

TECNOVORIN®

folinato de cálcio (leucovorina)

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável de 50 mg em embalagem com 1 frasco-ampola e 1 ampola diluente.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR.**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.****COMPOSIÇÃO**

TECNOVORIN® 50mg:

Cada frasco ampola contém 54 mg de ativo folinato de cálcio equivalente a 50 mg de leucovorina base.

Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio/ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola diluente contém 5 ml de água para injetáveis.

Após reconstituição com água para injetáveis, a concentração da solução resultante será de 10 mg/ml.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O uso de TECNOVORIN® é indicado:

- após o uso de altas doses de metotrexato na terapia do osteossarcoma;
- como antídoto para diminuir a toxicidade e amenizar efeitos adversos da eliminação deficiente do metotrexato;
- na superdose inadvertida dos antagonistas do ácido fólico;
- como parte do tratamento quimioterapêutico no cuidado de várias formas de câncer;
- no tratamento das anemias megaloblásticas por deficiência de folatos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Associação com 5-FU em câncer colorretal:**

Em estudo clínico controlado foram avaliadas diversas estratégias para ressaltar a atividade citotóxica do 5-FU no Câncer Colorretal. Um total de 429 pacientes com câncer colorretal avançado foram randomizados para receber os seguintes esquemas terapêuticos:

- 5-FU em monoterapia (n= 70). 5-FU na dose de 500 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos. Ciclos a cada 5 semanas;
- 5-FU e ácido folínico (folinato de cálcio) em altas doses (n= 69). 5-FU na dose de 370 mg/m²/dia, associado ao ácido folínico na dose de 200 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos. Ciclos repetidos nas semanas 4, 8 e após a cada 5 semanas.
- 5-FU e ácido folínico em baixa dose (n=73). 5-FU na dose de 370 mg/m²/dia, associado ao ácido folínico na dose de 20 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos. Ciclos repetidos nas semanas 4 e 8, e após a cada 5 semanas.
- 5-FU e metotrexato em altas doses com resgate oral de ácido folínico (n=72). Metotrexato na dose de 200 mg/m² em 4 horas e 5-FU 900 mg/m², 7 horas após o início da infusão do metotrexato. O resgate com ácido folínico (14 mg/m²/dose) realizado a cada 6 horas por 8 doses, iniciando 24 horas após a infusão do metotrexato. Ciclos repetidos nas semanas 3 e 6, e após a cada 4 semanas.
- 5-FU e metotrexato em baixas doses (n=72). 5-FU, 700 mg/m²/dia nos D1 e D8 após cada infusão do metotrexato; e metotrexato 40 mg/m²/dia nos D1 e D8. Ciclos repetidos a cada 28 dias.
- 5-FU e cisplatina (n=73). 5-FU na dose de 325 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos, e cisplatina na dose de 20 mg/m²/dia, por 5 dias consecutivos. Ciclos repetidos a cada 5 semanas.

Mais de 95% dos pacientes apresentaram progressão, e 88% dos pacientes faleceram. O tempo médio de seguimento dos pacientes sobreviventes foi de 21 meses (14 a 41 meses). Ambos esquemas terapêuticos com ácido folínico em altas ou baixas doses apresentaram significante vantagem na sobrevida (12,2 e 12 meses respectivamente) quando comparados ao uso de 5-FU em monoterapia (7,7 meses). Os demais tratamentos não apresentaram vantagem na sobrevida quando comparados ao 5-FU em monoterapia ($p>0,21$). Dos 229 pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta tumoral objetiva foi mais expressiva com o 5-FU em associação com o ácido folínico em baixas doses (46%), seguido pela combinação do 5-FU com ácido folínico em altas doses (26%) e 5-FU com metotrexato em baixas doses (26%). Nos pacientes que apresentaram resposta, o tempo médio de progressão da doença foi de 8 meses para todos os regimes terapêuticos utilizados.

Sessenta e sete por cento dos pacientes tratados com 5-FU em monoterapia apresentaram ao menos uma toxicidade grau 3, enquanto a porcentagem de pacientes tratados com 5-FU combinado com ácido folínico, em altas e baixas doses, que apresentaram toxicidade foi de 57% e 56%, respectivamente¹.

