

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1 - DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Lederfoline<sup>®</sup> 15 mg comprimidos

### **2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 15 mg de folinato de cálcio.

Excipientes, ver 6.1.

### **3 - FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos.

Os comprimidos são ranhurados numa das faces, mas a ranhura não se destina a quebra para dosagem.

### **4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 - Indicações terapêuticas**

Lederfoline 15 mg comprimidos está indicado nas seguintes situações:

- Protecção da toxicidade provocada por doses elevadas de metotrexato (“rescue”);
- Diminuição da toxicidade e anulação dos efeitos da eliminação prolongada do metotrexato;
- Diminuição da toxicidade causada por uma sobredosagem acidental com antagonistas do ácido fólico.

#### **4.2 - Posologia e modo de administração**

Adultos e crianças – As posologias são variáveis de acordo com a dose de metotrexato administrada. De um modo geral, são administradas doses até 120 mg, em doses divididas no período de 12 a 24 horas por meio de injeção intramuscular, injeção intravenosa em bólus ou infusão intravenosa, seguidas por 12-15 mg por via intramuscular ou 15 mg por via oral de 6 em 6 horas nas 48 horas seguintes.

A terapêutica de “rescue” inicia-se geralmente 8 a 24 horas após o início da infusão de metotrexato.

Quando se administram doses mais baixas de metotrexato (inferiores a 100 mg), 15 mg de folinato de cálcio por via oral de 6 em 6 horas e durante 48-72 horas podem ser suficientes.

Quando existe suspeita de sobredosagem, a dose de folinato de cálcio deve ser igual ou superior à dose de metotrexato e deve ser administrada na primeira hora.

Para além da administração de folinato de cálcio, é importante tomar medidas para assegurar a rápida excreção de metotrexato. Estas medidas incluem:

- a) Alcalinização da urina de modo que esta fique com um pH superior a 7,0 antes da infusão de metotrexato (para aumentar a sua solubilidade e dos seus metabolitos);

- b) Manutenção de um débito urinário de 1800-2000 ml/m<sup>2</sup>/24 horas, através do aumento da ingestão oral ou da administração intravenosa de líquidos no 2º, 3º e 4º dias após a terapêutica com metotrexato;
- c) A concentração urinária de metotrexato e a ureia e creatinina séricas devem ser monitorizadas no 2º, 3º e 4º dias.

Estas medidas devem ser mantidas até que os níveis plasmáticos de metotrexato sejam inferiores a 10<sup>-7</sup> molar.

#### **4.3 - Contra-indicações**

Lederfoline não deve ser utilizado no tratamento de anemia perniciosa, nem de outras anemias megaloblásticas causadas por carência de vitamina B<sub>12</sub>. A sua utilização poderia originar uma remissão hematológica, mantendo-se no entanto a evolução das manifestações neurológicas.

#### **4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Advertências

Lederfoline deve ser administrado logo que possível no tratamento da sobredosagem acidental com antagonistas do ácido fólico. A eficácia da reversão da toxicidade pelo folinato de cálcio diminui conforme aumenta o intervalo entre a administração do antagonista do cálcio (por exemplo, o metotrexato) e a realização do “rescue” com Lederfoline.

Para a determinação da dose e tempo de tratamento adequados com Lederfoline, deverá ser feita a monitorização da concentração sérica de metotrexato.

A eliminação prolongada de metotrexato pode originar um terceiro espaço de retenção de flúidos (i.e., ascites, efusão pleural), insuficiência renal ou hidratação inadequada. Nestas circunstâncias, podem estar indicadas doses mais elevadas ou uma administração prolongada de Lederfoline. Sempre que seja necessário administrar doses mais elevadas que as recomendadas para administração por via oral, o folinato de cálcio deverá ser administrado por via intravenosa.

