





Uso pediátrico:

O folinato de cálcio pode aumentar a frequência de convulsões em crianças susceptíveis pela inibição dos efeitos anticonvulsivantes dos barbituratos, hidantoína e primidona (vide interações medicamentosas). O pó liofilizado deste produto, quando reconstituído com um diluente contendo álcool benzílico, não deve ser administrado em recém-nascidos e prematuros.

Uso em idosos:

Não existem informações específicas sobre o uso de folinato de cálcio em pacientes geriátricos. Contudo, estes pacientes são mais susceptíveis a terem uma disfunção renal idade-relacionada, podendo requerer ajustes de dosagem para os pacientes recebendo resgate de folinato de cálcio.

Uso em pacientes com disfunção renal:

O risco da toxicidade pelo metotrexato está aumentado, podendo ocorrer acúmulo do mesmo devido sua eliminação estar prejudicada; até mesmo pequenas doses de metotrexato podem levar a uma mielossupressão e mucosite severas. Assim, doses maiores e/ou aumento da duração do tratamento com folinato de cálcio podem ser necessários, acompanhados de cuidadosa monitorização das concentrações de metotrexato.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Folinato de cálcio/fenobarbital/fenitoína/primidona:** amplas doses de folinato de cálcio podem inibir os efeitos anticonvulsivantes destes medicamentos e aumentar a frequência de convulsões em crianças susceptíveis. **Folinato de cálcio/fluorouracila:** o uso concomitante de folinato de cálcio pode aumentar os efeitos tóxicos da fluorouracila. Um ajuste de dosagem pode ser necessário (vide Advertências).

**Folinato de cálcio/metotrexato via intratecal:** estudos preliminares em animais e humanos mostraram que pequenas quantidades de folinato de cálcio administradas sistemicamente entram inicialmente no SNC como 5-metil-tetra-hidrofolato e, em humanos, permanecem de 1 a 3 ordens de magnitude menores que as concentrações de metotrexato usuais administradas intratecalmente.

REAÇÕES ADVERSAS

Sensibilização alérgica incluindo reações anafilactóides e urticária foram reportadas após a administração tanto de folinato de cálcio oral quanto parenteral. Relatou-se também trombocitose em pacientes recebendo folinato de cálcio durante infusão intra-arterial de metotrexato.

PRECAUÇÕES

Gerais:

Após a quimioterapia com antagonistas do ácido fólico, a administração parenteral de folinato de cálcio é preferível à dose oral quando houver a possibilidade do paciente vomitar e não absorver o folinato de cálcio. O folinato de cálcio não exerce efeito sobre outras toxicidades relacionadas ao metotrexato, como a nefrotoxicidade resultante da precipitação da droga nos rins. Quando o resgate de folinato de cálcio é usado em conjunto com terapia de altas doses de metotrexato, as drogas devem ser administradas apenas por médicos experientes em quimioterapia de câncer, em centros onde estejam disponíveis equipamentos para medidas da concentração sanguínea de metotrexato. O folinato de cálcio é normalmente eficaz contra a toxicidade severa do metotrexato nestes regimes, mas suas reações tóxicas podem ocorrer mesmo com a terapia com folinato de cálcio, especialmente quando a meia-vida do metotrexato está aumentada (p.e. disfunção renal). Por isso, é extremamente importante que o folinato de cálcio seja administrado até que a concentração sanguínea do metotrexato decaia a concentrações não-tóxicas. Ele deve ser usado com cautela como resgate dos efeitos de altas doses de metotrexato quando problemas médicos posteriores existirem: acidúria (pH da urina menor que 7), ascite, desidratação, obstrução gastrointestinal, efusão pleural ou peritoneal.

Monitorização de pacientes que recebem altas doses de metotrexato:

As determinações dos clearances de creatinina são recomendadas antes do início da terapia com altas doses de metotrexato com resgate com folinato de cálcio ou se a concentração de creatinina sérica tiver aumentado 50% ou mais.

As concentrações de metotrexato sérico devem ser determinadas a cada 12-24 horas após administração de altas doses da droga, a fim de determinar a dose e a duração do tratamento com folinato de cálcio necessárias para manter o resgate. Em geral, a monitorização deve continuar até as concentrações estarem menores que 5 x 10<sup>-8</sup>M.

