo das características dos medicamentos contendo metotrexato [e 5-fluorouracilo].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O folinato de cálcio só pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa e não pode ser administrado por via intratecal. Foram notificadas mortes quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, após sobredosagem com o metotrexato por via intratecal.

Geral

O Folinato de cálcio só deve ser usado com o metotrexato [ou 5-fluorouracilo], sob a supervisão directa de um médico com experiência no uso de agentes quimioterapêuticos do cancro.

O tratamento com folinato de cálcio pode mascarar uma anemia perniciosa ou outras anemias resultantes da deficiência de vitamina B12.

Muitos medicamentos citotóxicos - inibidores directos ou indirectos da síntese do DNA- provocam macrocitose (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esta macrocitose não deve ser tratada com ácido fólico.

Nos doentes epiléticos tratados com fenobarbital, fenitoína, primidona e succinamidas, há um risco de aumento da frequência das convulsões devido à diminuição da concentração plasmática dos medicamentos anti-epiléticos. Recomenda-se a monitorização clínica e possível monitorização das concentrações plasmáticas dos anti-epiléticos e, se necessário, uma adaptação de dose do medicamento anti-epilético durante a administração de folinato de cálcio ou após a sua interrupção (ver também a secção 4.5 Interações).

[Folinato de cálcio/5-fluorouracilo]

O folinato de cálcio pode aumentar o risco de toxicidade de 5-fluorouracilo, particularmente nos idosos ou doentes debilitados. As manifestações mais frequentes são leucopenia, mucosite, estomatite e/ou diarreia, que podem ser dose limitante. Quando o folinato de cálcio e o 5-fluorouracilo são usados em conjunto, a dose de 5-fluorouracilo em caso de toxicidade tem que ser mais reduzida do que quando o 5-fluorouracilo é utilizado sozinho.

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

Como a diarreia pode ser um sinal de toxicidade gastrointestinal, os doentes que apresentem diarreia devem ser cuidadosamente monitorizados até que os sintomas tenham desaparecido por completo, pois pode ocorrer uma rápida deterioração clínica, que pode conduzir à morte. Se ocorrer diarreia e/ou estomatite, é aconselhável reduzir a dose de 5-FU até que os sintomas desapareçam por completo. Os idosos e os doentes em mau estado geral devido à sua doença estão particularmente predispostos a estas toxicidades. Assim sendo, devem tomar-se cuidados especiais no tratamento destes doentes.

Nos doentes idosos e em doentes que tenham sido submetidos a radioterapia preliminar, recomenda-se começar com uma dosagem reduzida de 5-fluorouracilo.

O folinato de cálcio não deve se misturado com o 5-fluorouracilo na mesma injeção ou perfusão intravenosa.

Os níveis de cálcio devem ser monitorizados em doentes a receber terapêutica combinada de 5-fluorouracilo/folinato de cálcio e deve ser administrado um suplemento de cálcio, se os níveis de cálcio estiverem baixos.

Folinato de cálcio/metotrexato

Para detalhes específicos na redução da toxicidade de metotrexato, consultar o RCM de metotrexato.

O folinato de cálcio não tem efeito sobre as toxicidades não-hematológicas de metotrexato tais como a nefrotoxicidade resultante da precipitação renal do metotrexato e/ou dos seus metabolitos. Os doentes que têm atraso na eliminação precoce de metotrexato estão predispostos a desenvolverem insuficiência renal reversível e todas as toxicidades associadas ao metotrexato (consultar o RCM de metotrexato). A presença de insuficiência renal preexistente ou de insuficiência renal induzida pelo metotrexato está potencialmente associada a atraso na excreção de metotrexato e pode aumentar a necessidade de doses mais elevadas de folinato de cálcio ou do seu uso mais prolongado.

Doses excessivas de folinato de cálcio devem ser evitadas porque elas podem diminuir a actividade anti-tumoral de metotrexato, especialmente nos tumores do SNC onde se acumula folinato de cálcio após repetidos cursos de administração.

A resistência ao tratamento com metotrexato devido a um menor transporte de membrana implica também uma resistência ao tratamento de substituição de ácido folínico uma vez que ambos os medicamentos partilham o mesmo sistema de transporte.

Uma sobredosagem accidental com um antagonista de folatos, tal como o metotrexato, deve ser tratado como uma emergência médica. Como o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o resgate de folinato de cálcio aumenta, a eficácia do folinato de cálcio em neutralizar a toxicidade diminui.