O folinato de cálcio pode aumentar a toxicidade do 5-fluorouracilo. Foram referidas mortes provocadas por enterocolites graves, diarreias graves e desidratação grave em doentes idosos sujeitos a tratamentos semanais com folinato de cálcio e 5-fluorouracilo. Alguns destes doentes apresentaram ainda granulocitopenia e febre.

##### Precauções

Sempre que exista a possibilidade de o doente não absorver o folinato de cálcio ou ter vômitos, deverá efectuar-se a administração parentérica em substituição da administração oral.

O folinato de cálcio não deve ser administrado em simultâneo com um antagonista do cálcio anti-neoplásico, nomeadamente o metotrexato, para modificar ou anular a sua toxicidade clínica. Esta administração concomitante poderia anular o efeito terapêutico do antagonista de cálcio. No entanto, a administração simultânea de folinato de cálcio e outros antagonistas do cálcio, como o trimetoprim e a pirimetamina, não inibe a actividade anti-bacteriana destes.

O folinato de cálcio não tem efeito sobre a nefrotoxicidade resultante da precipitação no rim do metotrexato e/ou do seu metabolito.

#### **4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

O ácido fólico em doses elevadas pode anular o efeito anti-epiléptico do fenobarbital, fenitoína e primidona e pode aumentar a frequência de convulsões em crianças susceptíveis.

Estudos preliminares em animais e humanos demonstraram que pequenas quantidades de folinato de cálcio, administradas por via sistémica, entram inicialmente no líquido cérebro-espinhal como 5-metiltetrahidrofolato e, nos humanos, permanecem em níveis 1 a 3 vezes mais baixos que as concentrações habituais de metotrexato, após administração intratecal. No entanto, doses elevadas de Lederfoline podem reduzir a eficácia do metotrexato administrado por via intratecal.

O folinato de cálcio pode potenciar a toxicidade do 5-fluorouracilo (ver 4.4- *Advertências e precauções especiais de utilização*).

#### **4.6 - Gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com Lederfoline. Nos humanos, não é conhecido se o Lederfoline causa lesão fetal quando administrado em grávidas ou se afecta a capacidade reprodutiva. Assim sendo, Lederfoline deve ser administrado em mulheres grávidas apenas quando estritamente necessário.

Não é conhecido se o folinato de cálcio é excretado no leite materno. Atendendo a que muitos fármacos são excretados no leite materno, a administração de Lederfoline deve ser feita com precaução durante a fase de aleitamento.

#### **4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não há conhecimento que o Lederfoline afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 - Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis com Lederfoline são pouco frequentes. Foram, no entanto, referidos casos de sensibilização alérgica, incluindo reacções anafilactóides/anafiláticas (incluindo choque) e urticária após a administração oral e parentérica de Lederfoline.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 - Sobredosagem**

Quantidades excessivas de Lederfoline podem anular o efeito quimioterapêutico dos antagonistas do ácido fólico.

## **5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 - Propriedades farmacodinâmicas**

*Grupo farmacoterapêutico:* XVIII – Medicamentos usados no tratamento de intoxicações  
*Código ATC:* V03A F03

O folinato de cálcio é uma mistura de di-estereoisómeros do derivado 5-formil do ácido tetrahidrofólico. O componente biologicamente activo da mistura é o (-)-L-isómero, conhecido como factor Citrovorum ou ácido (-)-folínico.

O ácido tetra-hidrofólico, forma reduzida do ácido fólico, é um co-enzima transportador de unidades com um átomo de carbono (ou radicais monocarbonados) que se comporta como um substracto e intervém num grande número de processos: biossíntese dos ribonucleótidos púricos, formação dos desoxiribonucleótidos timidílicos e interconversão glicina-serina, entre outros.

Contrariamente ao ácido fólico, o folinato de cálcio não necessita de sofrer redução por acção do enzima dihidrofolato redutase, para participar nas várias reacções que utilizam os folatos como fonte de radicais monocarbonados. Por essa razão, não é afectado pela inibição deste enzima provocada pelos antagonistas do cálcio (inibidores da dihidrofolato redutase), o que permite a ocorrência da síntese da purina e pirimidina, e consequentemente, a síntese do DNA, RNA e das proteínas.

