

APROVADO EM
12-02-2024
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Folinato de Cálcio Hikma, 10 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 10 mg de ácido folínico fornecido como folinato de cálcio.

Cada 5, 10, 30 e 50 ml de solução contém 50, 100, 300 e 500 mg de ácido folínico, respetivamente (fornecido como folinato de cálcio).

Excipientes com efeito conhecido: Cada frasco contém <1 mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida, amarelada.

pH: 7,5 – 8,5

Osmolalidade: 135 – 165 mOsmol/Kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O folinato de cálcio é indicado:

- para diminuir a toxicidade e neutralizar a ação dos antagonistas do ácido fólico tais como o metotrexato em terapêutica citotóxica e em sobredosagem em adultos e crianças. Na terapêutica citotóxica, este procedimento é geralmente conhecido como "Resgate do Folinato de Cálcio";
- em associação com o 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Resgate com folinato de cálcio na terapêutica com metotrexato:

Dado que a dosagem de resgate com folinato de cálcio depende grandemente da posologia e do modo de administração de doses elevadas ou intermédias de metotrexato, o protocolo de administração do metotrexato irá definir o esquema posológico do resgate com folinato de cálcio. Deste modo, aconselha-se consultar o protocolo aplicado de doses intermédias ou elevadas de metotrexato para a posologia e modo de administração do folinato de cálcio.

As seguintes normas orientadoras podem servir como exemplo de regimes posológicos utilizados em adultos, idosos e crianças:

O resgate com folinato de cálcio tem de ser realizado através de administração parentérica em doentes com síndromes de mal-absorção ou outras perturbações gastrointestinais em que a absorção não está assegurada. As dosagens acima de 25-50 mg devem ser administradas parentericamente devido à saturação da absorção entérica do folinato de cálcio.

O resgate com o folinato de cálcio é necessário quando o metotrexato é administrado em doses superiores a 500 mg/m² de superfície corporal e deve ser considerado com doses de 100 mg – 500 mg/m² de superfície corporal.

A dosagem e a duração do tratamento com folinato de cálcio dependem primariamente do tipo de tratamento e da dosagem da terapêutica com metotrexato ou da ocorrência de sintomas de toxicidade, e da capacidade individual de excreção do metotrexato. Como norma, a primeira dose de folinato de cálcio é de 15 mg (6-12 mg/m²) a ser administrada em 12-24 horas (24 horas o mais tardar) após o início da perfusão com metotrexato. A mesma dose é administrada de 6 em 6 horas ao longo de um período de 72 horas. Após várias administrações por via parentérica, o tratamento pode ser mudado para a forma oral.

Para além da administração de folinato de cálcio, as medidas para garantir a excreção imediata de metotrexato (manutenção de um débito urinário elevado e alcalinização da urina) são partes integrantes do tratamento do resgate com folinato de cálcio. A função renal deve ser monitorizada através da medição diária da creatinina sérica.

Quarenta e oito horas após o início da perfusão com metotrexato, o nível residual de metotrexato deve ser medido. Se o nível residual de metotrexato for > 0,5 µmol/l, a dosagem de folinato de cálcio deve ser adaptada, de acordo com a seguinte tabela:

Nível sérico residual 48 horas após o início da administração de metotrexato:	Dose adicional de folinato de cálcio a ser administrada a cada 6 horas durante 48 horas ou até que os níveis séricos de metotrexato sejam inferiores a 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

Em associação com 5-fluorouracilo na terapêutica citotóxica:

São usados diferentes regimes e diferentes posologias, sem que alguma das posologias tenha provado ser a posologia ótima.

Os seguintes regimes têm sido usados em adultos e idosos no tratamento do cancro colorrectal avançado ou metastizado e são apresentados como exemplos. Não existem dados relativos ao uso destas associações em crianças:

Regime bimensal: Folinato de cálcio 200 mg/m² por perfusão intravenosa durante duas horas, seguido de bólus de 400 mg/m² de 5-FU e perfusão intravenosa de 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 dias consecutivos, a cada 2 semanas nos dias 1 e 2.

