

Biosmética
uma empresa aché

Prevax

folinato de cálcio 15 mg

Comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 15 mg. Embalagem com 10 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

folinato de cálcio16,2 mg
(equivalente a 15 mg de ácido fólico)

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, amido e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Prevax é indicado na redução da toxicidade ao metotrexato em pacientes que estejam sendo tratados com este fármaco, ou quando a eliminação do metotrexato estiver prejudicada, ou ainda quando estiver frente a uma superdose de metotrexato. Prevax está indicado também como antídoto de outros antagonistas de ácido fólico (trimetoprim, pirimetamina, por exemplo) nos casos de superdosagem.

Cuidados de armazenamento: Prevax comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Não utilizar o medicamento com o prazo de validade vencido.

Prazo de validade: desde que sejam observados os devidos cuidados de armazenamento, Prevax comprimido apresenta prazo de validade de 36 meses.

Gravidez e lactação: informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Este medicamento poderá ser administrado durante a gravidez somente se for absolutamente necessário. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: podem ocorrer reações alérgicas desagradáveis no caso de pacientes hipersensíveis ao ácido fólico. Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes ou durante o tratamento. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.

Contraindicações e precauções: este medicamento está contraindicado nas anemias perniciosas por carência de cianocobalamina (vitamina B₁₂).

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

O folinato de cálcio é uma mistura de diastereoisômeros do ácido tetra-hidrofólico, uma coenzima essencial para a síntese de ácidos nucleicos. O composto biologicamente ativo é o L-isômero, conhecido como ácido fólico ou fator citrovorum.

Devido à sua rápida conversão para outros derivados do ácido tetra-hidrofólico, o folinato de cálcio é um potente antídoto para os efeitos tóxicos que atingem os sistemas hematopoiético e retículo-endotelial causados pelos antagonistas do ácido fólico (metotrexato, pirimetamina e trimetoprim). O folinato de cálcio administrado em tempo apropriado resgata as células da medula óssea e gastrintestinais dos efeitos do metotrexato, mas não tem efeito aparente ou nefrotóxicidade preexistente ao metotrexato. Os antagonistas do ácido fólico inibem a enzima diidrofolato redutase, que reduz os diidrofolatos a tetrahidrofolatos que, por sua vez, são co-fatores de grupos de "um-carbono" na síntese de nucleotídeos purínicos e de timidilato. O folinato de cálcio não requer redução pela enzima diidrofolato redutase para participar de reações que utilizam folatos como fonte de "um-carbono". A administração de folinato de cálcio pode neutralizar os efeitos terapêuticos e tóxicos dos antagonistas do ácido fólico, tais como o metotrexato, que agem inibindo a diidrofolato redutase.

Em alguns tipos de cânceres, postulou-se que o folinato de cálcio entra e resgata as células normais dos efeitos tóxicos dos antagonistas do ácido fólico, preferencialmente às células tumorais, devido a diferença de mecanismo de transporte de membrana; este conceito é a base da terapia de alta dose de metotrexato com resgate de folinato de cálcio.

Ele também demonstrou ser eficaz na correção da anemia megaloblástica e macrocíticas por deficiência de folato.

Farmacocinética

Absorção e distribuição

O folinato de cálcio é rápida e extensivamente convertido a outros derivados do ácido tetra-hidrofólico, incluindo o 5-metil-tetra-hidrofolato, que é a forma principal de transporte e armazenamento do folato no organismo. Após administração oral, o folinato de cálcio é rapidamente absorvido e entra no conjunto dos folatos reduzidos do organismo. O início da ação ocorre dentro de 20 a 30 minutos. O pico médio de concentração sérica de todas as formas reduzidas de folato é de 393 ng/mL (variação entre 160-550). O tempo médio de pico sérico foi de 2,3 horas. O pico médio de concentração sérica de 5-metil-tetra-hidrofolato, o principal metabólito ativo foi de 367 ng/mL em 2,4 horas. O nível sérico de pico do isômero D foi de 51 ng/mL em 1,2 horas. A área sob a curva da concentração pelo tempo (AUC - area under the curve) de todas as formas reduzidas de folato após a administração oral de 25 mg foi de 92% da AUC após a administração intravenosa.