A administração de folinato de cálcio pode proteger as células normais (i.e., fazer o “rescue”) dos efeitos terapêuticos e tóxicos provocados pelos antagonistas do ácido fólico, nomeadamente o metotrexato, por competição para o mesmo processo de transporte para as células.

A administração de Lederfoline protege as células gastrintestinais e da medula óssea dos efeitos do metotrexato, mas aparentemente não tem efeito na nefrotoxicidade pré-existente causada pelo metotrexato.

### **5.2 - Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

O folinato de cálcio é rapidamente absorvido após administração oral, entrando na “pool” corporal de folatos reduzidos.

#### Distribuição

O folinato de cálcio atravessa a barreira hemato-encefálica em quantidades moderadas, concentrando-se principalmente no fígado.

#### Metabolismo

O metabolismo ocorre nas mucosas hepáticas e intestinais, principalmente por transformação em 5-metiltetrahidrofolato (composto activo).

Após a administração oral, o folinato de cálcio é substancial (mais de 90%) e rapidamente (em 30 minutos) metabolizado. O metabolismo após administração parentérica é mais lento e ocorre em menor extensão (cerca de 50% após administração intravenosa e 72% após administração intramuscular).

A absorção do folinato de cálcio, administrado por via oral, é saturável a doses superiores a 25 mg. A biodisponibilidade aparente do folinato de cálcio foi 97% com 25 mg, 75% com 50 mg e 37% com 100 mg.

*Tempo para se obter a concentração sérica máxima do folato reduzido:*

Via oral:  $1,72 \pm 0,8$  h

Via intramuscular:  $0,71 \pm 0,09$  h

*Concentração sérica máxima de folato reduzido:*

Após a administração de uma dose de 15 mg de folinato de cálcio:

Oral –  $286 \pm 18$  ng/ml (cerca de 1 micromolar ou  $1 \times 10^{-6}$  M)

Intramuscular –  $241 \pm 17$  ng/ml (cerca de 1 micromolar ou  $1 \times 10^{-6}$  M)

*Semi-vida:*

O tempo de semi-vida do folato reduzido após administração intramuscular é de 3,5 horas.

*Início da acção:*

Via oral – 20 a 30 minutos.

Via intramuscular – 10 a 20 minutos.

Via intravenosa – Inferior a 5 minutos.

*Duração da acção:*

Todas as vias – 3 a 6 h.

Excreção:

Renal – 80 a 90 %

Fecal – 5 a 8 %

### **5.3 - Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com Lederfoline.

Até ao momento, não foram efectuados estudos a longo prazo de carcinogenicidade, mutagenicidade e genotoxicidade com Lederfoline.

## **6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 - Lista dos excipientes**

Lactose, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

### **6.2 - Incompatibilidades**

Não existem.

### **6.3 - Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 - Precauções especiais de conservação**

Conservar à temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C).

### **6.5 - Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/folha de alumínio ou blister de PVC/PVDC/folha de alumínio.

**6.6 - Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

**7 - NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Teofarma, S.r.l.  
Via F.lli Cervi, n° 8  
I-27010 Valle Salimbene  
Pavia - Itália

**8 - NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lederfoline <sup>®</sup> 15 mg - embalagem de 10 comprimidos:	Registo n° 8633107
Lederfoline <sup>®</sup> 15 mg - embalagem de 20 comprimidos:	Registo n° 8633115
Lederfoline <sup>®</sup> 15 mg - embalagem de 30 comprimidos:	Registo n° 8633123

**9 - DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lederfoline <sup>®</sup> 15 mg, emb. de 10 e 20 comprimidos:	29 de Janeiro de 1986
Lederfoline <sup>®</sup> 15 mg, emb. de 30 comprimidos:	30 de Janeiro de 1991

**10 - DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

Março de 2002