Regime semanal: Folinato de cálcio 20 mg/m² injeção em bólus intravenoso ou 200 mg/m² a 500 mg/m² em perfusão intravenosa durante um período de 2 horas mais 500 mg/m² de 5- fluorouracilo em bólus intravenoso no meio ou no fim da perfusão com folinato de cálcio.

Regime mensal: Folinato de cálcio 20 mg/m² em bólus intravenoso ou 200 mg/m² a 500 mg/m² por perfusão intravenosa durante um período de 2 horas seguido imediatamente por 425 mg/m² ou 370 mg/m² de 5-fluorouracilo administrado em injeção de bólus intravenoso durante cinco dias consecutivos.

Para a terapêutica de associação com 5-fluorouracilo, pode ser necessária a modificação da dosagem de 5-fluorouracilo e do intervalo livre de tratamento dependendo do estado do doente, da resposta clínica e da toxicidade limitante de dose, conforme é referido na informação do 5-fluorouracilo. A redução de dose do folinato de cálcio não é necessária.

O número de repetições dos ciclos terapêuticos fica ao critério do médico.

Antídoto para os antagonistas do ácido fólico: trimetrexato, trimetoprim e pirimetamina:

Toxicidade do trimetrexato:

Prevenção: o folinato de cálcio deve ser administrado todos os dias durante o tratamento com o trimetrexato e durante 72 horas após a última dose de trimetrexato. O folinato de cálcio pode ser administrado por via intravenosa, a uma dose de 20 mg/m² durante 5-10 minutos de 6 em 6 horas, para uma dose total diária de 80 mg/m², ou por via oral, com quatro doses de 20 mg/m² administradas a intervalos de tempo iguais. As doses diárias de folinato de cálcio devem ser ajustadas em função da toxicidade hematológica do trimetrexato.

Sobredosagem (que pode ocorrer com doses de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sem administração concomitante de folinato de cálcio): depois de parar com o trimetrexato, administrar folinato de cálcio 40 mg/m² IV de 6 em 6 horas durante 3 dias.

Toxicidade do trimetoprim:

Depois de parar com o trimetoprim, administrar 3-10 mg/dia de folinato de cálcio até ao restabelecimento de uma contagem sanguínea normal.

Toxicidade da pirimetamina:

Em casos de doses elevadas de pirimetamina ou tratamento prolongado com doses baixas, deve administrar-se simultaneamente 5-50 mg/dia de folinato de cálcio, com base nos resultados da contagem sanguínea periférica.

Modo de administração

O folinato de cálcio só pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa e não pode ser administrado por via intratecal.

Quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, no seguimento de uma sobredosagem intratecal de metotrexato, foi notificada morte.

Em caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo em cálcio da solução.

Para perfusão intravenosa, o folinato de cálcio pode ser diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de glucose a 5% antes da utilização. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secções 6.3 e 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Anemia perniciosa ou outras anemias devidas a deficiência de vitamina B12.

No que se refere ao uso de folinato de cálcio com metotrexato ou 5-fluorouracilo durante a gravidez e o aleitamento, ver a secção 4.6 "Fertilidade, gravidez e aleitamento" e o resumo das características dos medicamentos contendo metotrexato e 5-fluorouracilo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O folinato de cálcio só pode ser administrado por via intramuscular ou intravenosa e não pode ser administrado por via intratecal. Quando o ácido folínico foi administrado por via intratecal, no seguimento de uma sobredosagem intratecal de metotrexato, foi notificada morte.

Geral

O folinato de cálcio só deve ser usado com o metotrexato ou 5-fluorouracilo apenas sob a supervisão direta de um médico com experiência no uso de agentes quimioterapêuticos do cancro.

Em caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg (16 ml) de folinato de cálcio por minuto, devido ao conteúdo em cálcio da solução.

O tratamento com folinato de cálcio pode mascarar uma anemia perniciosa ou outras anemias resultantes da deficiência de vitamina B12.

