

## **FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR**

Isovorin 25 mg/ 2,5 ml Solução injetável  
Isovorin 175 mg/ 17,5 ml Solução injetável  
Levofolinato de Cálcio

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Isovorin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Isovorin
3. Como utilizar Isovorin
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Isovorin
6. Outras informações

### **1. O QUE É ISOVORIN E PARA QUE É UTILIZADO**

Isovorin é um medicamento cuja substância ativa se designa de levofolinato de cálcio e pertence ao grupo de medicamentos utilizados no tratamento de intoxicações. É utilizado para reduzir a toxicidade de metotrexato e da sobredosagem acidental com antagonistas do ácido fólico. Também pode ser utilizado em associação com o 5-fluorouracilo na terapêutica anticancerígena do cancro colorretal.

### **2. ANTES DE UTILIZAR ISOVORIN**

#### **Não utilize Isovorin**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao levofolinato de cálcio ou a qualquer outro componente de Isovorin;
- Se tem uma anemia perniciosa ou outra anemia resultante da deficiência de vitamina B12;
- Em associação com o metotrexato ou o 5-fluorouracilo, caso haja contra-indicações em relação ao metotrexato ou 5-fluorouracilo, em particular, se estiver grávida ou a amamentar.

#### **Tome especial cuidado com Isovorin**

##### Geral

- Isovorin não deve ser administrado no líquido espinal (via intratecal).

-Isovorin só deve ser usado em associação com o 5-fluorouracilo ou com o metotrexato sob supervisão direta de um médico experiente em terapêutica anticancerígena.

-Se estiver a ser tratado com certas substâncias citotóxicas (destruidoras de células), como a hidroxycarbamida, a citarabina, a mercaptopurina e a tioguanina, pode desenvolver uma macrocitose (glóbulos vermelhos com tamanho aumentado). Esta macrocitose não deve ser tratada com Isovorin.

-Se sofrer de epilepsia, que é tratada com substâncias como fenobarbital, fenitoína, primidona ou succinimidas, há um risco acrescido de convulsões. Isto resulta de uma diminuição da concentração de substâncias antiepilépticas no sangue. O seu médico realizará, provavelmente, análises sanguíneas durante a administração de Isovorin e após a sua descontinuação, para, se necessário, ajustar a dose da medicação antiepiléptica.

#### Precauções especiais para a utilização de Isovorin em associação com o 5-fluorouracilo

-Numa terapêutica combinada com o 5-fluorouracilo, Isovorin pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo. As manifestações mais comuns, que podem ser limitativas da dose, são: um número reduzido de leucócitos (um tipo de glóbulos brancos), inflamação da boca e diarreia. Se tiver diarreia (fezes líquidas) e/ou inflamação da boca, deve consultar imediatamente o seu médico.

-Não lhe poderá ser administrada uma terapêutica combinada de 5-fluorouracilo com Isovorin nem deve ser mantida uma terapêutica combinada, se apresentar efeitos indesejáveis que afetem o trato gastrointestinal, independentemente da sua gravidade. Em particular, se desenvolver diarreia, o médico terá de monitorizá-lo cuidadosamente, visto que o seu estado pode deteriorar-se rapidamente e podem ocorrer efeitos indesejáveis graves. O seu médico iniciará ou retomará a terapêutica combinada de Isovorin com 5-fluorouracilo, depois de os sintomas gastrointestinais terem desaparecido por completo.

Os doentes idosos ou debilitados, ou doentes submetidos anteriormente a radioterapia, devem ter um cuidado especial porque Isovorin pode aumentar o risco de toxicidade do 5-fluorouracilo.

#### Precauções especiais para a utilização de Isovorin em associação com o metotrexato

-O seu médico certificar-se-á de que Isovorin não é administrado em doses excessivas, visto que estas podem incapacitar a atividade antitumorigênica do metotrexato.

No entanto, uma sobredosagem acidental de um antagonista do ácido fólico, como o metotrexato, será tratada, de imediato, como uma emergência médica.

-Se já sofrer de insuficiência renal ou se esta for induzida pelo metotrexato, a excreção do metotrexato pode ser retardada pela acumulação de líquido, como por exemplo, na cavidade peritoneal ou no espaço entre o tórax e os pulmões.

Nestas circunstâncias, pode ser necessário a administração de doses mais elevadas de Isovorin ou a sua utilização durante mais tempo.