A absorção oral de folinato de cálcio é saturável em doses superiores a 25 mg. A biodisponibilidade aparente do folinato de cálcio é de 97% para 25 mg, de 75% para 50 mg e 37% para 100 mg.

O ácido tetra-hidrofólico e seus derivados são distribuídos por todos os tecidos do organismo. O volume de distribuição do folinato de cálcio é de 3,2 L/Kg. O fígado contém em torno de metade das reservas totais de folatos do organismo. Eles também atravessam a barreira hemato-encefálica em quantidades moderadas. Aproximadamente 35-45% do folinato de cálcio absorvido apresenta-se ligado a proteínas

Metabolismo

O folinato de cálcio é metabolizado pela rota hepática principalmente em 5-metil tetrahidrofolato (ativo). Após administração oral, ele é substancialmente (mais que 90%) e rapidamente (dentro de 30 minutos) metabolizado. Nas composições racêmicas de folinato de cálcio, o isômero L é rápida e extensivamente convertido a metabólitos intermediários ativos do folato (5,10-metil-tetrahidrofolato e 5,10-metileno-tetrahidrofolato) e a N-5-metil-tetrahidrofolato, o principal metabólito ativo, convertido no fígado e na mucosa intestinal. O l-5 metiltetrahidrofolato, por sua vez, pode ser metabolizado por outras vias retrógradas a 5,10-metileno-tetrahidrofolato, que é convertido a 5-metil-tetrahidrofolato por uma redução irreversível catalizada por enzima, usando os cofatores FADH₂ e NADPH. O isômero D não é metabolizado e não possui atividade biológica intrínseca. O folinato de cálcio não necessita da enzima diidrofolato redutase para produzir formas reduzidas de folatos. O folinato de cálcio é convertido em outro metabólito reduzido do folato: o 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase, que age estabilizando a ligação do ácido fluoro-deóxiridílico à timidilato sintase, auxiliando na inibição dessa enzima.

Meia-vida

A meia-vida biológica das formas reduzidas de folatos é de 3,5 horas após a administração oral de 15 mg de folinato de cálcio e de 5,7 horas após a administração oral de 25 mg de folinato de cálcio. A duração da ação é de 3 a 6 horas por quaisquer das vias de administração.

Excreção

O folinato de cálcio é excretado principalmente pela urina (de 80 a 90% da dose administrada) na forma de metabólitos. O isômero inativo d-formiltetrahidrofolato é altamente eliminado inalterado na urina, enquanto o isômero ativo l-formiltetrahidrofolato é submetido tanto a excreção urinária quanto a metabolismo extenso. A meia-vida de eliminação é de 3,8 horas para o metabólito ativo e 9,3 horas para o isômero D (inativo). O clearance da droga é de 3,9 mL/min/Kg. A excreção fecal é de 5 a 8%.

INDICAÇÕES

Prevax está indicado como antídoto aos efeitos provocados pelos antagonistas do ácido fólico, tais como: metotrexato, pirimetamina ou trimetoprim; como resgate após terapia com altas doses de metotrexato no tratamento do osteossarcoma e na prevenção de efeitos adversos graves causados por uma superdose de metotrexato. Para tratar reações severas de doses moderadas de metotrexato usado para esquemas de tratamento de diversas formas de câncer.

CONTRAINDICAÇÕES

Prevax está contraindicado para pacientes com anemia perniciosa e outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de cianocobalamina (vitamina B₁₂). Uma remissão hematológica parcial poderá ocorrer enquanto as manifestações neurológicas continuarem a progredir.

ADVERTÊNCIAS

Durante o tratamento de superdose acidental dos antagonistas do ácido fólico, o Prevax deve ser administrado o mais rápido possível. À medida que o intervalo de tempo entre a administração dos antagonistas do ácido fólico (p.ex. metotrexato) e do resgate de folinato de cálcio aumenta, a eficácia do folinato de cálcio na contenção da toxicidade hematológica diminui.

Pacientes recebendo Prevax como resgate aos efeitos tóxicos do metotrexato, devem estar sob supervisão de um médico experiente em terapias de altas doses de metotrexato. Além disso, Prevax deve ser usado com cuidado na presença de disfunção renal ou efusão peritoneal ou pleural, devido a tais problemas poderem afetar a excreção do metotrexato.