Quando se observam anomalias de laboratório ou toxicidades clínicas, deve sempre considerar-se a possibilidade de o doente estar a utilizar outros medicamentos que interajam com o metotrexato (por ex., medicamentos que podem interferir com a eliminação do metotrexato ou com a sua ligação à albumina no soro).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Quando o folinato de cálcio é dado em conjunto com um antagonista do ácido fólico (por exemplo: cotrimoxazole, pirimetamina) a eficácia do antagonista de ácido fólico pode ser reduzida ou completamente neutralizada.

O folinato de cálcio pode diminuir o efeito das substâncias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína e succinimidas, e pode aumentar a frequência de convulsões (observa-se um decréscimo dos níveis plasmáticos do indutor enzimático do medicamento anti-convulsivante porque o metabolismo hepático está aumentado em virtude dos folatos serem um dos cofactores) (ver também as secções 4.4 e 4.8).

Demonstrou-se que a administração concomitante de folinato de cálcio com 5-fluorouracilo aumenta a eficácia e a toxicidade de 5-fluorouracilo [(ver as secções 4.2, 4.4 e 4.8)].

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Não foram realizados estudos formais com folinato de cálcio para avaliar a toxicidade reprodutiva em animais. Não existem indicações de que o ácido fólico induza efeitos prejudiciais quando administrado durante a gravidez. Durante a gravidez, o metotrexato só deve ser administrado em indicações muito restritas, sendo que os benefícios do medicamento para a mãe devem ser considerados face aos possíveis prejuízos para o feto. Quando se efectua um tratamento com metotrexato ou outro antagonista dos folatos apesar da gravidez ou aleitamento, não existem limitações no uso de folinato de cálcio para diminuir a toxicidade ou neutralizar os efeitos.

[O uso de 5-fluorouracilo está em geral contra-indicado durante a gravidez e aleitamento; isto aplica-se também ao uso combinado de folinato de cálcio com 5-fluorouracilo.]

Consultar também o resumo das características dos medicamentos contendo metotrexato, outros antagonistas dos folatos [e 5-fluorouracilo].

Aleitamento

Não se sabe se folinato de cálcio é excretado no leite humano. O folinato de cálcio pode ser usado durante o aleitamento se for considerado necessário, de acordo com as indicações terapêuticas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há provas de que o folinato de cálcio tenha efeitos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

[Para ambas as indicações:]

Doenças do sistema imunitário

Muito raros (<0,01%): reacções alérgicas, incluindo reacções do tipo anafiláctico e urticária.

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros (0,01-0,1%): insónia, agitação e depressão após doses elevadas.

Doenças gastrointestinais

Raros (0,01-0,1%): perturbações gastrointestinais após doses elevadas.

Perturbações neurológicas

Raros (0,01-0,1%): aumento na frequência dos ataques nos epilépticos (ver também a secção 4.5 Interações...)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes (0,1-1%): tem-se observado o aparecimento de febre após a administração de folinato de cálcio na forma farmacêutica solução de injectáveis.

[Terapêutica combinada com 5-fluorouracilo:]

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime utilizado de 5-fluorouracilo devido ao aumento de toxicidade induzida pelo 5-fluorouracilo:

Regime mensal:

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes (>10%): vómitos e náuseas.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes (>10%): toxicidade das mucosas (grave).

Sem aumento de outras toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo (por exemplo: neurotoxicidade).

Regime semanal:

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes (>10%): diarreia com elevados graus de toxicidade, e desidratação que resultam em internamento hospitalar para tratamento e mesmo morte.]

4.9 Sobredosagem

Não foram notificadas sequelas em doentes que receberam doses de folinato de cálcio significativamente mais elevadas do que a dosagem recomendada. No entanto, quantidades excessivas de folinato de cálcio podem tornar nulo o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico.

[Em caso de sobredosagem com a associação de 5-fluorouracilo e folinato de cálcio, devem seguir-se as instruções relativas à sobredosagem com 5-FU.]

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes desintoxicantes de tratamentos antineoplásticos; código ATC: V03AF03

O folinato de cálcio é o sal de cálcio do ácido 5-formil tetrahidrofólico. É um metabolito activo do ácido folínico e um coenzima essencial para a síntese do ácido nucléico na terapia citotóxica.

O folinato de cálcio é frequentemente usado para diminuir a toxicidade e contrabalançar a acção dos antagonistas do folato, tal como metotrexato. O folinato de cálcio e os antagonistas do folato partilham os mesmos receptores de transporte da membrana celular e competem no seu transporte para o interior da célula, estimulando o fluxo para o exterior dos antagonistas do folato. O folinato de cálcio também protege as células dos efeitos dos antagonistas do folato pela repleção dos folatos. O folinato de cálcio é uma fonte pré-reduzida de folatos H4; pode por isso curto-circuitar o bloqueio do antagonista do folato e estabelecer-se como uma fonte das várias formas de co-enzima do ácido fólico.

