

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução transparente, ligeiramente amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O levofolinato dissódico está indicado

- para diminuir a toxicidade e neutralizar a ação dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato, na terapêutica citotóxica e em casos de sobredosagem, nos adultos e nas crianças;
- em combinação com o 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Levofolinato dissódico em combinação com o 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica

A utilização combinada de levofolinato dissódico e de 5-fluorouracilo está reservada a médicos experientes na combinação de folinatos com 5-fluorouracilo, na terapêutica citotóxica.

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-fluorouracilo (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 discrição 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 levofolinato dissódico, 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

Modo de administração

O levofolinato dissódico é administrado por via intravenosa, por injeção na forma não diluída ou por perfusão após diluição. **O levofolinato dissódico não deve ser administrado por via intratecal.**

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O levofolinato dissódico não é adequado para o tratamento de anemia perniciosa ou de outras anemias resultantes da deficiência de vitamina B₁₂. Apesar de poderem ocorrer remissões hematológicas, as manifestações neurológicas permanecem progressivas.

A combinação de levofolinato dissódico com 5-fluorouracilo não está indicado em caso de:

- contraindicações existentes contra o 5-fluorouracilo;
- diarreia grave.

A terapêutica combinada de levofolinato dissódico com 5-fluorouracilo não pode ser iniciada ou continuada em doentes com sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade, enquanto esses sintomas não estiverem completamente tratados. Os doentes com diarreia têm de ser monitorizados cuidadosamente até a diarreia estar tratada, visto que pode ocorrer uma rápida deterioração clínica passível de levar à morte (ver também as secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Relativamente à utilização de levofolinato dissódico com metotrexato ou com 5-fluorouracilo durante a gravidez e aleitamento, consulte a secção 4.6 e os resumos das características dos medicamentos contendo metotrexato e 5-fluorouracilo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O levofolinato dissódico só deve ser administrado por via intravenosa, quer por injeção sob a forma não diluída, quer por perfusão sob a forma diluída, e não pode ser administrado por via intratecal. Quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, após uma sobredosagem intratecal de metotrexato, foi registada morte.

Geral

O levofolinato dissódico deve ser utilizado com metotrexato ou com 5-fluorouracilo apenas sob a supervisão directa de um clínico com experiência na utilização de agentes quimioterapêuticos anticancerígenos.

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

Muitos medicamentos citotóxicos – inibidores directos ou indirectos da síntese do ADN – provocam macrocitose (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esta macrocitose não deve ser tratada com levofolinato dissódico.

Doentes epiléticos

Em doentes epiléticos tratados com fenobarbital, fenitoína, primidona e sucinimidas, há um risco para aumentar a frequência de convulsões devido à diminuição das concentrações plasmáticas dos medicamentos antiepiléticos. Recomenda-se a monitorização clínica, a possível monitorização das concentrações no plasma e, se necessário, o ajuste da dose dos medicamentos antiepiléticos durante a administração do levofolinato dissódico e após a sua descontinuação (ver secção 4.5).

Levofolinato dissódico/5-fluorouracilo

No regime combinado com 5-fluorouracilo, o perfil de toxicidade do 5-fluorouracilo pode ser potenciado ou alterado pelo levofolinato dissódico, especialmente em doentes idosos ou debilitados. As manifestações mais comuns são leucopenia, mucosite, estomatite e/ou diarreia, que podem ser limitativas da dose. Quando o levofolinato dissódico e o 5-fluorouracilo são utilizados em terapêutica combinada, a dose do 5-fluorouracilo tem de ser mais reduzida em casos de toxicidade do que quando o 5-fluorouracilo é administrado sozinho.

As toxicidades gastrointestinais são observadas mais comumente e podem ser mais graves ou até potencialmente letais (especialmente a estomatite e a diarreia). Em casos graves, o tratamento é a retirada do 5-fluorouracilo e do levofolinato dissódico e uma terapêutica intravenosa de apoio. O tratamento combinado de 5-fluorouracilo/levofolinato dissódico não deve ser iniciado nem mantido em doentes com sintomas de toxicidade gastrointestinal, independentemente da gravidade, até todos os sintomas terem desaparecido por completo.