A monitorização da concentração sérica do metotrexato é essencial na determinação da dose ótima e duração do tratamento com Prevax. A excreção retardada de metotrexato pode ser causada por um acúmulo de fluidos no terceiro compartimento (p.ex. ascites, efusão pleural), insuficiência renal ou hidratação inadequada. Sob estas circunstâncias, doses maiores de Prevax ou administração prolongada podem ser indicadas. Doses maiores que as recomendadas para uso via oral devem ser administradas via intravenosa. Se o metotrexato for administrado intratecalmente como terapia local, e Prevax for administrado concomitantemente, a presença de tetra-hidrofolato, que difunde rapidamente para o fluido cérebro-espinal, poderá anular o efeito antineoplásico do metotrexato. A terapia com Prevax mais 5-fluoruracila não deve ser iniciada ou continuada em pacientes que apresentem sintomas de toxicidade gastrintestinal de qualquer intensidade, até que estes sintomas estejam completamente resolvidos.

Prevax não está recomendado para o tratamento de anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas secundárias à perda de vitamina B₁₂, pois, embora ela possa produzir uma remissão hematológica, as manifestações neurológicas continuam a progredir.

Pacientes com diarreia devem ser monitorizados com atenção especial até a mesma ter sido resolvida, pois pode ocorrer uma deterioração clínica rápida, levando à morte do paciente. Pacientes idosos e/ou debilitados mostraram ser suscetíveis à grande toxicidade gastrintestinal severa.

Convulsões e/ou síncope foram raramente reportadas em pacientes com câncer recebendo folinato de cálcio, normalmente em associação com a administração de fluorpirimidina, e, mais comumente naqueles com metástases no SNC ou outros fatores predispostos, mas, entretanto, uma relação causal não foi estabelecida.

Gravidez e lactação

O folinato de cálcio apresenta-se na categoria "C" de risco na gestação pela *Food and Drug Administration (FDA)*. Entende-se, portanto, que não foram realizados estudos adequados em animais e não se possui dados sobre lesão fetal quando o medicamento é administrado em mulheres gestantes ou se afeta sua capacidade reprodutiva. O folinato de cálcio deve ser administrado às mulheres grávidas somente se houver um benefício evidente. O folinato de cálcio tem sido utilizado para o tratamento da anemia megaloblástica da gravidez, embora a sua segurança para uso em geral durante a gestação não possa ser confirmada.

As evidências disponíveis e/ou consenso entre os especialistas são inconclusivos ou insuficientes para determinar o risco infantil quando usado durante a amamentação. Recomenda-se, portanto, pesar os benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever este medicamento durante a amamentação. Não há relatos que descrevem o uso de folinato de cálcio durante a lactação humana nem a medição da quantidade, se houver, do fármaco excretado no leite. Não se sabe, portanto, se o folinato de cálcio é excretado no leite materno humano e do potencial de efeitos adversos no lactente exposto. No entanto, o folinato de cálcio é a forma farmacologicamente ativa de ácido fólico, que é seguro para uso em mulheres lactantes. Até que mais dados estejam disponíveis sobre o uso de folinato de cálcio na gravidez, deve-se acompanhar atentamente qualquer paciente que esteja amamentando ao receber este agente.

Uso pediátrico

Prevax pode aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis pela inibição dos efeitos anticonvulsivantes dos barbituratos, hidantoína e primidona (vide interações medicamentosas). Não há contraindicação do uso de folinato de cálcio em crianças.

Uso em idosos

Existem poucas informações específicas sobre o uso de Prevax em pacientes geriátricos. Contudo, estes pacientes são mais suscetíveis 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 o aumento da duração do tratamento com folinato de cálcio podem ser necessárias, 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 suscetíveis.

folinato de cálcio / fluorouracila: o uso concomitante de folinato de cálcio pode aumentar os efeitos tóxicos da fluorouracila. Um ajuste de dosagem a critério médico pode ser necessário.

folinato de cálcio / metotrexato via intratecal: estudos preliminares em animais e humanos mostraram que pequenas quantidades de folinato de cálcio administrados 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.