Muitos medicamentos citotóxicos - inibidores diretos ou indiretos da síntese do ADN – provocam macrocitose (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Esta macrocitose não deve ser tratada com ácido folínico.

Nos doentes epiléticos tratados com fenobarbital, fenitoína, primidona e succinamidas, há um risco de aumento da frequência das convulsões devido à diminuição da concentração plasmática dos medicamentos antiepiléticos.

Recomenda-se a monitorização clínica e possível monitorização das concentrações plasmáticas dos antiepiléticos e, se necessário, uma adaptação de dose do medicamento antiepilético durante a administração de folinato de cálcio ou após a sua interrupção (ver também a secção 4.5).

Folinato de cálcio/5-fluorouracilo

O folinato de cálcio pode aumentar o risco de toxicidade de 5-fluorouracilo, particularmente nos idosos ou doentes debilitados. As manifestações mais frequentes

são leucopenia, mucosite, estomatite e/ou diarreia, que podem ser limitantes da dose. Quando o folinato de cálcio e o 5-fluorouracilo são usados em conjunto, a dosagem de 5-fluorouracilo em caso de toxicidade tem de ser mais reduzida do que quando o 5-fluorouracilo é utilizado em monoterapia.

O tratamento de associação com 5-fluorouracilo e folinato de cálcio não deve ser iniciado nem mantido em doentes com sintomas de toxicidade gastrointestinal, independentemente da sua gravidade, até que todos os sintomas tenham desaparecido por completo.

Como a diarreia pode ser um sinal de toxicidade gastrointestinal, os doentes que apresentem diarreia devem ser cuidadosamente monitorizados até que os sintomas tenham desaparecido por completo, pois pode ocorrer uma rápida deterioração clínica, que pode conduzir à morte. Se ocorrer diarreia e/ou estomatite, é aconselhável reduzir a dose de 5-FU até que os sintomas desapareçam por completo.

Os idosos e os doentes em mau-estado geral devido à sua doença estão particularmente predispostos a estas toxicidades. Assim sendo, devem tomar-se cuidados especiais no tratamento destes doentes.

Nos doentes idosos e em doentes que tenham sido submetidos a radioterapia preliminar, recomenda-se começar com uma dosagem reduzida de 5-fluorouracilo.

O folinato de cálcio não deve ser misturado com o 5-fluorouracilo na mesma injeção ou perfusão intravenosa.

Os níveis de cálcio devem ser monitorizados em doentes a receber terapêutica de associação de 5-fluorouracilo/folinato de cálcio e deve ser administrado um suplemento de cálcio, se os níveis de cálcio estiverem baixos.

Folinato de cálcio/metotrexato

Para pormenores específicos sobre a redução da toxicidade do metotrexato, consultar o RCM do metotrexato.

O folinato de cálcio não tem efeito sobre as toxicidades não-hematológicas de metotrexato tais como a nefrotoxicidade resultante da precipitação renal do metotrexato e/ou dos seus metabolitos. Os doentes que têm atraso na eliminação precoce de metotrexato estão predispostos a desenvolverem insuficiência renal reversível e outras toxicidades associadas ao metotrexato (consultar o RCM de metotrexato). A presença de insuficiência renal pré-existente ou de insuficiência renal induzida pelo metotrexato está potencialmente associada ao atraso na excreção de metotrexato e poderá aumentar a necessidade de doses mais elevadas de folinato de cálcio ou do seu uso mais prolongado.

Doses excessivas de folinato de cálcio devem ser evitadas porque elas podem diminuir a actividade antitumoral de metotrexato, especialmente nos tumores do Sistema Nervoso Central onde se acumula folinato de cálcio após ciclos de administração repetidos.

A resistência ao tratamento com metotrexato devido a um menor transporte de membrana implica também uma resistência ao tratamento de resgate do ácido

folínico uma vez que ambos os medicamentos partilham o mesmo sistema de transporte.

Uma sobredosagem accidental com um antagonista de folatos, tal como o metotrexato, deve ser tratada como uma emergência médica. Se o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o resgate com folinato de cálcio aumentar, a eficácia do folinato de cálcio em neutralizar a toxicidade diminui.