Como a diarreia pode ser um sinal de toxicidade gastrointestinal, os doentes com diarreia têm de ser cuidadosamente monitorizados até os sintomas terem desaparecido por completo, visto que pode ocorrer uma rápida deterioração clínica, passível de conduzir à morte. Se ocorrer diarreia e/ou estomatite, é aconselhável reduzir a dose do 5-fluorouracilo até os sintomas desaparecerem por completo. Especialmente os idosos e os doentes com um baixo desempenho físico, devido à sua doença, estão mais propensos a estas toxicidades. Por conseguinte, deve-se ter um cuidado particular no tratamento destes doentes.

Os doentes devem ser aconselhados a consultarem imediatamente o médico assistente se sofrerem uma estomatite (úlceras suaves a moderadas) e/ou diarreia (fezes líquidas) duas vezes por dia (ver também secção 4.2).

Deve-se ter um cuidado particular no tratamento de doentes idosos ou debilitados, ou de doentes submetidos anteriormente a uma radioterapia, pois estes doentes podem ter um risco acrescido de sofrerem uma toxicidade grave; nestes doentes, é recomendado que se inicie a administração com uma dose reduzida de 5-fluorouracilo.

Levofolinato dissódico/metotrexato

O levofolinato dissódico não deve ser administrado simultaneamente com um antagonista antineoplásico do ácido fólico (como por exemplo, o metotrexato) para modificar ou abortar a toxicidade clínica, visto que o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado, excepto em caso de sobredosagem do antagonista do ácido fólico (ver abaixo). Para pormenores específicos sobre a redução da toxicidade do metotrexato, consulte o resumo das características do medicamento do metotrexato.

Uma sobredosagem accidental com um antagonista do folato, como o metotrexato, deve ser tratado rapidamente como emergência médica. À medida que o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o tratamento de resgate com o levofolinato dissódico aumenta, diminui a eficácia do levofolinato dissódico para neutralizar a toxicidade. A monitorização da concentração sérica do metotrexato é essencial para determinar a dose ótima e a duração do tratamento com levofolinato dissódico. A excreção retardada do metotrexato pode ser causada por acumulação de líquido no terceiro espaço (como por exemplo, ascites, efusão pleural), insuficiência renal, hidratação inadequada ou administração de anti-inflamatórios não esteróides ou de salicilatos. Nestas circunstâncias, pode ser indicada a administração de doses mais elevadas ou prolongada de levofolinato dissódico.

O levofolinato dissódico não tem efeito sobre as toxicidades não-hematológicas do metotrexato, como a nefrotoxicidade resultante da precipitação do metotrexato e/ou metabolito nos rins. Os doentes com uma eliminação retardada do metotrexato inicial estão propensos a desenvolver insuficiência renal reversível e todas as toxicidades associadas ao metotrexato (consultar o resumo das características do medicamento do metotrexato). A presença de uma insuficiência renal preexistente ou induzida pelo metotrexato está potencialmente associada a uma excreção retardada do metotrexato e pode aumentar a necessidade de doses mais elevadas ou de uma utilização mais prolongada do levofolinato dissódico.

Devem ser evitadas doses excessivas de levofolinato dissódico, visto que isto pode incapacitar a actividade antitumorigénica do metotrexato, especialmente nos tumores do SNC, onde o folinato dissódico se acumula após ciclos repetidos.

A resistência ao metotrexato, como resultado de um reduzido transporte na membrana, também implica uma resistência ao tratamento de resgate com o ácido fólico, visto que os dois medicamentos partilham o mesmo sistema de transporte.

A possibilidade do doente estar a tomar outros medicamentos, que interagem com o metotrexato (como por exemplo, medicamentos que possam interferir com a eliminação do metotrexato ou com a ligação à albumina sérica), deve ser sempre considerada, quando se observam anomalias laboratoriais ou toxicidades clínicas.

Excipiente com efeito conhecido

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O levofolinato dissódico é um antídoto dos antagonistas do ácido fólico, como por exemplo, o metotrexato. Após a utilização de metotrexato, a sobredosagem de levofolinato dissódico pode levar a uma perda do efeito da terapêutica com metotrexato ("sobre-resgate").

