

Modelo de Bula ao Profissional RDC 47/09

FAULDLEUCO®

folinato de cálcio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 10 mg de ácido folínico em cada 1 mL. Embalagens contendo 1 frasco-ampola com 5 mL (Fauldleuco 50 mg) ou 1 frasco-ampola com 30 mL (Fauldleuco 300 mg).

USO INJETÁVEL POR VIA INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 54 mg de folinato de cálcio (equivalente a 50 mg de ácido folínico) ou 324 mg de folinato de cálcio (equivalente a 300 mg de ácido folínico).

Veículos: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injeção.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este medicamento é de uso restrito a hospitais e clínicas especializadas para redução da toxicidade e como antídoto após terapia com antagonistas do ácido fólico, tratamento de anemia megaloblástica e tratamento paliativo de carcinoma colorretal avançado devendo ser manipulado apenas por pessoal treinado. As "Informações ao paciente" serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário. Este medicamento somente deve ser utilizado sob expressa recomendação médica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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 accidental de antagonistas do ácido fólico.

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

Fauldleuco® 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

O 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 irinotecano/ fluoruracila/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 fluoruracila/folinato de cálcio.

Outro estudo randomizado, multicêntrico demonstrou que o regime fluoruracila/folinato de cálcio/oxaliplatina (FOLFOX) foi mais efetivo e melhor tolerado quando comparado aos regimes irinotecano/oxaliplatina (IROX) ou irinotecano/ fluoruracila em bolus (IFL), em pacientes com câncer colorretal avançado sem tratamento prévio.

Um 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), 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.

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 - 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 circulante do fármaco. Os níveis séricos máximos são observados 1,5 e

Modelo de Bula ao Profissional RDC 47/09

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 cerebrospinal, embora a distribuição ocorra em todos os tecidos orgânicos. Os folatos são excretados na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao folinato de cálcio ou a qualquer componente de sua formulação.

Fauldleuco® 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

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

A administração simultânea com antagonistas do ácido fólico e **Fauldleuco®** a fim de reduzir ou evitar sua toxicidade clínica não é recomendada, porque o efeito do antagonista do ácido fólico é reduzido ou completamente inibido.

A eficácia de **Fauldleuco®** em antagonizar a toxicidade induzida pela superdosagem accidental do metotrexato diminui à medida que aumenta o período de tempo entre a administração dos dois fármacos. Desta maneira, **Fauldleuco®** deve ser administrado o mais rápido possível após o metotrexato. A dose e a duração do tratamento com **Fauldleuco®** devem ser determinadas por meio da monitoração dos níveis séricos de metotrexato.

Em situações que levem a uma eliminação reduzida do metotrexato, o tratamento com **Fauldleuco®** deve ser prolongado ou suas 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 **Fauldleuco®** usualmente em associação com fluoropirimidina e mais comumente com metástases no Sistema Nervoso Central.

Após terapia com antagonistas do ácido fólico é preferível a administração parenteral de **Fauldleuco®** em vez da administração oral, pela possibilidade do paciente vomitar e não absorver o fármaco.

Fauldleuco® 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 **Fauldleuco®** e fluoruracila (5-FU) devem realizar 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 atinja 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:

- 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, a dose de 5-FU deve ser reduzida 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, a dose de 5-FU deve ser reduzida 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 evidência de 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 medicamento seja administrado a mulheres grávidas apenas quando estritamente necessário. Categoria de risco na gravidez: C. **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 folinato de cálcio é excretado pelo leite materno, portanto, recomenda-se cautela na sua administração a mulheres que estejam amamentando.

Modelo de Bula ao Profissional RDC 47/09

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **fluoruracila (5-FU):** **Fauldleuco®** pode aumentar a toxicidade das fluoropirimidinas, como a do 5-FU. Foram relatadas mortes devidas à enterocolite grave, diarreia e desidratação em pacientes idosos recebendo 5-FU e ácido folínico. Em alguns pacientes foi relatada a ocorrência de granulocitopenia e febre concomitantemente. No tratamento paliativo de carcinoma colorretal avançado, a dose de 5-FU deve ser menor do que a 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 gastrintestinal (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 **Fauldleuco®/5-FU** não deve ser iniciada ou continuada em pacientes com sintomas de toxicidade gastrintestinal de qualquer gravidade, até que esses sintomas desapareçam completamente. Pacientes com diarreia devem ser cuidadosamente monitorados, pois a deterioração clínica pode ser rápida, levando inclusive à morte. Pacientes idosos e/ou debilitados apresentam riscos maiores de toxicidade gastrintestinal.
- **metotrexato:** na administração intratecal de metotrexato como terapia local concomitantemente com **Fauldleuco®**, a presença do metabólito tetraidrofolato, que se difunde rapidamente no líquido cefalorraquidiano, pode reduzir o efeito antineoplásico do metotrexato.
- **fenobarbital, fenitoína e da primidona:** altas doses de **Fauldleuco®** podem antagonizar os efeitos antiepilépticos destes fármacos e aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis.
- **Incompatibilidades (droperidol, foscarnete):** pode ocorrer formação de precipitado quando **Fauldleuco®** for administrado imediatamente depois ou na mesma infusão de droperidol injetável. Existe incompatibilidade também com foscarnete injetável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), protegido da luz. Não congelar.

Estabilidade após diluição: as soluções de **Fauldleuco®** são estáveis em solução de glicose 5% e em solução de cloreto de sódio 0,9% para infusão intravenosa por 24 horas, quando armazenadas sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

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.