As concentrações de creatinina sérica devem ser determinadas antes e 24 horas após cada dose de metotrexato, até as concentrações plasmáticas ou séricas de metotrexato serem menores que 5 x 10<sup>-8</sup>M, para detectar-se o desenvolvimento de disfunção renal e toxicidade esperada do metotrexato.

O pH da urina deve ser determinado antes de cada dose de terapia de altas concentrações de metotrexato e aproximadamente a cada 6 horas do resgate completo de folinato de cálcio, até as concentrações séricas ou plasmáticas de metotrexato estarem menores que 5 x 10<sup>-8</sup>M. O pH deve permanecer maior que 7,0 para minimizar o risco de nefropatia causada pela precipitação de metotrexato seus metabólitos na urina.

POSOLOGIA

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de materiais particulados ou descoloração, antes da administração, quando a solução e o recipiente permitirem.

Resgate de folinato de cálcio após terapia com altas doses de metotrexato:

As recomendações para o resgate de folinato de cálcio são baseadas nas doses de metotrexato de 12 a 15 mg/m<sup>2</sup> administradas por infusão intravenosa durante 4 horas. O resgate de folinato de cálcio é feito com doses de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>), a cada 6 horas (totalizando 10 doses), iniciando-se 24 horas após o início da infusão de metotrexato.

Na presença de toxicidade gastrointestinal, náusea ou vômito, o folinato de cálcio deve ser administrado parenteralmente. Os níveis de creatinina sérica e metotrexato devem ser determinados pelo menos uma vez ao dia. Quando da administração de folinato de cálcio, a hidratação e a alcalinização urinária (pH de 7,0 ou mais) devem ser continuadas até que o nível de metotrexato esteja abaixo de 5 x 10<sup>-8</sup>M (0,05 micromolar). A dose de folinato

de cálcio deve ser ajustada, ou o resgate de folinato de cálcio prolongado, baseados nas seguintes recomendações:

| SITUAÇÃO CLÍNICA                                                                        | ACHADOS LABORATORIAIS                                                                                                                                                                                                                                                                                | DOSE E DURAÇÃO DO PREVAX® (FOLINATO DE CÁLCIO)                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eliminação Normal de Metotrexato                                                        | Nível sérico de metotrexato aproximadamente 10 micromolar 24 horas após administração, 1 micromolar 48 horas após, e menos que 0,2 micromolar após 72 horas.                                                                                                                                         | 15 mg PO, IM ou IV, a cada 6 horas, por 60 horas (10 doses começando 24 horas depois de iniciar a infusão do metotrexato).                                                     |
| Atraso na Eliminação Tardia de Metotrexato                                              | Nível sérico de metotrexato permanecendo acima de 0,2 micromolar após 72 horas e mais que 0,05 micromolar após 96 horas da administração.                                                                                                                                                            | 15 mg, PO, IM ou IV a cada 6 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,05 micromolar.                                                                            |
| Atraso na Eliminação Inicial de Metotrexato e/ou Evidência de Insuficiência Renal Aguda | Nível sérico de metotrexato de 50 micromolar ou mais após 24 horas, ou 5 micromolar ou mais após 48 horas da administração, ou um aumento de 100% ou mais nos níveis de creatinina sérica 24 horas após administração de metotrexato (p.e. um aumento de 0,5 mg/dl para o nível de 1 mg/dl ou mais). | 150 mg IV a cada 3 horas, até o nível de metotrexato ser inferior a 1 micromolar; depois 15 mg I.V. a cada 3 horas, até o nível de metotrexato ser inferior a 0,05 micromolar. |

Pacientes que apresentarem atraso na eliminação inicial do metotrexato são susceptíveis a desenvolver insuficiência renal reversível. Adicionalmente à terapia apropriada de PREVAX® (folinato de cálcio), esses pacientes necessitam de contínua hidratação e alcalinização urinária, além de monitorização hídrica e eletrolítica, até os níveis séricos de metotrexato diminuírem até menos de 0,05 micromolar e a insuficiência renal estar normalizada. Alguns pacientes irão apresentar eliminação anormal de metotrexato ou alterações na função renal após a administração de metotrexato, que são significantes mas menos severas que as anormalidades descritas na tabela acima. Essas anormalidades podem ou não estar associadas com toxicidade clínica significativa. Caso tal toxicidade seja observada, a terapia de resgate com PREVAX® (folinato de cálcio) deve ser prolongada por mais 24 horas (total de 14 doses durante 84 horas). A possibilidade do paciente estar recebendo outra medicação que interaja com metotrexato (p.e. medicamentos que possam interferir com a eliminação do metotrexato ou com a ligação à albumina sérica) deve ser sempre considerada quando anormalidades laboratoriais ou toxicidade clínica forem observadas.