### **Ao utilizar Isovorin com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Quando Isovorin é administrado conjuntamente com um antagonista do ácido fólico (como por exemplo, cotrimoxazol, pirimetamina), a eficácia do antagonista do ácido fólico pode ser reduzida ou completamente neutralizada.

O efeito de um dos seguintes medicamentos pode ser diminuído, se for tomado com Isovorin: fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimida (medicamentos para o tratamento da epilepsia).

O uso concomitante de Isovorin com 5-fluorouracilo pode aumentar os efeitos citotóxicos do 5-fluorouracilo.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se estiver grávida, só lhe deve ser administrado Isovorin quando estritamente necessário.

Se estiver a amamentar, só lhe deve ser administrado Isovorin se os benefícios para si superarem os possíveis riscos para o bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não há conhecimento que Isovorin afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Isovorin**

Doses inferiores a 7,5 ml: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Doses de 7,5 ml ou acima: Este medicamento contém 0,132 mmol/ml de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

### **Isovorin contém sódio**

Isovorin 25 mg/2,5 ml solução injetável contém 7,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml. Isto é equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Isovorin 175 mg/17,5 ml solução injetável contém 53,03 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 17,5 ml. Isto é equivalente a 2,65% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. COMO UTILIZAR ISOVORIN**

Isovorin será sempre preparado e administrado por um médico ou outro profissional de saúde.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Posologia**

O seu médico decidirá qual a dose indica para si, de acordo com a sua situação clínica.

### **Modo de Administração**

Para administração intravenosa e intramuscular

Para perfusão intravenosa, a solução estéril de Isovorin pode ser diluída até se obterem concentrações de 0,5 mg/ml, usando como solvente solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% e solução injetável de dextrose a 5%.

No caso de administração intravenosa, não devem ser administrados mais de 160 mg de Isovorin por minuto devido ao conteúdo em cálcio da solução.

### **Se utilizar mais Isovorin do que deveria**

Uma sobredosagem acidental de Isovorin pode diminuir a eficácia dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato. Caso ocorra uma sobredosagem da associação de 5-fluorouracilo com Isovorin, devem ser seguidas as instruções em caso de sobredosagem com 5-fluorouracilo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS INDESEJÁVEIS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Isovorin pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência (probabilidade de ocorrência) dos efeitos indesejáveis é classificada da seguinte forma:

Muito frequentes: Afeta 1 ou mais do que 1 doente em 10

Frequentes: Afeta 1 a 10 doentes em 100

Pouco frequentes: Afeta 1 a 10 doentes em 1.000

Raros: Afeta 1 a 10 doentes em 10.000

Muito raros: Afeta menos de 1 doente em 10.000

Frequência desconhecida: A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Doenças do sistema imunitário

Frequência desconhecida: Reações alérgicas e urticária

Muito raros: Reações anafilatóides/anafiláticas (reações alérgicas que podem colocar a vida em risco, incluindo choque, uma diminuição acentuada e brusca da tensão arterial)

Doenças do sistema nervoso

Raros: Convulsões e/ou desmaio

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: Febre

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (reação grave de formação de bolhas e de perda de pele), que são efeitos indesejáveis muito graves, em doentes a receber Isovorin em associação com outros agentes conhecidos por estarem associados a estas perturbações. O contributo de levofolinato de cálcio para estes acontecimentos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica não pode ser excluído.

Isovorin em associação com 5-fluorouracilo:

Geralmente, o perfil de segurança depende do regime aplicado de 5-fluorouracilo, devido à potenciação das toxicidades induzidas pelo 5-fluorouracilo.

Efeitos indesejáveis adicionais quando utilizado em associação com 5-fluorouracilo:

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas, vômitos, diarreia

Doenças do fígado

Frequência não conhecida: Níveis elevados de amónia no sangue

Doenças da pele

Frequência não conhecida: Sensação de formigueiro nas palmas das mãos e plantas dos pés, acompanhada de vermelhidão

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência não conhecida: Inflamação nas mucosas (incluindo lábios e gengivas)

Ocorreram casos muito graves como resultado de efeitos no trato gastrointestinal (predominantemente inflamação nas mucosas e diarreia) e diminuição da formação de células sanguíneas. O estado dos doentes com diarreia pode piorar rapidamente.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através de:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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)

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

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. COMO CONSERVAR ISOVORIN**

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após diluição, com solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de dextrose a 5%, a solução resultante deve ser conservada no frigorífico entre 2°C e 8°C e usada no prazo de 24 horas, dado que o produto não contém conservantes.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Isovorin após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Isovorin se verificar que a solução está turva ou apresentar partículas visíveis.