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

Demonstrou-se que a administração concomitante do levofolinato dissódico com 5-fluorouracilo intensifica a eficácia e a toxicidade do 5-fluorouracilo.

Foram observadas diarreias potencialmente letais, quando 600 mg/m² de 5-fluorouracilo (*bolus* i.v., uma vez por semana) foram administrados com levofolinato dissódico. Quando o levofolinato dissódico e o 5-fluorouracilo são utilizados em terapêutica combinada, a dose do 5-fluorouracilo deve ser mais reduzida do que quando o 5-fluorouracilo é utilizado sozinho (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

O levofolinato dissódico pode reduzir o efeito das substâncias antiepilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína e succinimidas, e pode aumentar a frequência de convulsões (pode ser observada uma redução dos níveis plasmáticos do indutor enzimático dos medicamentos anticonvulsivos, porque o metabolismo hepático é potenciado pelos folatos, um dos cofatores) (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos clínicos suficientes e bem controlados em mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Não foram realizados estudos formais sobre a toxicidade reprodutiva do levofolinato dissódico nos animais. Não há indicação de que o ácido folínico induz efeitos nefastos, se administrado durante a gravidez. Durante a gravidez, o metotrexato só deve ser administrado mediante indicação estrita, sendo que os benefícios do medicamento para a mãe devem ser ponderados face aos possíveis riscos para o feto. Em caso de um tratamento com metotrexato ou com outros antagonistas de folato, apesar da gravidez, não há limitações para o uso de levofolinato dissódico para reduzir a toxicidade ou neutralizar os efeitos.

A utilização do 5-fluorouracilo está geralmente contraindicada durante a gravidez e o aleitamento; isto também se aplica à utilização combinada de levofolinato dissódico com 5-fluorouracilo.

Consulte também os resumos das características dos medicamentos que contenham metotrexato, outros antagonistas do folato e 5-fluorouracilo.

Amamentação

Desconhece-se se o levofolinato dissódico é excretado no leite humano. O levofolinato dissódico isoladamente pode ser usado durante o aleitamento, quando considerado necessário, segundo as indicações terapêuticas.

No entanto, o metotrexato ou o 5-fluorouracilo são excretados no leite humano e as duas substâncias ativas são contraindicadas durante a amamentação. A amamentação tem de ser descontinuada antes de iniciar tal tratamento.

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre os efeitos do ácido fólico administrado isoladamente sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do levofolinato dissódico sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. O estado geral do doente deve ser mais significativo do que os efeitos induzidos por este medicamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Frequências

- Muito frequentes ($\geq 1/10$):
- Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):
- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
- Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Todas as indicações terapêuticas

Doenças do sistema imunitário	<u>Muito raros</u> Reações alérgicas, incluindo reações anafilatóides/anafiláticas e urticária
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Raros</u> Insónia, agitação e depressão após doses elevadas
Doenças do sistema nervoso	<u>Raros</u> Aumento na frequência de ataques em epiléticos (ver também secção 4.5)
Doenças gastrointestinais	<u>Raros</u> Doenças gastrointestinais após doses elevadas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Pouco frequentes</u> Foi observada febre após a administração de levofolinato dissódico em solução injetável

Terapêutica combinada com 5-fluorouracilo

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

Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Falência da medula óssea, incluindo casos fatais
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido <u>Hiperamoníemia</u>
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Frequentes</u> Eritrodisestesia palmo-plantar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Mucosite, incluindo estomatite e queilite. Ocorreram casos fatais em consequência da mucosite.

Regime mensal:

Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Vómitos e náuseas
---------------------------	--

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

Regime semanal:

Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia com graus mais elevados de toxicidade e desidratação, resultante em internamento hospitalar para tratamento, e até morte
---------------------------	--

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram relatadas sequelas em doentes tratados com doses de levofolinato dissódico significativamente mais elevadas do que as recomendadas.

Não existe um antídoto específico.

Quando utiliza o metotrexato, uma sobredosagem de levofolinato dissódico pode resultar numa redução da eficácia do metotrexato (“sobre-resgate”).

