

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

1. O que é Levofolic e para que é utilizado

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

Utilização do Levofolic em combinação com o 5-fluorouracilo

Foi demonstrado que Levofolic potencia a ação 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

Não utilize Levofolic

- 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 5-fluorouracilo, caso haja contraindicações em relação ao 5-fluorouracilo, em particular, se estiver grávida ou a amamentar.
- em combinação com o 5-fluorouracilo, se tiver uma diarreia grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Levofolic

Geral

Levofolic só deve ser usado em combinação com o 5-fluorouracilo ou com o metotrexato sob supervisão direta 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, incluindo morte, com este tipo de tratamento.

Se estiver a ser tratado com certas substâncias citotóxicas (destruidoras de células), como a hidroxycarbamida, 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 certos medicamentos (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 do seu medicamento antiepiléptico no plasma sanguíneo pode ser determinada e, se necessário, a dose será ajustada.

Precauções especiais para a utilização do Levofolic 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 atividade 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.

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

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

Precauções especiais para a utilização de Levofolic em combinação com o 5-fluorouracilo

Numa terapêutica combinada com o 5-fluorouracilo, o ácido levofolínico 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,
- 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 5-fluorouracilo com ácido levofolínico nem deve ser mantida uma terapêutica combinada, se apresentar efeitos secundários que afetem 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 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 o ácido levofolínico pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo.

Outros medicamentos e Levofolic

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: fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimida (medicamentos para o tratamento da epilepsia). O seu médico pode controlar os níveis de sangue destes medicamentos e poderá mudar a sua dose para evitar um aumento de convulsões (crises epiléticas).

Se Levofolic for administrado simultaneamente com o metotrexato, poderá impedir que este medicamento funcione adequadamente.

O uso concomitante de Levofolic com 5-fluorouracilo aumentará a eficácia e os efeitos secundários do 5-fluorouracilo.

Quando Levofolic 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 e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

É improvável que o seu médico lhe peça para tomar/utilizar um antagonista do ácido fólico ou o 5-fluorouracilo enquanto estiver grávida ou a amamentar. Contudo, se tiver tomado/utilizado um antagonista do ácido fólico durante a gravidez ou a amamentação, este medicamento (Levofolic) pode ser utilizado para diminuir os seus efeitos secundários.

Gravidez

Não há indicação de que Levofolic 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 e de 5-fluorouracilo.

Amamentação

Tem de parar de amamentar antes de ser iniciado o tratamento com metotrexato ou com 5-fluorouracilo.

Levofolic 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 sozinho afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O seu estado geral é mais significativo do que quaisquer efeitos induzidos por Levofolic.

Levofolic contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como utilizar Levofolic

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

Levofolic deve ser sempre administrado numa veia, quer por injeção sob a forma não diluída, quer por perfusão sob a forma diluída.

Levofolic não pode ser administrado no líquido espinal (via intratecal).

Dose de Levofolic 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 correta para o seu estado.

Dose de Levofolic para evitar os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracilo

Há vários regimes para a terapêutica combinada de Levofolic com 5-fluorouracilo (regime semanal, regime bimensal e regime mensal).

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

Se utilizar mais Levofolic do que deveria

Quantidades excessivas de Levofolic podem anular a eficácia dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato. Caso ocorra uma sobredosagem da combinação de 5-fluorouracilo com Levofolic, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem de 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.

Pare de tomar Levofolic e contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao serviço de urgência mais próximo se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- reação alérgica grave - pode ter uma erupção na pele com comichão de aparecimento súbito (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta (que podem causar dificuldade em engolir ou em respirar) e pode sentir que vai desmaiar. Este é um efeito secundário grave. Pode necessitar de atenção médica urgente.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer:

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- febre

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- dificuldade em dormir (insónia), agitação e depressão após doses elevadas
- problemas com o sistema digestivo (após doses elevadas)
- aumento da frequência de convulsões (crises epiléticas) em doentes com epilepsia

Levofolinato de sódio em combinação com o 5-fluorouracilo:

Se lhe for administrado ácido levofolínico em associação com um medicamento contra o cancro que contenha fluorpirimidinas, é mais provável que tenha os seguintes efeitos secundários causados por este outro medicamento.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de células do sangue (incluindo situações com risco de vida)
- inflamação (inchaço doloroso e vermelhidão) do revestimento do intestino e da boca (ocorreram situações com risco de vida)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou plantas dos pés que podem causar descamação da pele (síndrome mão-pé)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- nível de amónia no sangue mais elevado do que o normal (um resíduo que o organismo produz)

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime aplicado de 5-fluorouracilo, devido ao potenciamento das toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo.

Regime mensal:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- vómitos, náuseas

Não foi observado qualquer potenciamento de outras toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo (como por exemplo, a neurotoxicidade).

Regime semanal:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia grave e desidratação que pode ser causada pela diarreia, resultando em hospitalização e mesmo em morte

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.

Sítio da internet:

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

(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

5. Como conservar Levofolic

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, após “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

A substância ativa 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 e conteúdo da embalagem

Levofolic 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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

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 nomes:

Alemanha:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Bélgica:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie
Eslováquia:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Eslovénia:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Estónia:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Finlândia:	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
França:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos
Itália:	Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Letónia:	Levofolate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion
Lituânia:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Polónia:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Portugal:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Reino Unido:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Suécia:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
	Natriumlevofolinat medac

Este folheto foi revisto pela última vez em 03/2020.

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

Instruções de utilização e manuseamento de Levofolic

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

A solução injetável ou para perfusão tem de ser diluída em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou em solução de glucose a 5 %.

Levofolic é compatível com o 5-fluorouracilo.

Só devem ser utilizadas soluções límpidas sem partículas visíveis.

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

Uso intravenoso.

Prazo de validade depois da primeira abertura ou da diluição

Depois da mistura com o 5-fluorouracilo ou da diluição em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou em solução de glucose a 5 %:

Foi demonstrada a estabilidade física e química em uso durante 72 horas, a 20 °C – 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja usado de imediato, o período e as condições de conservação em uso, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, as 24 horas, a uma temperatura de 2 °C – 8 °C, a não ser que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Posologia e modo de administração

Aumento da citotoxicidade do 5-fluorouracilo

São utilizados regimes e doses diferentes, sem que qualquer dose 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.

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) em 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 dose 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 discricção do clínico.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a utilização destas combinações.

Levofolinato dissódico como tratamento de resgate na terapêutica com metotrexato

Como o regime de doses 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 doses 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 com outros distúrbios gastrointestinais, em que a absorção enteral não está assegurada.

As doses superiores a 12,5 mg – 25 mg de ácido levofolínico 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 superiores a 500 mg/m² de superfície corporal, e deve ser considerado com doses de 100 mg/m² – 500 mg/m² de superfície corporal.

A dose e a duração do tratamento de resgate com o levofolinato dissódico dependem principalmente do tipo e da dose 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 µM).

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 levofolinato dissódico. 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
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m ²