A solução injetável ou para perfusão de Isovorin destina-se a utilização única.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

Qual a composição de Isovorin

-A substância ativa é o levofolinato de cálcio.

Cada frasco para injetáveis de Isovorin 25 mg/2,5 ml solução injetável contém 27 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 25 mg de ácido levofolínico.

Cada frasco para injetáveis de Isovorin 175 mg/17,5 ml solução injetável contém 189 mg de levofolinato de cálcio, equivalente a 175 mg de ácido levofolínico.

-Os outros componentes são cloreto de sódio, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH) e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Isovorin e conteúdo da embalagem

A solução injetável deve ser uma solução límpida e amarelada. A solução deve ser rejeitada se estiver turva ou apresentar partículas visíveis.

Isovorin apresenta-se em embalagens de 1 frasco para injetáveis de 2,5 ml ou 17,5 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo

### **Fabricante**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone – Zona Industriale  
95100 Catania  
Itália

Ou

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Strasse 5  
82515 Wolfratshausen  
Alemanha

Este folheto foi aprovado pela última vez em 04/2021.

### **A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:**

#### Posologia

- Isovorin como tratamento de resgate após terapêutica com altas doses de metotrexato

O levofolinato de cálcio não pode ser administrado por via intratecal.

A posologia varia de acordo com a dose de metotrexato. Com base numa posologia de 12 g/m<sup>2</sup> de metotrexato, administrado por perfusão intravenosa durante 4 horas, a dose recomendada de Isovorin para o tratamento de resgate de altas doses de metotrexato é de 7,5 mg (aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>), de 6 em 6 horas, com início 24 horas após o começo da perfusão de metotrexato e durante 60 horas (10 doses). Caso se verifique toxicidade gastrointestinal, náuseas ou vômitos, o Isovorin deve ser administrado por via parentérica (injeção intramuscular, injeção por bólus intravenoso ou perfusão intravenosa).

Os valores séricos da creatinina e de metotrexato devem ser determinados, pelo menos, uma vez por dia. A administração do Isovorin, a hidratação e a alcalinização da urina (pH $\geq$ 7,0) devem manter-se até que o nível sérico do metotrexato atinja valores inferiores a 0,05  $\mu$ M.

A dose e o tempo de administração do Isovorin devem ser ajustadas de acordo com as seguintes recomendações:

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO DO ISOVORIN NO TRATAMENTO DE RESGATE DO METOTREXATO

Situação Clínica	Valores Laboratoriais	Posologia de Isovorin e duração do tratamento
Eliminação normal de metotrexato	Nível sérico de metotrexato aproximadamente 10 $\mu\text{M}$ , às 24 horas, 1 $\mu\text{M}$ às 48 horas, e inferior a 0,2 $\mu\text{M}$ às 72 horas, após a administração.	7,5 mg IM ou IV de 6 em 6 horas, num total de 60 horas (10 doses), 24 horas após o início da perfusão de metotrexato.
Eliminação prolongada e tardia de metotrexato	Nível sérico de metotrexato permanece acima de 0,2 $\mu\text{M}$ às 72 horas, e superior a 0,05 $\mu\text{M}$ às 96 horas, após a administração.	Manter 7,5 mg IM ou IV de 6 em 6 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,05 $\mu\text{M}$
Eliminação prolongada e precoce do metotrexato e/ou evidência de lesão renal aguda	Nível sérico do metotrexato igual ou superior a 50 $\mu\text{M}$ às 24 horas, igual ou superior a 5 $\mu\text{M}$ às 48 horas, após a administração, ou um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 100%, 24 horas após a administração de metotrexato (por ex.: um aumento de níveis de 0,5 mg/dl para 1 mg/dl ou superior).	7,5 mg IV de 3 em 3 horas, até que o nível do metotrexato seja < 1 $\mu\text{M}$ ; depois, 7,5 mg IV de 3 em 3 horas até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,05 $\mu\text{M}$

Quando se observam alterações laboratoriais ou toxicidade clínica, deve ter-se sempre em atenção a possibilidade de o doente estar submetido a outros medicamentos que possam interferir com o metotrexato (eliminação do metotrexato ou ligação às albuminas séricas).