Alteração da eliminação de metotrexato ou superdose inadvertida:

O resgate de PREVAX® (folinato de cálcio) deve começar tão logo quanto possível após uma superdose inadvertida de metotrexato e dentro de 24 horas após a administração do mesmo, quando houver excreção retardada.

PREVAX® (folinato de cálcio) 10 mg/m<sup>2</sup> deve ser administrado por via IM, IV ou oral, a cada 6 horas, até que o nível sérico do metotrexato seja inferior a 10<sup>-8</sup>M. Na presença de toxicidade gastrointestinal, náusea ou vômito, PREVAX® (folinato de cálcio) deve ser administrado parenteralmente. Não administrar folinato de cálcio intratecalmente.

Níveis de creatinina sérica e metotrexato devem ser determinados em intervalos de 24 horas. Caso após 24 horas o nível de creatinina sérica aumente 50%, ou o nível de metotrexato seja maior que 5 x 10<sup>-8</sup>M ou após 48 horas seja maior que 9 x 10<sup>-7</sup>M, a dose de PREVAX® (folinato de cálcio) deve ser aumentada para 100 mg/m<sup>2</sup> IV, a cada 3 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a 10<sup>-8</sup>M.

Hidratação (3 L/dia) e alcalinização urinária com solução de bicarbonato de sódio devem ser empregadas concomitantemente. A dose de bicarbonato deve ser ajustada para manter um pH urinário de no mínimo 7,0.

**Anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico:** Deve administrar-se até 1 mg diário parenteralmente. Não há evidências de que doses maiores que 1 mg/dia tenham maior eficácia; além disso, a perda de folato na urina torna-se quase que logarítmica conforme a administração excede 1 mg.

Câncer de cólon e reto avançado:

É recomendada a administração de 200 mg/m<sup>2</sup> de PREVAX® (folinato de cálcio) por injeção intravenosa lenta, seguida por 5-fluorouracila a 370 mg/m<sup>2</sup> também por injeção intravenosa lenta, por 5 dias consecutivos. O folinato de cálcio não deve ser colocado na mesma infusão que o fluorouracila, pois pode formar um precipitado. Este tratamento pode ser repetido em intervalos de 4 semanas (28 dias), desde que o paciente esteja completamente recuperado dos efeitos tóxicos do tratamento anterior. Nos tratamentos subsequentes, a dose de 5-fluorouracila deve ser ajustada baseada na tolerância do paciente durante o tratamento anterior. A dose diária de 5-fluorouracila deve ser reduzida em 20% para pacientes que apresentarem moderada toxicidade hematológica ou gastrointestinal durante algum ciclo anterior, e em 30% para pacientes que apresentarem toxicidade severa. Para pacientes em que não foram observadas reações de toxicidade durante tratamentos anteriores, a dose de 5-fluorouracila pode ser aumentada em 10%. As doses de folinato de cálcio não são ajustadas pela toxicidade.

Reconstituição do pó liofílico injetável:

PREVAX® (folinato de cálcio) não contém conservantes. Reconstituir com água para injeção. A solução resultante é estável por 24 horas à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegida da luz.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Quantidades excessivas de folinato de cálcio podem anular o efeito quimioterapêutico dos antagonistas do ácido fólico. O folinato de cálcio é similar ao ácido fólico, solúvel em água e rapidamente excretado na urina. O ácido fólico tem toxicidade aguda e crônica baixas no homem. Não relatou-se reações adversas em adultos após ingestão de 400 mg/dia durante 5 meses ou 10 mg/dia durante 5 anos.

Não são necessárias medidas específicas de tratamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0095

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães  
CRF-SP nº 12.449

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

A apresentação **Pó Liofílico Injetável 50 mg** é fabricada por: Pharmachemie BV - Swensweg 5, P.O. Box 552, 2003 RN Haarlem - Holanda



Biosintética

Cuidados pela vida

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.  
Av. das Nações Unidas, 22.428  
São Paulo - SP  
CNPJ nº 53.162.095/0001-06  
Indústria Brasileira  
**Biosintética Assistance: 0800-0151036**  
**www.biosintetica.com.br**

Cód. Laetus nº 31

2074101