Quando se observam anomalias laboratoriais ou toxicidades clínicas, deve sempre considerar-se a possibilidade de o doente estar a tomar outros medicamentos que interajam com o metotrexato (por ex. medicamentos que possam interferir com a eliminação do metotrexato ou com a sua ligação à albumina sérica).

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Quando o folinato de cálcio é administrado em conjunto com um antagonista do ácido fólico (por exemplo cotrimoxazol, pirimetamina) a eficácia do antagonista do ácido fólico pode ser reduzida ou completamente neutralizada.

O folinato de cálcio poderá diminuir o efeito das substâncias antiepiléticas: fenobarbital, primidona, fenitoína e succinimidas, e poderá aumentar a frequência de convulsões (poderá observar-se uma diminuição dos níveis plasmáticos dos medicamentos anticonvulsivantes indutores enzimáticos porque o metabolismo hepático está aumentado em virtude de os folatos serem um dos cofatores) (ver também as secções 4.4 e 4.8).

Demonstrou-se que a administração concomitante de folinato de cálcio com 5-fluorouracilo aumenta a eficácia e a toxicidade de 5-fluorouracilo (ver as secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos clínicos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Não foram realizados estudos formais de toxicidade reprodutiva em animais com folinato de cálcio.

Não há indicação de que o ácido fólico induza efeitos prejudiciais no feto se for administrado durante a gravidez.

Durante a gravidez, o metotrexato só deve ser administrado sob indicação restrita, sendo que os benefícios do fármaco para a mãe devem ser avaliados face aos possíveis perigos para o feto. Caso se realize um tratamento com metotrexato ou outro antagonista dos folatos apesar da gravidez ou do aleitamento, não existem limitações na utilização do folinato de cálcio para diminuir a toxicidade ou neutralizar os efeitos.

O uso de 5-fluorouracilo é geralmente contraindicado durante a gravidez e é contraindicado durante o aleitamento; isto aplica-se também à utilização em associação de folinato de cálcio com 5-fluorouracilo.

Consultar também o resumo das características dos medicamentos contendo metotrexato, outros antagonistas dos folatos e 5-fluorouracilo.

Amamentação

Desconhece-se se o folinato de cálcio é excretado no leite humano. O folinato de cálcio pode ser usado durante o aleitamento se for considerado necessário de acordo com as indicações terapêuticas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há evidências de que o folinato de cálcio tenha efeitos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A lista é apresentada por classe de sistema de órgãos, terminologia MedDRA, e frequência de ocorrência, usando as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Pouco frequentes ($< 1/1000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10000$)	Frequência desconhecida (os efeitos indesejáveis foram reportados mas a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário			Reações alérgicas, incluindo reações anafilatóides/ anafiláticas e urticária	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia, agitação e depressão após doses elevadas		
Doenças do sistema nervoso		Aumento na frequência dos ataques nos epilépticos (ver também secção 4.5 Interações)		
Doenças		Perturbações		

gastrointestinais		gastrointestinais após doses elevadas.		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET) *
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Tem sido observada febre após a administração de folinato de cálcio na forma farmacêutica solução injetável			

* Foram notificados casos de SSJ e NET, alguns fatais, em doentes a receber folinato de cálcio em associação com outros agentes conhecidos por estarem associados a estas perturbações. O papel contributivo de folinato de cálcio para estes acontecimentos de SSJ e NET não pode ser excluído.

Terapêutica de associação com 5-fluorouracilo:

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime utilizado de 5-fluorouracilo devido ao aumento de toxicidade induzido pelo 5-fluorouracilo:

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $\square 1/10$)	Frequência desconhecida (os efeitos indesejáveis foram reportados mas a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Falência da medula óssea incluindo casos fatais		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hiperamoniemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritrodisestesia palmar-plantar	
Perturbações gerais e alterações no	Mucosites, incluindo		

local de administração	estomatite e queilite. Ocorreram casos fatais como resultado de. mucosites		
------------------------	--	--	--

Ocorreram casos fatais como resultado de toxicidade gastrointestinal (predominantemente mucosite e diarreia) e mielosupressão. Em doentes com diarreia, pode ocorrer uma rápida deterioração clínica que pode levar à morte.

