

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
10 mg/mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAFOLIN®
folinato de cálcio
10 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 10 mg/mL

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) é apresentado em:

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 5 mL, contendo 50 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 10 mL, contendo 100 mg

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 20 mL, contendo 200 mg

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 30 mL, contendo 300 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 50 mL, contendo 500 mg

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) contém:

folinato de cálcio (equivalente a 10 mg de ácido folínico).....10,8 mg

excipientes q.s.p1 mL

(cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) solução injetável é indicado para reduzir a toxicidade e como antídoto após terapia com antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato (resgate com ácido folínico, "rescue"); em casos de eliminação diminuída do metotrexato e na superdosagem acidental de antagonistas do ácido fólico.

TEVAFOLIN® é também indicado no tratamento da anemia megaloblástica devido à deficiência de folatos, quando a terapia oral não é adequada.

TEVAFOLIN® pode também ser utilizado em terapia combinada com 5-fluoruracila (5-FU) para aumentar a eficácia desse fármaco no tratamento paliativo de pacientes portadores de carcinoma colorretal avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Folinato de cálcio foi avaliado em vários estudos como parte de esquemas utilizados no tratamento do câncer colorretal. Estudo de fase 3 avaliou a eficácia da combinação de irinotecan/fluoracil/folinato de cálcio (FOLFIRI) em pacientes com câncer colorretal avançado, em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global mediana. Entretanto, estudos subsequentes demonstraram maior taxa de mortalidade com esta associação quando comparado com fluoracil/folinato de cálcio. Estudo randomizado, multicêntrico demonstrou que o regime fluoracil/folinato de cálcio/oxaliplatina (FOLFOX) foi mais efetivo e melhor tolerado quando comparado aos regimes irinotecan/oxaliplatina (IROX) ou irinotecan/fluoracila em bolos (IFL), em pacientes com câncer colorretal avançado sem tratamento prévio. Estudo de fase 3 comparando a utilização sequencial de FOLFIRI seguido de FOLFOX6 versus FOLFOX6 seguido de FOLFIRI não demonstrou diferença em termos de eficácia entre as duas sequências de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O ácido folínico é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofólico (THF), a forma ativa do ácido fólico. O ácido folínico participa como cofator em muitas reações metabólicas, incluindo a síntese de purina e pirimidina e a conversão de aminoácidos. O ácido folínico é utilizado em terapia citotóxica como um antídoto para os antagonistas do ácido fólico (tais como o metotrexato) que bloqueiam a conversão do ácido fólico para tetraidrofolato por ligação à enzima diidrofolato-redutase.

TEVAFOLIN® é uma solução estéril, isotônica, sem conservantes.

Propriedades Farmacocinéticas

Após sua administração, o ácido folínico entra no "pool" orgânico geral de folatos reduzidos.

Foi relatado que, após administração intravenosa e intramuscular, os picos séricos de folatos reduzidos totais são atingidos em média dentro de 10 e 52 minutos, respectivamente. Os picos séricos de 5-formil-THF são atingidos em 10 e 28 minutos, respectivamente. A redução nos níveis do fármaco inalterado coincide com o aparecimento do metabólito ativo 5-metil-THF, a principal forma



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

circulante do fármaco. Os níveis séricos máximos são observados 1,5 e 2,8 horas após a administração intravenosa e intramuscular, respectivamente. A meia-vida terminal para os folatos reduzidos totais é de 6,2 horas. O folinato se concentra no líquido cefalorraquidiano, embora a distribuição ocorra em todos os tecidos orgânicos. Os folatos são excretados na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao folinato de cálcio ou a qualquer componente da fórmula.

TEVAFOLIN® não deve ser utilizado no tratamento de anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas secundárias à deficiência de vitamina B12. Pode ocorrer remissão hematológica, enquanto continuam a progredir as manifestações neurológicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) apenas deve ser utilizado com antagonistas do ácido fólico (como metotrexato) ou fluoropirimidinas (como a fluoruracila) sob a supervisão de médicos experientes em quimioterapia antineoplásica.

TEVAFOLIN® não deve ser administrado simultaneamente com um antagonista do ácido fólico (como o metotrexato), a fim de se reduzir ou evitar a toxicidade clínica; além disso, o efeito terapêutico do antagonista pode ser anulado.

A eficácia do TEVAFOLIN® em antagonizar a toxicidade induzida por superdosagem acidental de metotrexato diminui à medida em que aumenta o período de tempo entre a administração desses dois fármacos. Portanto, TEVAFOLIN® deve ser administrado o mais rapidamente possível após o metotrexato. A dose ótima e a duração do tratamento com TEVAFOLIN® devem ser determinadas através da monitoração dos níveis séricos de metotrexato.