Intoxicação com Metotrexato (MTX):

Para avaliar a eficácia do ácido folínico (folinato de cálcio) em altas doses como terapia isolada na intoxicação por metotrexato, foram avaliados 13 pacientes no período de 1988 a 1996. Os pacientes com osteossarcoma (9/13) receberam MTX nas doses de 8 a 12 g/m² com infusão em 4 horas. Os pacientes com linfoma de SNC (3/13) receberam MTX na dose de 3,5 g/m² com infusão em 4 horas. Um paciente com linfoma de Burkitt (1/13) recebeu MTX na dose de 6,7 g/m² com infusão contínua em 24 horas. A média de concentração de MTX em 24 horas foi de 164 µmol/L, 16,3 µmol/L em 48 horas e 6,2 µmol/L em 72 horas. O nível de MTX permaneceu acima de 0,1 µmol/L em média 11 ± 3 dias. Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com hidratação e bicarbonato de sódio. A administração do ácido folínico em altas doses foi iniciada nas primeiras 24 horas após a detecção do primeiro nível tóxico de MTX em 9 pacientes, nas primeiras 48 horas em 3 pacientes e em 72 horas em 1 paciente. O ácido folínico foi administrado de modo contínuo ou intermitente, com doses variando de 240 mg a 8 g diariamente. Sinais de toxicidade, como neutropenia significativa (neutrófilos < 1.000/µL) ocorreram em 8 pacientes, com duração de 1 a 5 dias. Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/µL) ocorreu em 7 pacientes, com duração de 5 a 10 dias. Outras manifestações tóxicas como mucosite em vários graus, diarreia, e neutropenia febril ocorreram, mas todos os pacientes se recuperaram. Desta maneira, conclui-se que o ácido folínico administrado em altas doses pode ser utilizado como terapêutica isolada no tratamento da intoxicação por MTX².

Associação com sulfadiazina e pirimetamina no tratamento da toxoplasmose congênita:

Em estudo clínico foram avaliados cinquenta e cinco pacientes com diagnóstico de toxoplasmose congênita, realizado através do programa Danish de screening neonatal para toxoplasmose, baseado na detecção de anticorpos IgM e/ou IgA específicos para toxoplasma em gotas de sangue de 3 mm coletadas nos cartões de fenilcetonúria. Foram avaliadas 48 crianças infectadas no período de janeiro de 1999 a 2003. As crianças infectadas com toxoplasmose receberam 3 meses contínuos de tratamento com 50 – 100 mg/kg/dia de sulfadiazina e 1 mg/kg/dia de pirimetamina, após dose de ataque de 2 mg/kg, e ácido folínico 7,5 mg, administrados duas vezes na semana. O tratamento foi iniciado nos primeiros 2 meses de vida (média de 32 dias). Sete das 48 crianças (14,6%) sofreram mudança na dose ou suspensão do tratamento devido a reações adversas (6 por neutropenia e 1 por hiperbilirrubinemia).

Três crianças não completaram o tratamento devido à neutropenia, sendo mantido o ácido folínico até a recuperação hematológica. Uma criança apresentou neutropenia (neutrófilos de 0,56 x 10⁹/L) após 10 semanas de tratamento. Três crianças completaram o tratamento após redução da dose, aumento na dose de ácido folínico ou pausa temporária do tratamento. Das 3 crianças, uma completou o tratamento sem ajuste de dose, apesar do ganho ponderal.

Vinte e nove crianças foram monitorizadas em relação ao número de neutrófilos durante o tratamento. Quatro das 29 crianças (13,8%) apresentaram neutropenia abaixo de 0,5 x 10⁹/L. Duas destas crianças já eram neutropénicas antes do início do tratamento.

Três das 48 crianças receberam prednisolona em algum momento do tratamento devido a suspeita de hidrocefalia ou coriorretinite ativa. Os valores de hemoglobina estavam disponíveis em 34 pacientes, não apresentando anemia durante o tratamento. Trinta e seis pacientes tiveram suas plaquetas avaliadas e não ocorreram casos de plaquetopenia durante o tratamento. Destas 36 crianças, 19 (52,8%) apresentaram plaquetose em algum momento.

Sete crianças foram submetidas a dosagens repetidas dos níveis de pirimetamina e sulfadiazina. Todas as crianças apresentaram níveis de pirimetamina entre 0,5 µg/mL e 5 µg/mL e entre 10 µg/mL e 100 µg/mL para sulfadiazina. A criança que apresentou o nível mais baixo de pirimetamina apresentou coriorretinite bilateral durante o tratamento.