Regime mensal:

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos e diarreia

Sem aumento de outras toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo (por exemplo: neurotoxicidade).

Regime semanal:

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Doenças gastrointestinais	Diarreia com elevados graus de toxicidade, e desidratação, Resultando em internamento hospitalar para tratamento e mesmo morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações 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 reações 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 73 73
 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

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer antídoto específico para a sobredosagem com folinato de cálcio. Em caso de ocorrência de sobredosagem recomenda-se tratamento de suporte.

Não foram notificadas sequelas em doentes que receberam doses de folinato de cálcio significativamente mais elevadas do que a dosagem recomendada. No entanto,

quantidades excessivas de folinato de cálcio podem tornar nulo o efeito quimioterapêutico dos antagonistas do ácido fólico.

Em caso de sobredosagem com a associação de 5-fluorouracilo e folinato de cálcio, devem seguir-se as instruções relativas à sobredosagem com 5-FU.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 17 - Medicamentos usados no tratamento de intoxicações, código ATC: V03AF03

O folinato de cálcio é o sal de cálcio do ácido 5-formil tetrahidrofólico. É um metabolito ativo do ácido folínico e uma coenzima essencial para a síntese do ácido nucleico na terapêutica citotóxica.

O folinato de cálcio é frequentemente usado para diminuir a toxicidade e contrabalançar a ação dos antagonistas do folato, tal como o metotrexato. O folinato de cálcio e os antagonistas do folato partilham os mesmos recetores de transporte da membrana celular e competem pelo transporte para o interior da célula, estimulando o fluxo para o exterior dos antagonistas do folato. O folinato de cálcio também protege as células dos efeitos dos antagonistas do folato pela repleção dos folatos. O folinato de cálcio é uma fonte pré-reduzida de folatos H4; pode, por isso, curto-circuitar o bloqueio do antagonista do folato e estabelecer-se como uma fonte das várias formas de coenzimas do ácido fólico.

O folinato de cálcio é também frequentemente usado na modulação bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para melhorar a sua atividade citotóxica. O 5-FU inibe a timidilato sintetase (TS) uma enzima-chave envolvida na biossíntese da pirimidina, e o folinato de cálcio melhora a inibição de TS ao aumentar o pool intracelular de folatos, estabilizando, deste modo, os complexos 5FU-TS e aumentando a atividade.

Finalmente o folinato de cálcio intravenoso pode ser administrado para a prevenção e tratamento de deficiência de folatos quando esta não puder ser prevenida ou corrigida pela administração de ácido fólico por via oral. Isto poderá acontecer nos casos de alimentação parentérica total e perturbações graves de mal-absorção. Está também indicado no tratamento da anemia megaloblástica devida a deficiência de ácido fólico, quando a administração oral não for possível.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A disponibilidade sistémica do medicamento após administração intramuscular da solução aquosa é comparável à da administração intravenosa. No entanto, o pico sérico é menos elevado (C_{máx}).

Biotransformação

Calcium folinate is a racemate where the L-form (L-5-formyl-tetrahydrofolate, L-5-formyl-THF), is the active enantiomer.

O principal produto metabólico do ácido folínico é o ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF) que é predominantemente produzido no fígado e na mucosa intestinal.

Distribuição

O volume de distribuição do ácido folínico não é conhecido.

Os níveis séricos máximos da substância original (ácido D/L-5-formil-tetrahidrofólico, ácido folínico) atingem-se 10 minutos após a administração intravenosa.

As AUC (área sob a curva) de L-5-formil-THF e 5-metil-THF são $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l e 129 ± 112 mg.min/l após uma dose de 25 mg. A forma inativa D-isómero está presente em concentração mais elevada que o L-5-formil-tetrahidrofolato.