Caso ocorra uma sobredosagem da combinação de 5-fluorouracilo e de levofolinato dissódico, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem de 5-fluorouracilo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 17. - Medicamentos usados no tratamento de intoxicações, código ATC: V 03 AF

Mecanismo de ação

O ácido folínico é o derivado formil do ácido tetrahidrofólico, isto é, a forma activa do ácido fólico. O ácido levofolínico é o isómero l biologicamente activo do ácido folínico racémico. Está envolvido em diversos processos metabólicos, incluindo a síntese da purina, a síntese do nucleótido da pirimidina e o metabolismo de aminoácidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Fundamento lógico bioquímico para a terapêutica de resgate de metotrexato com levofolinato dissódico

O ácido levofolínico é usado frequentemente para reduzir a toxicidade e neutralizar a ação dos antagonistas do folato, como o metotrexato. O ácido levofolínico e os antagonistas do folato partilham o mesmo portador de transporte na membrana e competem para o transporte para as células, estimulando o efluxo do antagonista do folato. Também protege as células dos efeitos do antagonista do folato, por repleção da reduzida "pool" de folato. O ácido levofolínico não exige redução pela enzima dihidrofolato redutase. Assim, serve como uma fonte pré-reduzida de H4 folato; portanto, pode desviar o bloqueio do antagonista do folato da dihidrofolato redutase e fornecer uma fonte para as diversas formas de coenzimas do ácido fólico.

Fundamento lógico bioquímico para a combinação de levofolinato dissódico com 5-fluorouracilo:
O 5-fluorouracilo pode inibir a síntese do ADN ao ligar-se à enzima timidilato sintetase. A combinação do levofolinato dissódico com o 5-fluorouracilo resulta na formação de um complexo ternário estável, composto pela timidilato sintetase, 5-fluorodeoxi-uridina monofosfato e 5,10-metilenotetrahidrofolato. Isto provoca um bloqueio prolongado da timidilato sintetase com um aumento da inibição da biosíntese do ADN, resultando numa citotoxicidade acrescida, comparativamente à monoterapêutica com 5-fluorouracilo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O levofolinato dissódico é bioequivalente ao levofolinato de cálcio, assim como ao racemato do folinato dissódico, relativamente a concentrações plasmáticas do ácido levofolínico e ao principal metabolito activo ácido 5-metiltetrahidrofólico, após administração intravenosa da mesma dose molar do isómero activo.

Distribuição

A ligação do ácido levofolínico às proteínas é cerca de 27 %. O volume de distribuição é cerca de 17,5 litros.

Biotransformação

A forma isomérica activa do ácido levofolínico (ácido 1-5-formiltetrahidrofólico) é metabolizada rapidamente em ácido 5-metiltetrahidrofólico no fígado. Pensa-se que esta conversão não está associada à presença da dihidrofolato redutase.

Eliminação

Cerca de 20 % da dose intravenosa são excretados inalterados, na urina, sob a forma de ácido levofolínico. A depuração do ácido levofolínico é cerca de 205 ml/minuto. Após administração intravenosa, a semivida do ácido levofolínico e do metabolito activo, ácido 5-metiltetrahidrofólico, é cerca de 0,5 horas e 6,5 horas, respectivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados testes de toxicidade relativamente à utilização combinada de 5-fluorouracilo. Não há mais informações relevantes para o médico responsável do que as já incluídas noutras secções importantes do resumo das características do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio (para regulação do pH)
Ácido clorídrico (para regulação do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

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 % (ver secção 6.6):

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.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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 com 1 ou 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Levofolic é administrado por via intravenosa: por injeção sob a forma não diluída ou por perfusão sob a forma diluída. A preparação da solução para perfusão tem de ser feita em condições assépticas. A solução injetável ou para perfusão pode 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 uso único. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

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

N.º de registo : 5091020 –1 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

N.º de registo : 5091038 –5 x 1 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

N.º de registo : 5091046 –4 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

N.º de registo : 5091053 –5 x 4 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

N.º de registo : 5091061 –9 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

N.º de registo : 5091079 –5 x 9 ml de solução injetável ou para perfusão, 50 mg/ml, frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de março de 2008

Data da última renovação: 13 de março de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2020