No caso de situações que levem a uma eliminação diminuída de metotrexato, o tratamento com TEVAFOLIN® deve ser prolongado, ou as doses aumentadas. O ácido folínico aumenta a toxicidade do 5-fluoruracila (vide item 6. Interações Medicamentosas). Convulsões e/ou síncope têm sido reportadas raramente em pacientes recebendo folinato de cálcio, usualmente em associação com fluoropirimidina e mais comumente com metástases no Sistema Nervoso Central.

Após a terapia com antagonistas do ácido fólico, é preferível a administração parenteral de ácido folínico à via oral, se existir a possibilidade de que o paciente vomite e não absorva o fármaco.

TEVAFOLIN® não tem efeito sobre a toxicidade não hematológica do metotrexato, tal como a nefrotoxicidade resultante da ação ou da precipitação do fármaco ou seus metabólitos nos rins.

Recomendam-se cuidados especiais quando do tratamento de carcinoma colorretal em pacientes idosos ou debilitados, pois esses pacientes podem ter um risco aumentado de toxicidade grave. Pacientes tratados em conjunto com TEVAFOLIN® e fluoruracila (5-FU) devem fazer hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas antes de cada tratamento. Durante os dois primeiros ciclos de administração, o hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas deve ser repetido semanalmente e, em seguida, uma vez a cada ciclo, para se prevenir que a contagem de leucócitos caia a um nível extremamente baixo. Testes de função hepática e eletrólitos devem ser realizados antes de cada tratamento para os primeiros três ciclos e, em seguida, imediatamente antes de cada ciclo. As doses de 5-FU devem ser modificadas da seguinte maneira, com base nos sinais de toxicidade grave: com quadro de diarreia e/ou estomatite moderada, nível mínimo de 1.000-1.900 leucócitos/mm³ e nível mínimo de 25.000-75.000 plaquetas/mm³, reduzir a dose de 5-FU em 20%; quadro grave de diarreia e/ou estomatite, com nível mínimo de leucócitos inferior a 1.000/mm³ e nível mínimo de plaquetas inferior a 25.000/mm³, reduzir a dose de 5-FU em 30%. Se não ocorrerem sinais de toxicidade, a dose de 5-FU pode ser aumentada em 10%. O tratamento deve ser suspenso até que o número de leucócitos atinja 4.000/mm³ e o de plaquetas 130.000/mm³. Se esses níveis não forem atingidos em duas semanas, o tratamento deve ser descontinuado. Os pacientes devem ser acompanhados através de exame físico antes de cada ciclo, inclusive com os exames radiológicos apropriados, sempre que necessário. O tratamento deve ser descontinuado no caso de se evidenciar progressão tumoral.

Uso durante a Gravidez

O folinato de cálcio foi administrado a um grande número de mulheres grávidas e mulheres com potencial de engravidar, sem que se tenha observado qualquer aumento comprovado na frequência de malformações ou outros efeitos nocivos diretos ou indiretos no feto. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Recomenda-se, portanto, que o produto seja administrado a mulheres grávidas apenas quando estritamente necessário.

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Não se sabe se o ácido folínico é excretado no leite materno. Portanto, como regra geral, devem-se tomar cuidados especiais quando do uso do produto por mães que estejam amamentando.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ácido folínico pode aumentar a toxicidade das fluoropirimidinas, como a do 5-fluoruracila (5-FU). Foram relatadas mortes devido à enterocolite grave, diarreia e desidratação em pacientes idosos recebendo fluoruracila e ácido folínico. Em alguns pacientes relatou-se a ocorrência de granulocitopenia e febre concomitantemente. Quando os dois produtos são administrados em conjunto no tratamento paliativo do carcinoma colorretal avançado, a dose de fluoruracila deve ser menor do que aquela usualmente administrada. Embora a toxicidade observada em pacientes tratados com a combinação de ácido folínico seguida da administração de fluoruracila seja quantitativamente semelhante àquela observada em pacientes tratados apenas com 5-FU, a toxicidade gastrointestinal (em especial estomatite e diarreia) é observada com maior frequência e pode ser até mais grave e mais prolongada, em pacientes tratados com a combinação. A terapia combinada ácido folínico/5-FU não deve ser iniciada ou continuada em pacientes que apresentem sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade, até que esses sintomas desapareçam completamente. Pacientes com diarreia devem ser monitorados cuidadosamente, uma vez que pode ocorrer rapidamente deterioração clínica que pode, inclusive, levar à morte. Pacientes idosos e/ou debilitados apresentam riscos maiores de toxicidade gastrointestinal.

No caso de administração intratecal de metotrexato como terapia local concomitantemente com ácido folínico, a presença do metabólito tetraidrofolato, que se difunde rapidamente no líquido cefalorraquidiano, pode reduzir o efeito antineoplásico do metotrexato.

O uso de altas doses de ácido fólico pode antagonizar os efeitos antiepilépticos do fenobarbital, fenitoína e da primidona e aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis.