Eliminação

A semivida de eliminação média é de 32-35 minutos para a L-forma ativa e de 352-485 minutos para a D-forma inativa, respetivamente.

A semivida terminal total dos metabolitos ativos é de cerca de 6 horas (após administração intravenosa e intramuscular).

Excreção

80-90% com a urina (metabolitos 5- e 10-formil-tetrahidrofolatos inativos), 5-8% com as fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos considerados relevantes para a segurança clínica para além dos incluídos nas outras secções do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de Sódio

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Têm sido referidas incompatibilidades entre formas injetáveis de folinato de cálcio e formas injetáveis de droperidol, fluorouracilo, foscarnet e metotrexato.

Droperidol

Droperidol 1,25 mg/0,5 ml com folinato de cálcio 5 mg/0,5 ml; precipitação imediata em mistura direta em seringa durante 5 minutos a 25°C, seguida por 8 minutos de centrifugação.

Droperidol 2,5 mg/0,5 ml com folinato de cálcio 10 mg/0,5 ml; precipitação imediata quando os medicamentos foram injetados sequencialmente num sítio em Y sem lavar o tubo lateral Y entre as injeções.

Fluorouracilo

O folinato de cálcio não deve ser misturado na mesma perfusão que o 5-fluorouracilo pois pode formar-se um precipitado. O fluorouracilo a 50 mg/ml juntamente com o folinato de cálcio a 20 mg/ml, com ou sem dextrose a 5% em água, demonstrou ser incompatível quando foi misturado em diferentes quantidades e conservado a 4°C, 23°C ou 32°C em recipientes de cloreto de polivinilo.

Foscarnet

Quando foi misturado foscarnet 24 mg/ml com folinato de cálcio 20 mg/ml, foi notificada a formação de uma solução turva de cor amarela.

6.3 Prazo de validade

Frascos fechados: 18 meses.

Após a primeira abertura: 28 dias tanto à temperatura ambiente (25°C) como a 2-8°C, quando protegido da luz.

Após diluição: A estabilidade química e física durante a utilização após diluição para 0,5 mg/ml e 4 mg/ml com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou com solução de glucose a 5% foi demonstrada durante até 28 dias, tanto à temperatura ambiente (25°C) como a 2°C-8°C, quando protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, a menos que a reconstituição/diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As apresentações de 5 ml e 10 ml de Folinato de Cálcio Hikma são acondicionadas em frascos para injetáveis de vidro âmbar (tipo I) de 10 ml com rolha bromobutílica e cápsula de alumínio.

As apresentações de 30 ml e 50 ml de Folinato de Cálcio Hikma são acondicionadas em frascos para injetáveis de vidro âmbar (tipo I) de 50 ml com rolha de borracha bromobutílica e cápsula de alumínio.

Embalagens de 1 ou 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Antes da administração, o folinato de cálcio deve ser inspecionado visualmente. A solução injetável ou para perfusão deve ser uma solução límpida, transparente ou de cor amarelada. Se tiver um aspeto turvo ou se se observarem partículas, a solução deve ser rejeitada. A solução injetável ou para perfusão de Folinato de Cálcio Hikma destina-se a uma única utilização.

Folinato de Cálcio Hikma pode ser diluído até se obterem concentrações entre 4 mg/ml e 0,5 mg/ml, usando como solvente solução de cloreto de sódio a 0,9% e solução de dextrose a 5%.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5713441 – 1 frasco, Solução injetável ou para perfusão, 50 mg/5 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713458 – 5 frascos, Solução injetável ou para perfusão, 50 mg/5 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713466 – 1 frasco, Solução injetável ou para perfusão, 100 mg/10 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713474 – 5 frascos, Solução injetável ou para perfusão, 100 mg/10 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713508 – 1 frasco, Solução injetável ou para perfusão, 300 mg/30 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713516 – 5 frascos, Solução injetável ou para perfusão, 300 mg/30 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713524 – 1 frasco, Solução injetável ou para perfusão, 500 mg/50 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5713532 – 5 frascos, Solução injetável ou para perfusão, 500 mg/50 ml, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de abril de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2024