TABELA 1. Principais interações medicamentosas com o uso de folinato de cálcio:

Medicamento	Efeito da interação	Gravidade	Início do efeito
capecitabina	Aumento das concentrações de 5-fluorouracil e de sua toxicidade	Moderada	Tardio
fluorouracil	Toxicidade pelo fluorouracil	Moderada	Tardio
fenobarbital	Redução da eficácia do fenobarbital	Moderada	Tardio
fenitoína	Redução da eficácia da fenitoína	Moderada	Não especificado
primidona	Redução da eficácia da primidona	Moderada	Tardio
sulfametoxazol	Redução da eficácia do sulfametoxazol	Menor	Tardio
trimetoprim	Redução da eficácia do trimetoprim	Menor	Tardio

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns do folinato de cálcio se relacionam a aumento da toxicidade quando em combinação com 5-fluorouracil. O surgimento de diarreia e/ou estomatite costuma ser imediato ou precoce, enquanto a mielossupressão é de aparecimento precoce. Reações imediatas de hipersensibilidade como "rash" cutâneo, urticária, prurido e sibilos são raros. Mortes por enterocolite, diarreia e desidratação têm sido relatadas em pacientes idosos e debilitados que receberam folinato de cálcio com fluorouracil. Convulsões e/ou síncope têm sido raramente relatadas em pacientes com câncer que recebem folinato de cálcio, geralmente em associação com a administração de fluoropirimidina, e mais comumente em pacientes com metástases em sistema nervoso central ou outros fatores predisponentes, porém, uma relação causal não foi estabelecida.

PRECAUÇÕES

Generais: após a quimioterapia com antagonistas do ácido fólico, a administração parenteral de folinato de cálcio é recomendável a 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 do fármaco nos rins. Quando o resgate de folinato de cálcio é usado em conjunto com terapia de altas doses de metotrexato, os fármacos devem ser administrados 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 normalmente é 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.ex. 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.

Ela deve ser usada 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 a administração de altas doses do fármaco, 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 5×10^{-8} 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 5×10^{-8} 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 5×10^{-8} M. O pH deve permanecer maior que 7,0 para minimizar o risco de nefropatia causada pela precipitação de metotrexato ou seus metabólitos na urina.

POSOLOGIA

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/m² administradas por infusão intravenosa durante 4 horas. O resgate de folinato de cálcio é feito com doses de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m²), a cada 6 horas (totalizando

10 doses), iniciando-se 24 horas após o início da infusão de metotrexato. O monitoramento das concentrações séricas de metotrexato é essencial para determinar a melhor dose e duração do tratamento com folinato de cálcio. Doses maiores que as recomendadas para uso oral (25 mg) devem ser administradas por via intravenosa. 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. Em pacientes com insuficiência renal, desidratados ou com acúmulo de fluidos extravascular (por exemplo, efusão pleural ou ascite), a excreção de metotrexato pode estar reduzida e doses mais altas (maiores que as recomendadas para uso oral) ou administração mais prolongada de folinato de cálcio são recomendadas e devem ser administradas por via intravenosa.

Quando na administração de Prevax, a hidratação e a alcalinização urinária (pH de 7,0 ou mais) deve ser continuada até que o nível de metotrexato esteja abaixo de 5×10^{-8} M (0,05 micromolar).

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

Situação Clínica	Achados Laboratoriais	Dose e Duração do Tratamento
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.	1 comprimido, 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.	1 comprimido, 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.ex. 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 suscetíveis a desenvolver insuficiência renal reversível. Adicionalmente à terapia apropriada de Prevax, 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 significativas, 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 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.ex. 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 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 10 mg/m² deve ser administrado por via oral a cada 6 horas até que o nível sérico do metotrexato seja inferior a 10^{-8} M. Na presença de toxicidade gastrointestinal, náusea ou vômito, o 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 5×10^{-6} M ou após 48 horas seja maior que 9×10^{-7} M, a dose de folinato de cálcio deve ser aumentada para 100 mg/m² IV, a cada 3 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a 10^{-8} M.

Hidratação (3L/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.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Quantidades excessivas de folinato de cálcio podem anular o efeito quimioterápico 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 se relatou reações adversas em adultos após a 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 prazo de validade:
vide cartucho.

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



PH 1822 - BU 05 - SAP 4100403(D) 03/12