A neutropenia abaixo de 0,5 x 10⁹/L foi encontrada em apenas 4/29 pacientes (13,8%). Nenhuma criança apresentou anemia ou plaquetopenia³.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

TECNOVORIN® (leucovorina cálcica/folinato de cálcio) é o derivado 5-formil do ácido tetrahidrofólico, forma ativa do ácido fólico. O TECNOVORIN® é usado principalmente como um antídoto dos antagonistas do ácido fólico, tais como metotrexato, que bloqueiam a conversão do ácido fólico a tetrahidro-folato por ligação à enzima dihidrofolato redutase. O ácido folínico também estabiliza a ligação do ácido fluoro-deoxiuridílico a timidilato sintetase, resultando na inibição desta enzima⁴.

O ácido folínico é rapidamente convertido a N5-metil FH4, o folato fisiológico, normalmente existente no plasma. Essa conversão é mais rápida se o ácido folínico for administrado por via oral do que após a administração parenteral. Como no caso do ácido fólico, o bloqueio desta

enzima produzido pelos antagonistas do ácido fólico (inibidores da dihidrofolato-redutase) não afeta a leucovorina cíclica. Isto permite que se produza a síntese de purinas e timidina e, portanto, a síntese de DNA, RNA e de proteínas.

O folinato de cálcio pode limitar a ação do metotrexato sobre as células normais mediante competição pelos mesmos processos de transporte para o interior das células. Observa-se redução o efeito do metotrexato sobre as células da medula óssea e gastrointestinais, mas aparentemente não tem efeito sobre a nefrotoxicidade induzida por esse medicamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC): Após dose de 25 mg de leucovorina por via intravenosa, a ASC de L-leucovorina, D-leucovorina e 5-metil-tetrahidrofolato (L-leucovorin, d-leucovorin and 5-methyltetrahydrofolate) foi de 28,4; 956 e 129 mg.min/L, respectivamente. Não há diferença significativa da ASC entre as vias intravenosa e intramuscular⁵.

Após a administração intramuscular de leucovorina, o pico da concentração plasmática (Cmax) ocorre em 52 minutos. Na administração intravenosa este pico ocorre após 10 minutos⁶.

Distribuição: atravessa moderadamente a barreira hematoencefálica e se deposita no fígado em grandes quantidades.

Ligação às proteínas: Embora as proteínas plasmáticas liguem-se aos derivados do folato, elas têm maior afinidade por análogos não metilados. O papel da ligação com proteínas plasmáticas na homeostasia do folato não é bem compreendido. Um aumento em tal capacidade de ligação é detectável durante a deficiência de folato e em certas doenças, tais como uremia, câncer e alcoolismo. Ainda são necessárias pesquisas para determinar se esse aumento interfere no transporte de folato e no abastecimento tecidual.

Biotransformação: Sofre metabolismo na mucosa hepática e gastrointestinal, principalmente a 5- metiltetraidrofolato, que é a forma ativa. Também são formados outros dois metabólitos, o L-formil-tetrahidrofolato (forma ativa) e o D-formil-tetrahidrofolato (forma inativa)⁷.

Meia-vida: A meia-vida do folato sérico reduzido, após administração intramuscular, intravenosa ou oral é de aproximadamente 6,2 horas.

Duração da ação: Aproximadamente, de 3 a 6 horas, por via de administração oral ou parenteral.

Eliminação: Principalmente renal: de 80 a 90%, sendo de 5 a 9% excretado com as fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TECNOVORIN® não é recomendado no tratamento da anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de vitamina B12, pois pode produzir uma remissão hematológica enquanto continuam progredindo as manifestações neurológicas.

TECNOVORIN® é contraindicado para pacientes que possuem alergia ao folinato de cálcio ou a qualquer componente da formulação⁴.

Não há contra indicação relativa a faixas etárias.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TECNOVORIN® não deve ser empregado simultaneamente com um antagonista do ácido fólico com o objetivo de modificar ou abortar a toxicidade clínica, pois o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado.

TECNOVORIN® não deve ser administrado por via intratecal pois a administração por esta via está associada a convulsões, neurotoxicidade severa e morte⁴.

O uso concomitante de TECNOVORIN® e 5-fluorouracila pode causar anormalidades no sistema nervoso central e convulsões, assim como aumento dos efeitos tóxicos da 5-fluorouracila⁴.

Em casos de toxicidade gastrointestinal, de qualquer gravidade, recomenda-se interromper o uso de TECNOVORIN® até que os sintomas tenham desaparecido⁴.

Pediatria: A leucovorina pode aumentar a frequência de convulsões em crianças sensíveis.

Pacientes Idosos: O produto poderá ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que observadas as preocupações referentes ao produto.