- Isovorin em casos de sobredosagem acidental com medicamentos inibidores da dihidrofolato redutase (pirimetamina, trimetoprim e triantereno) ou de eliminação deficiente de metotrexato

Após uma sobredosagem acidental com o metotrexato deve iniciar-se, tão rápido quanto possível, e no prazo de 24 horas, a correção com Isovorin, quando há uma eliminação prolongada. Deve ser administrada uma dose de Isovorin de 5 mg/m<sup>2</sup> IV ou IM, de 6 em 6 horas até que o valor sérico do metotrexato seja inferior a 0,01  $\mu\text{M}$ . Caso se verifique toxicidade gastrointestinal, náuseas ou vômitos, o Isovorin deverá ser administrado por via parentérica.

Os valores séricos da creatinina e do metotrexato devem ser determinados em intervalos de 24 horas. Se a creatinina sérica, após 24 horas, sofrer um aumento de 50% relativamente ao valor inicial, ou se o nível sérico de metotrexato for superior a 5  $\mu\text{M}$ , ou superior a 0,9  $\mu\text{M}$  às 48 horas, deve aumentar-se a dose de Isovorin para 50 mg/m<sup>2</sup> IV, de 3 em 3 horas, até que o nível sérico de metotrexato seja inferior a 0,01  $\mu\text{M}$ .

Simultaneamente deve hidratar-se o doente (3 litros/dia) e proceder à alcalinização da urina com bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>). A dose de bicarbonato deve ser ajustada de modo a manter o pH urinário  $\geq 7,0$ .

- Isovorin no cancro colorretal avançado

A dose de Isovorin para o tratamento paliativo do cancro colorretal avançado é de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada por via intravenosa lenta, seguida de 5-fluorouracilo na dose de 370 mg/m<sup>2</sup>, IV, lentamente. O tratamento é repetido durante 5 dias seguidos, com intervalos de 28 dias, desde que o doente recupere completamente dos efeitos tóxicos do ciclo anterior.

Nos ciclos de tratamento subsequentes deve ajustar-se a dose de 5-fluorouracilo, de acordo com a toxicidade determinada pelo ciclo anterior, segundo os seguintes critérios:

Diarreia e/ou estomatite	Nadir leucocitário/ $\mu$ l	Nadir plaquetário/ $\mu$ l	Dose de 5-fluorouracilo
Moderada	1.000 - 1.900	25.000 – 75.000	Diminuir 20%
Grave	< 1.000	< 25.000	Diminuir 30%

As doses de Isovorin não são ajustadas em relação à toxicidade.

- Os doentes tratados com associação de Isovorin com 5-fluorouracilo devem ter um hemograma e uma contagem de plaquetas, antes de cada tratamento. Durante os primeiros dois ciclos, o hemograma e a contagem de plaquetas devem ser repetidos semanalmente, e posteriormente antes de cada ciclo.
- A avaliação da função hepática e o ionograma devem ser feitos antes de cada tratamento durante os três primeiros ciclos e posteriormente antes de todos os outros ciclos.
- O tratamento deve ser deferido até que o número de leucócitos seja 4.000/ $\mu$ l e de plaquetas 130.000/ $\mu$ l. Se estes valores não forem atingidos em duas semanas, o tratamento deve ser descontinuado.
- Os doentes, durante o tratamento, deverão ser submetidos a um exame físico antes de cada ciclo e exames radiológicos, se necessário. O tratamento deverá ser descontinuado sempre que houver uma evidência clara de progressão da doença.

### Incompatibilidades

Foram reportadas incompatibilidades entre formas injetáveis de Isovorin e de droperidol, fluorouracilo, foscarnet e metotrexato.

#### Droperidol:

Para administração de Isovorin e droperidol, o braço do sistema em Y deve ser lavado entre injeções aquando da administração sequencial dos fármacos num sistema em Y.

#### Fluorouracilo:

Isovorin não deve ser misturado na mesma perfusão com o 5-fluorouracilo porque pode precipitar.

Foscarnet:

Verificou-se a formação de uma solução amarela turva quando se misturou foscarnet 24 mg/ml com levofolinato de cálcio 20 mg/ml.