Fauldleuco® é uma solução injetável estéril, isotônica e sem conservantes.

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

Fauldleuco® pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Fauldleuco® não deve ser administrado por via intratecal.

No caso de via intravenosa, não deve ser administrada mais que 160 mg de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo de cálcio da solução.

Quando necessária infusão intravenosa, **Fauldleuco®** deve ser diluído em solução de glicose 5% ou em solução de cloreto de sódio 0,9%, ambos em água para injetáveis. As soluções diluídas resultantes de **Fauldleuco®** em glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% são estáveis por 24 horas quando armazenadas entre 2-8°C. 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 Fauldleuco® após terapia com alta dose de metotrexato: os esquemas posológicos com **Fauldleuco®** variam de acordo com a dose de metotrexato administrada e se a eliminação do metotrexato estiver prejudicada.

Quando administrada uma dose de metotrexato de 12-15 g/m², infusão intravenosa em 4 horas, **Fauldleuco®** deve ser administrado na dose de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²) a cada 6 horas, num total de 10 doses. A terapia de resgate geralmente 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 **Fauldleuco®**.

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

Modelo de Bula ao Profissional RDC 47/09

Após a administração de metotrexato, alguns pacientes podem apresentar anormalidades significativas na sua eliminação ou função renal. Essas anormalidades podem ou não estar associadas com significativa toxicidade clínica. Na ocorrência de toxicidade clínica significativa, o uso de **Fauldleuco®** como "resgate" deve continuar por um período adicional de 24 horas (total de 14 doses em 84 horas), nos ciclos terapêuticos subsequentes. Na ocorrência de anormalidades laboratoriais ou sinais clínicos de toxicidade, deve ser reavaliada 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 da suspeita de superdosagem com metotrexato, a dose de **Fauldleuco®** 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 reduzida do metotrexato, a terapia com **Fauldleuco®** deve ser iniciada dentro de 24 horas após a administração do metotrexato.

No caso de superdosagem com metotrexato, **Fauldleuco®** deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular na dose de 10 mg/m^2 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 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$, ou ainda, se após 48 horas seu nível for maior que $9 \times 10^{-7} \text{ M}$, a dose de **Fauldleuco®** deve ser aumentada para 100 mg/m^2 a cada 3 horas por via intravenosa até que os níveis de metotrexato sejam inferiores a 10^{-8} M . É recomendada a monitoração diária dos níveis séricos de creatinina e de metotrexato, para ajustar a dose de **Fauldleuco®** e, adicionalmente deve ser alcalinizada a urina (pH igual ou superior a 7,0) e aumentada sua eliminação (por hidratação). Situações onde esse procedimento for apropriado incluem pacientes com eliminação retardada ou reduzida de metotrexato.

Anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico: a dose máxima recomendada de **Fauldleuco®** é de 1,0 mg ao dia.

Carcinoma colorretal avançado: **Fauldleuco®** deve ser administrado na dose de 200 mg/m^2 em injeção lenta, durante pelo menos 3 (três) minutos, seguido da injeção venosa de fluoruracila na dose de 370 mg/m^2 . O tratamento deve ser repetido diariamente por 5 dias e esses ciclos devem ser repetidos em intervalos de 4 (quatro) semanas (28 dias) por duas vezes. Repetir a cada 4 (quatro) a 5 (cinco) 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 **Fauldleuco®** não devem ser ajustadas pela toxicidade. Embora existam outros esquemas terapêuticos eficazes utilizando **Fauldleuco®** e 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 **Fauldleuco®** a dose deverá ser ajustada ou a terapêutica prolongada de acordo com as recomendações da tabela a seguir.

Recomendação de dose e administração de **Fauldleuco®**:

Situação clínica	Dados laboratoriais	Doses de Fauldleuco® e duração do tratamento
Eliminação normal do metotrexato	Níveis séricos de metotrexato de aproximadamente $10 \mu\text{mol}$ 24h após administração; $1 \mu\text{mol}$ após 48h e $< 0,2 \mu\text{mol}$ após 72h	15 mg IM ou IV a cada 6h durante 60h (dez doses), iniciando-se 24h após o início da infusão de metotrexato
Eliminação tardia diminuída do metotrexato	Níveis séricos de metotrexato $> 0,2 \mu\text{mol}$ após 72h e $> 0,05 \mu\text{mol}$ após 96h de administração	Continuar 15 mg IM ou IV a cada 6h até níveis de metotrexato $< 0,05 \mu\text{mol}$
Eliminação precoce diminuída de metotrexato e/ou evidência de doença renal aguda	Nível sérico de metotrexato de $50 \mu\text{mol}$ ou mais após 24 h ou $5 \mu\text{mol}$ ou mais após 48h após a administração; Ou um aumento $\geq 100\%$ nos níveis séricos de creatinina 24h após a administração de metotrexato (ex: um aumento de $0,5 \text{ mg/dL}$ para um nível de $1,0 \text{ mg/dL}$ ou mais)	150 mg, IV a cada 3h, até o nível de metotrexato $< 1 \mu\text{mol}$; em seguida 15 mg IV a cada 3h até o nível de metotrexato $< 0,05 \mu\text{mol}$.

Modelo de Bula ao Profissional RDC 47/09

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. Foram relatadas náuseas e vômitos quando do uso de doses muito altas de ácido folínico.

Em terapia combinada com fluoruracila, ocorre aumento da toxicidade de 5-FU 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 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.

MS nº: 1.0033.0142

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão publicada pela ANVISA em 12/04/2013.



08000-135044
libbs@libbs.com.br