Idosos e pacientes debilitados têm maior risco de sofrer toxicidade gastrointestinal severa⁵.

Problemas médicos: Este medicamento não deve ser usado como único antianêmico quando existirem os seguintes problemas médicos:

1. “Anemia perniciosa” ou “Deficiência de vitamina B12”, pois pode produzir remissão hematológica enquanto continuam a progredir as manifestações neurológicas.
2. Na presença de acidúria (pH urinário inferior a 7), ascite, desidratação, obstrução gastrointestinal, derrame pleural ou peritoneal consequentes aos efeitos do metotrexato, a leucovorina deve ser utilizada com cautela.
3. Insuficiência renal: o risco de toxicidade por metotrexato encontra-se aumentado porque a eliminação do metotrexato poderá ser insuficiente e poderá ocorrer acúmulo; ainda assim, doses pequenas de metotrexato podem levar à mielodepressão severa e mucosite. Doses maiores e/ou o aumento da duração do tratamento com leucovorina podem ser necessários.
4. Náuseas e vômitos: A hidratação inadequada, que acompanha as náuseas severas e vômitos, também pode resultar em aumento de toxicidade por metotrexato.

Controle dos pacientes: Para os pacientes que recebem metotrexato em altas doses:

- “Determinações do *clearance* da creatinina” (recomenda-se antes do início do metotrexato em altas doses, como terapêutica de socorro de TECNOVORIN®);
- “Determinações de metotrexato no plasma ou no soro” (recomendadas por alguns clínicos a cada 12 ou 24 horas após a administração de metotrexato em altas doses para determinar a dose e a duração do tratamento com TECNOVORIN® necessário para manter o resgate. Pode auxiliar na identificação de pacientes com depuração de metotrexato retardada. A toxicidade parece estar relacionada tanto com o tempo durante o qual as concentrações de metotrexato estão elevadas como relacionada com as concentrações máximas obtidas. Em geral o controle deverá continuar até que as concentrações sejam menores que 5 por 10^{-8} M).
- “Determinações de creatinina no soro” (recomendadas antes e a cada 24 horas após cada dose de metotrexato para descobrir o desenvolvimento de insuficiência da função renal e para predizer a toxicidade do metotrexato. Um aumento superior a 50% com relação à concentração de pré-tratamento nas 24 horas está associado com severa toxicidade renal);
- “Determinações do pH urinário” (recomenda-se previamente a cada dose da terapêutica de metotrexato em altas doses e próximo a cada 6 horas através do resgate com TECNOVORIN® para garantir que o pH continue superior a 7, reduzindo ao mínimo o risco de nefropatia por metotrexato).

O paciente deve ser orientado a procurar o médico imediatamente se apresentar algum dos seguintes sintomas: reações alérgicas, como prurido ou urticária, inchaço na face ou mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, sensação de aperto no peito ou dificuldades para respirar.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não foram realizados estudos em animais ou em humanos; assim há que se considerar o risco/benefício. Entretanto, é recomendável o uso de leucovorina para o tratamento da anemia megaloblástica produzida pela gravidez.

Uma vez que se desconhece se a leucovorina é excretada no leite materno e não se têm documentado problemas em seres humanos, deve-se considerar o risco/benefício.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O folinato de cálcio em grandes quantidades pode interferir com o efeito antiepileptico do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, aumentando a frequência de crises em crianças suscetíveis.

Estudos preliminares em animais e em seres humanos têm demonstrado que pequena quantidade de leucovorina cárlica, administrada por via sistêmica, penetra no líquido cérebro-espinal primariamente como 5- metiltetraidrofolato e, nos seres humanos, em concentrações bem menores do que as usualmente observadas de metotrexato após administração intratecal. Entretanto, altas doses podem reduzir a eficácia do metotrexato administrado por essa via.

A leucovorina cárlica pode aumentar a toxicidade da 5-fluorouracila. Como a 5-fluorouracila é um dos metabólitos do fármaco capecitabina, seu uso concomitante com TECNOVORIN® pode aumentar as concentrações do 5-fluorouracil no organismo, aumentando assim sua toxicidade^{8,9}.

Existem relatos de falha no tratamento com sulfametoxazol quando este medicamento é utilizado concomitantemente com TECNOVORIN®¹⁰.

Medicamentos como droperidol, foscarnet e trimetrexato não podem ser adicionados à solução parenteral de TECNOVORIN® devido a incompatibilidades entre os fármacos. Droperidol e trimetrexato causam a formação imediata de precipitado, enquanto o foscarnet transforma a solução em amarelo opaco^{11, 12, 13}.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TECNOVORIN® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

TECNOVORIN® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo com água para injetáveis, utilizar imediatamente, descartando a porção não utilizada.

O frasco-ampola de TECNOVORIN® apresenta-se como pó liofilizado de cor branco-creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TECNOVORIN® deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

A infusão endovenosa de TECNOVORIN® não deve exceder a 160 mg/minuto.

Posologia

Como antídoto para os antagonistas do ácido fólico: os pacientes que recebem TECNOVORIN® “como um resgate” dos efeitos tóxicos do metotrexato, devem estar sob supervisão de um médico experiente na terapêutica com altas doses desse medicamento. A administração do metotrexato não deve iniciar-se a menos que o *clearance* da creatinina e as concentrações de creatinina no soro sejam normais.

A administração de metotrexato em altas doses não deverá ser iniciada a menos que TECNOVORIN® esteja fisicamente presente, já que o resgate é crítico.

Empregou-se uma variedade de programas de dosificação de leucovorina em combinação com metotrexato em altas doses. Uma vez que este regime encontra-se ainda sob investigação, o médico que o prescreve deve consultar a literatura científica ao escolher uma dose específica.

A alcalinização da urina (com bicarbonato ou acetazolamida) e hidratação venosa (3.000 mL/m² de superfície corporal/dia) também são importantes para prevenir a toxicidade renal determinada pelo metotrexato.

A administração de TECNOVORIN® deverá ser preferencialmente consecutiva e não simultânea com a administração de metotrexato. Todavia, a leucovorina tem sido administrada de forma simultânea com pirimetamina e trimetoprima em doses intramusculares entre 0,4 a 5 mg para prevenir a anemia megaloblástica decorrente de altas doses destes fármacos.

Geralmente, recomenda-se que a primeira dose de TECNOVORIN® seja administrada ao final das primeiras 24 a 42 horas após iniciada uma infusão de metotrexato em altas doses (decorridos 60 minutos após uma superdose), em uma dose capaz de produzir concentrações sanguíneas iguais ou superiores às concentrações de metotrexato no sangue (leucovorina em uma dose de 15 a 25 mg por m² de superfície corporal produz concentrações plasmáticas padrão de aproximadamente 1 mol ou $1 \times 10^{-6} M$).

A duração da administração de TECNOVORIN® varia com a dose de metotrexato e as concentrações plasmáticas alcançadas (incluindo a velocidade de eliminação). A administração de TECNOVORIN® é geralmente mantida até que as concentrações de metotrexato atinjam valores inferiores a $5 \times 10^{-8} M$.

Uma dose maior e/ou uma maior duração de tratamento com TECNOVORIN® poderá ser necessária nos pacientes com acidúria, ascite, desidratação, obstrução gastrointestinal, insuficiência da função renal ou derrames pleurais ou peritoneais, tendo em vista que a excreção de metotrexato encontra-se retardada e aumenta o tempo para que as concentrações plasmáticas de metotrexato se reduzam aos níveis não tóxicos (menores do que $5 \times 10^{-8} M$). Recomenda-se que a duração da administração de TECNOVORIN® nestes pacientes esteja baseada na determinação das concentrações plasmáticas de metotrexato.

TECNOVORIN® é um antídoto específico para a toxicidade hematopoética do metotrexato e outros potentes inibidores da enzima dihidrofolato-redutase.

Um programa de dose de resgate convencional de TECNOVORIN® é de 10 mg/m² seguido de 10 mg/m² oral a cada 6 horas durante 72 horas. Todavia, se nas 24 horas após a administração de metotrexato a creatinina no soro for de 50% superior ou mais do que a creatinina sérica pré-metotrexato, a dose de TECNOVORIN® deverá ser aumentada de imediato de 100 mg/m² a cada 3 horas até que o nível de metotrexato sérico atinja valores inferiores a $5 \times 10^{-8} M$.

A dose recomendada de TECNOVORIN® para contrapor a toxicidade hematológica, devido aos antagonistas do ácido fólico com menor afinidade para a hidrofolato-redutase de mamíferos do que o metotrexato, é substancialmente menor e são recomendados 5 a 15 mg de TECNOVORIN®/dia, por alguns investigadores.