Incompatibilidades

Pode ocorrer formação de precipitado quando o produto é administrado imediatamente depois ou na mesma infusão de droperidol injetável. Existe incompatibilidade também com foscarnete injetável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar.

Após diluição, TEVAFOLIN® é estável por 24 horas em temperatura ambiente, na concentração 0,06 mg/mL e 1mg/mL, usando os seguintes diluentes: ringer lactato para injeção; dextrose 10% em água para injeção; dextrose 5% em água para injeção ou cloreto de sódio 0,9% para injeção.

O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

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.

Características físicas e organolépticas do produto: TEVAFOLIN® é uma solução amarelada, límpida, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TEVAFOLIN® (folinato de cálcio) pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

O folinato de cálcio não deve ser administrado por via intratecal. No caso de via intravenosa, não se deve administrar mais que 160 mg de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo de cálcio da solução.

Quando for necessária a infusão intravenosa, o folinato de cálcio deve ser diluído em ringer lactato para injeção; dextrose 10% em água para injeção; dextrose 5% em água para injeção ou cloreto de sódio 0,9% para injeção. A solução diluída é estável por 24 horas em temperatura ambiente, na concentração 0,06 mg/mL e 1mg/mL. TEVAFOLIN® também é estável por 24 horas, em temperatura ambiente, quando diluído em dextrose 10% em solução salina, na concentração 1 mg/mL.

Para evitar risco de contaminação microbiana, a infusão deve ser iniciada logo após a preparação.

Soluções reconstituídas para administração parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração desde que o recipiente assim o permita. Não utilize as soluções se elas estiverem turvas ou contiverem partículas em suspensão.

"Resgate" com ácido folínico após terapia com alta dose de metotrexato

Os esquemas posológicos com o ácido folínico variam de acordo com a dose de metotrexato administrada e se a eliminação de metotrexato está prejudicada.

Considerando-se uma dose de metotrexato de 12-15 g/m², administrada por infusão intravenosa em 4 horas, o ácido folínico deve ser utilizado na dose de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) a cada 6 horas, num total de 10 doses. A terapia de resgate geralmente



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

se inicia 24 horas após o início da administração do metotrexato. Os níveis séricos de creatinina e metotrexato devem ser determinados pelo menos uma vez ao dia e ajustada a dose de ácido fólico.

Pacientes que apresentam eliminação diminuída inicial do metotrexato são susceptíveis ao desenvolvimento de insuficiência renal reversível. Esses pacientes também requerem contínua hidratação e alcalinização urinária, bem como monitorização cuidadosa de seu equilíbrio hídrico e eletrolítico até que os níveis de metotrexato caiam abaixo de 0,05 micromolar e a insuficiência renal tenha sido solucionada.

Após a administração de metotrexato, alguns pacientes podem apresentar anormalidades significativas na sua eliminação ou na função renal. Essas anormalidades podem ou não estar associadas com significativa toxicidade clínica. No caso de se observar toxicidade clínica significativa, o uso do ácido fólico como "resgate" deve continuar por um período adicional de 24 horas (total de 14 doses em 84 horas), nos ciclos terapêuticos subsequentes. Caso sejam observados anormalidades laboratoriais ou sinais clínicos de toxicidade, deve-se reavaliar a possibilidade de que o paciente esteja recebendo outros medicamentos que interajam com o metotrexato.

Superdosagem de antagonistas do ácido fólico ou eliminação diminuída do metotrexato

Quando se suspeita de superdosagem de metotrexato, a dose de ácido fólico deve ser igual ou maior que a dose de metotrexato e deve ser administrada dentro de uma hora após a administração do metotrexato. Se houver eliminação diminuída do metotrexato, a terapia com ácido fólico deve ser iniciada dentro de 24 horas após a administração do metotrexato.

No caso de superdosagem com metotrexato, o ácido fólico deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular na dose de 10 mg/m² a cada 6 horas, até que os níveis séricos de metotrexato estejam abaixo de 10⁻⁸ M.

Se, após 24 horas, os níveis de creatinina aumentarem 50% acima da linha de base, ou se os níveis de metotrexato forem maiores que 5 x 10⁻⁸ M, ou ainda, se após 48 horas seu nível for maior que 9 x 10⁻⁷ M, a dose de ácido fólico deve ser aumentada para 100 mg/m² a cada 3 horas por via intravenosa até que os níveis de metotrexato sejam inferiores a 10⁻⁸ M.

Recomenda-se monitorar diariamente os níveis séricos de creatinina e metotrexato, para ajustar a dose do ácido fólico e, adicionalmente, alcalinizar a urina (pH igual ou superior a 7,0) e aumentar sua eliminação (por hidratação). Situações onde esse procedimento é apropriado incluem pacientes com eliminação retardada ou diminuída de metotrexato.

Anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico

A dose máxima recomendada de ácido fólico é de 1,0 mg ao dia.

Carcinoma colorretal avançado

O ácido fólico deve ser administrado na dose de 200 mg/m² em injeção lenta, durante pelo menos 3 minutos, seguido da injeção venosa de fluoruracila na dose de 370 mg/m². O tratamento deve ser repetido diariamente por 5 dias e esses ciclos devem ser repetidos a intervalos de 4 semanas (28 dias) por duas vezes. Repetir a cada 4 a 5 semanas (28 a 35 dias) de intervalo, desde que o paciente tenha se recuperado completamente dos efeitos tóxicos do tratamento anterior. Em tratamentos subsequentes, a dose de fluoruracila deve ser ajustada com base na tolerância do paciente ao tratamento anterior (vide item 5. Advertências e Precauções). As doses de ácido fólico não devem ser ajustadas pela toxicidade. Embora existam outros esquemas terapêuticos eficazes utilizando ácido fólico + fluoruracila no tratamento do carcinoma colorretal avançado, ainda é necessária pesquisa clínica adicional para confirmar a segurança e eficácia desses esquemas alternativos. No tratamento com folinato de cálcio a dose deverá ser ajustada ou a terapêutica prolongada de acordo com as recomendações da tabela abaixo.

Recomendação de dose e administração de ácido fólico:

Situação Clínica	Dados Laboratoriais	Doses de folinato de cálcio / duração do tratamento
Eliminação normal de metotrexato	Nível sérico de metotrexato de aproximadamente 10 µM 24 horas após administração, 1 µM após 48 horas e menos de 0,2 µM após 72 horas.	15 mg, IM ou IV, a cada 6 horas, por 60 horas (10 doses iniciando 24 horas após o início da infusão de metotrexato).
Eliminação diminuída tardia de metotrexato	Nível sérico de metotrexato permanecendo acima de 0,2 µM após 72 horas e mais de 0,05 µM após 96 horas da administração.	15 mg, IM ou IV, a cada 6 horas, até o nível de metotrexato estar menor do que 0,05 µM.
Eliminação precoce diminuída de metotrexato e/ou evidência de doença renal aguda	Nível sérico de metotrexato de 50 µM ou mais após 24 horas ou 5 µM ou mais 48 horas após a administração, ou: um aumento igual ou superior a 100% nos níveis séricos de creatinina 24 horas após a administração de metotrexato (ex.: um aumento de 0,5 mg/dL para um nível de 1,0 mg/dL ou mais).	150 mg, IV, a cada 3 horas, até o nível de metotrexato ser menor do que 1 µM; em seguida 15 mg, IV, a cada 3 horas até o nível do metotrexato ser menor que 0,05 µM



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Instruções de Uso da Ampola

Para instruções de abertura das ampolas plásticas, vide cartucho.

Após a abertura da ampola plástica, conecte diretamente o bico da seringa à extremidade aberta da ampola. Aspire o volume necessário da solução e finalmente conecte a agulha na seringa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

São raras as reações adversas associadas ao ácido folínico, embora tenha sido relatada pirexia após administração parenteral, bem como sensibilização alérgica, incluindo reações anafilactoides e urticária, após administração parenteral ou oral. Relataram-se náuseas e vômitos com o uso de doses muito altas de ácido folínico.

Em terapia combinada com fluoruracila, a toxicidade desse é aumentada pelo ácido folínico. As manifestações mais comuns são estomatite, diarreia e leucopenia, que podem ser dose-limitantes. Em pacientes com diarreia, pode ocorrer uma rápida deterioração clínica que pode levar a óbito.

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

10. SUPERDOSE

O ácido folínico é um intermediário do metabolismo do ácido fólico e pode, por isso, ser considerado como uma substância de ocorrência natural. Altas doses têm sido administradas sem nenhuma reação adversa aparente. O que sugere que a administração deste fármaco é relativamente segura. Sinais de dosagem excessiva, se ocorrerem, devem ser tratados sintomaticamente.

Doses excessivas de ácido folínico podem anular o efeito quimioterápico dos antagonistas do ácido fólico.

Superdose em Pacientes Idosos

Aos pacientes idosos se aplicam todas as recomendações acima descritas.

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

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573.0011.

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozyuka – CRF-SP nº: 16.970

Fabricado por:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Gödöllő - Hungria

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrazil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Documento de referência: Legifol® CS.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	N°. expediente	Assunto	Data do expediente	N°. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0601199/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12.	24/07/2013	0601199/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12.	24/07/2013	ATUALIZAÇÃO GERAL DO TEXTO DE BULA	VP - BU_05 VPS - BU_05	10 mg/mL
18/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2014	DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL)	VP - BU_06 VPS - BU_06	10 mg/mL