

FAULDLEUCO[®]
(folinato de cálcio)

Libbs Farmacêutica Ltda.

solução injetável
50mg/5mL
300mg/30mL

FAULDLEUCO®

folinato de cálcio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

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).

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

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

Fauldleuco® 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.

Fauldleuco® 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. 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. 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 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 cefalorraquiano, 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.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fauldleuco® 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.

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

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

No caso de situações que levem a uma eliminação reduzida do metotrexato, o tratamento com Fauldleuco® deve ser prolongado ou as doses aumentadas. O ácido folínico aumenta a toxicidade do 5-fluoruracila (ver 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.

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 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 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 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ácido folínico pode aumentar a toxicidade das fluoropirimidinas, como a do 5-fluoruracila (5-FU). Foram relatadas mortes devido a 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 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 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 fólico/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 da administração intratecal de metotrexato como terapia local concomitantemente com ácido fólico, 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 Fauldleuco® é 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.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua 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.

Fauldleuco® é uma solução límpida, de cor palha a levemente amarelada, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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.

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 glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%, ambos em água para injetáveis. As soluções resultantes diluídas de folinato de cálcio 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 ácido fólico após terapia com alta dose de metotrexato: Os esquemas posológicos com ácido fólico variam de acordo com a dose de metotrexato administrada e se a eliminação do metotrexato está prejudicada.

Considerando-se uma dose de metotrexato de 12-15 g/m², administrada por infusão intravenosa em 4 horas, o ácido fólico 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 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 monitoração 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 função renal. Essas anormalidades podem ou não estar associadas com significativa toxicidade clínica. No caso de se observar toxicidade clínica significativa, o uso de 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 observadas 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 da 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 5×10^{-8} M, ou ainda, se após 48 horas seu nível for maior que 9×10^{-7} M, a dose de ácido folínico 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 de metotrexato, para ajustar a dose do ácido folínico 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 folínico é de 1,0 mg ao dia.

Carcinoma colorretal avançado: O ácido folínico deve ser administrado na dose de 200 mg/m² em injeção lenta, durante pelo menos três minutos, seguido da injeção venosa de fluoruracila na dose de 370 mg/m². O tratamento deve ser repetido diariamente por cinco dias e esses ciclos devem ser repetidos em intervalos de quatro semanas (28 dias) por duas vezes. Repetir a cada quatro a 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 (ver item “5. Advertências e Precauções”). As doses de ácido folínico não devem ser ajustadas pela toxicidade. Embora existam outros esquemas terapêuticos eficazes utilizando ácido folínico + 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.

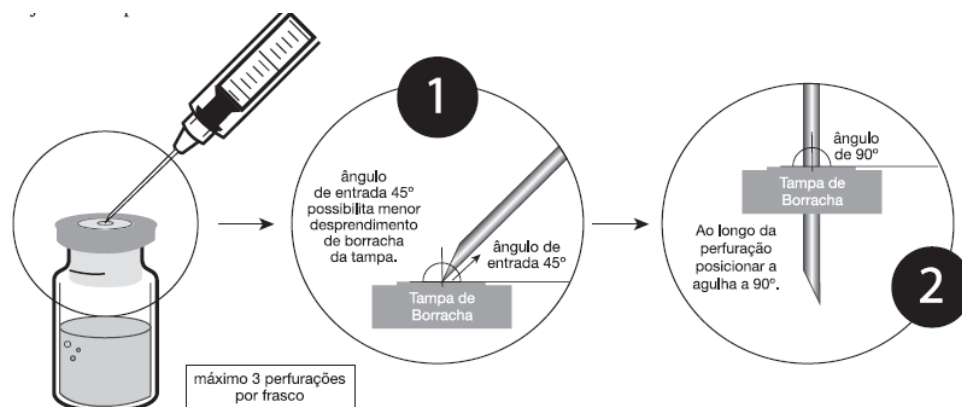
Recomendação de dose e administração de ácido folínico:

Situação clínica	Dados laboratoriais	Doses de folinato de cálcio/duração do tratamento
Eliminação normal do 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 (dez 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 após 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 (exemplo: 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 de metotrexato ser menor que 0,05 µM.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
3. Perfurar a tampa de borracha de Fauldleuco® dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (**figura abaixo**);
4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
5. É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
6. A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

São raras as reações adversas associadas ao ácido fólico, embora tenha sido relatada piroxia 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 fólico.

Em terapia combinada com fluoruracila, a toxicidade desse é aumentada pelo ácido fólico. 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O ácido fólico 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 fólico 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: 1.0033.0142

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 das Artes– SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/04/2021.



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/04/2021	Gerado no protocolo	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	9. Reações Adversas - Dizeres legais	VP/VPS	50mg/5mL e 300mg/30mL solução injetável
01/03/2018	0157845186	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- 8. Posologia e Modo de usar; - Dizeres legais	VPS	50mg/5mL e 300mg/30mL solução injetável
15/12/2015	1087997158	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	-Identificação do medicamento	VP/VPS	50mg/5mL e 300mg/30mL solução injetável
11/07/2013	0562095133	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	50mg/5mL e 300mg/30mL solução injetável