No tratamento de anemias megaloblásticas por deficiência de folatos: a dose recomendada é de até 1 mg, diariamente. Doses superiores a 1 mg por dia não evidenciam maior eficácia. O ácido fólico, particularmente em altas doses, pode corrigir a anemia megaloblástica pela deficiência de vitamina B12, sem alterar as anormalidades neurológicas; essas manifestações neurológicas podem ser agravadas pela terapêutica com ácido fólico. Dessa forma, o diagnóstico da causa da anemia megaloblástica deve ser estabelecido antes que se institua a terapêutica com ácido fólico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O uso de TECNOVORIN® pode causar as seguintes reações adversas:

- **Reação comum** (>1/100 e <1/10): reações gastrointestinais (diarreia, náusea, estomatite, vômito) e fadiga⁴.

- **Reação séria:** reações imunológicas, como alergia, reações anafilactoides, choque anafilático e urticária⁴.

A maioria das reações adversas relatadas ocorre com o uso concomitante com a 5-fluorouracila, pois TECNOVORIN® aumenta a toxicidade deste fármaco. As reações mais comumente relatadas são leucopenia, náusea, vômito, diarreia, estomatite e alopecia. Dermatite, constipação, anorexia, trombocitopenia, letargia, mal-estar e fadiga também foram relatados. Destes, as reações adversas mais comuns são: vômito, estomatite e náusea⁴.

Também pode ocorrer hipocalcemia¹⁴, vertigens ou desmaios, convulsões, feridas, dor ou manchas brancas na boca ou garganta, hemorragia, contusões ou fraqueza⁴.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Quantidades excessivas de leucovorina cálcica podem anular o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico.

Tratamento da superdose:

Deve-se proceder tratamento sintomático e de suporte.

Podem-se utilizar antieméticos para sintomas como náusea e vômito. Em casos de leucopenia, deve-se administrar um fator estimulante de colônia (como, por exemplo, filgrastim e sargamostim). Na anafilaxia moderada recomenda-se administrar anti-histamínicos, na severa recomenda-se monitoramento respiratório, epinefrina, monitoramento de ECG e fluidos intravenosos.

Deve-se realizar o monitoramento dos sinais vitais, fluidos e balanço eletrolítico, realizar hemograma completo, contagem de plaquetas e de cálcio sérico⁴.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biochemical Modulation of Fluorouracil: Evidence of Significant Improvement of Survival and Quality of Life in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma. Poon et al, JCO 1989, 7(10) 1407-18.
2. High-dose Leucovorin as Sole Therapy for Methotrexate Toxicity. Flombaum and Meyers. JCO 1999,17 (5): 1589-94.
3. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. European Journal of Pediatrics.
4. Micromedex® - DRUGDEX.,
5. Product Information: Leucovorin Calcium for Injection. Xanodyne Pharmacal, Inc, Florence, KY, (revised 7/2001) reviewed 4/2002, 7/2001.
6. McGuire BW, Sia LL, Leese PT, et al: Pharmacokinetics of leucovorin calcium after intravenous, intramuscular, and oral administration. Clin Pharmacokinet 1988; 7:52-58.

7. Straw JA, Newman EM, & Doroshow JH: Pharmacokinetics of leucovorin (D,L-5-formyltetrahydrofolate) after intravenous injection and constant intravenous infusion. NCI Monogr 1987; 5:41-45.
8. Product Information: Leucovorin calcium. Immunex Corporation, Seattle, WA, 1994.
9. Machover D, Schwarzenberg L, Goldschmidt E, et al: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high dose folinic acid: a pilot study. Cancer Treat Rep 1982; 66:1803-1807.
10. Product Information: Leucovorin calcium for injection. Immunex, US, 97.
11. Cohen MH, Johnston-Early A, Hood MA, et al: Drug precipitation within IV tubing: a potential hazard of chemotherapy administration. Cancer Treat Rep 1985h; 69:1325-1326.
12. Lor E & Takagi J: Visual compatibility of foscarnet with other injectable drugs. Am J Hosp Pharm 1990; 47:157-159.
13. Product Information: Neutrexin(R), trimetrexate glucuronate for injection. Physicians' Desk Reference (electronic version), MICROMEDEX, Inc, Englewood, CO, USA, 1999.
14. Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, et al: Hypocalcemia associated with 5-fluorouracil and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal or gastric carcinomas. Cancer 1996; 78:1794-1797.

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

MS - 1.2214.0008

Resp. Téc.: Alexandre Endringer Ribeiro

CRF-SP nº 43.987

Registrado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,

Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias,, 3.400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Eurofarma Laboratórios Ltda.

Av. Vereador José Diniz, 3.465

São Paulo - SP

SAC: 0800-166575

Código da bula BU_01_PS – código interno:349025.12

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (15/08/2013).