[O folinato de cálcio é também frequentemente usado na modulação bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para melhorar a sua actividade citotóxica. 5-FU inibe a timidilato sintetase (TS), uma enzima chave envolvida na biosíntese da pirimidina e o folinato de cálcio melhora a inibição de TS ao aumentar o pool intracelular de folatos, estabilizando, deste modo, os complexos 5FU-TS e aumentando a actividade.]

Finalmente, o folinato de cálcio intravenoso pode ser administrado para a prevenção e tratamento de deficiência de folatos quando isso não poder ser prevenido ou corrigido pela administração de ácido fólico por via oral. Isto poderá acontecer nos casos de alimentação parentérica total e perturbações graves de má-absorção. Está também indicado no tratamento da anemia megaloblástica devida a deficiência de ácido fólico, quando a administração oral não for possível.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A disponibilidade sistémica do medicamento após administração intramuscular da solução aquosa é comparável à da administração intravenosa. No entanto, o pico sérico é menos elevado (C_{max}).

Metabolismo

O folinato de cálcio é uma forma racémica onde a forma L (L-5-formil-tetrahidrofolato, L-5-formil-THF) é o enantiómero activo.

O principal produto metabólico do ácido folínico é o ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF) que é predominantemente produzido no fígado e na mucosa intestinal.

Distribuição

O volume de distribuição do ácido folínico não é conhecido.

Os níveis séricos máximos da substância original (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido folínico) atingem-se 10 minutos após a administração intravenosa.

As AUC (área sob a curva) de L-5-formil-THF e 5-metil-THF são $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l e 129 ± 112 mg.min/l após uma dose de 25mg. A forma D-isómero inactiva está presente em concentração mais elevada que o L-5-formil-tetrahidrofolato.

Eliminação

A semi-vida média de eliminação é de 32 – 35 minutos para a L-forma activa e de 352 – 485 minutos para a D-forma inactiva.

A semi-vida terminal total dos metabolitos activos é de cerca de 6 horas (após administração intravenosa e intramuscular).

Excreção

80-90% com a urina (metabolitos 5- e 10-formil-tetrahidrofolatos inactivos), 5-8% com as fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos considerados relevantes para a segurança clínica para além dos incluídos nas outras secções do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

(Para ser implementado a nível Nacional)

6.2 Incompatibilidades

Têm sido referidas incompatibilidades entre formas injectáveis de folinato de cálcio e formas injectáveis de droperidol, fluorouracilo, foscarnet e metotrexato.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml com folinato de cálcio 5 mg/0,5 ml, precipitação imediata em mistura directa em seringa durante 5 minutos a 25° C, seguida por 8 minutos de centrifugação.

2. Droperidol, 2,5 mg/0,5 ml com folinato de cálcio, 10 mg/0,5 ml, precipitação imediata quando os medicamentos foram injectados sequencialmente num sítio em Y sem lavar o tubo lateral Y entre as injecções.

Fluorouracilo

O folinato de cálcio não deve ser misturado na mesma perfusão que o 5-fluorouracilo pois pode formar-se um precipitado. O fluorouracilo 50 mg/ml juntamente com o folinato de cálcio 20 mg/ml, com ou sem dextrose a 5% em água, demonstrou ser incompatível quando foi misturado em diferentes quantidades e conservado a 4° C, 23° C, ou 32° C em recipientes de cloreto de polivinilo.

Foscarnet

Quando foi misturado foscarnet 24 mg/ml com folinato de cálcio 20 mg/ml, foi referida a formação de uma solução turva de cor amarela.

6.3. Prazo de validade

(Para ser implementado a nível Nacional)

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a 2°C - 8°C (num frigorífico).

Não conservar acima de 25°C.

Conserve no recipiente de origem para proteger da luz.

(Para ser implementado a nível Nacional)

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

(Para ser implementado a nível Nacional)

Não todas embalagens estão à venda.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Antes da administração, o folinato de cálcio deve ser visualmente inspeccionado. A solução injectável ou perfusão deve ser transparente e de cor amarelada. Se tiver um aspecto turvo ou se observarem partículas, a solução deve ser rejeitada. A solução injectável de folinato de cálcio ou para perfusão é destinada a uma utilização única. Qualquer quantidade não utilizada da solução deve ser eliminada de acordo com as normas locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

(Para ser implementado a nível Nacional)

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO