



Prevax®

folinato de cálcio

Injetável e Comprimidos

Solução Injetável: USO INTRAMUSCULAR OU INTRAVENOSO
Comprimidos: USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Pó liofílico injetável de 50 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola e 1 ampola de diluente com 5 mL.
Solução injetável de 3 mg/1 mL. Embalagem com 6 ampolas com 1 mL.
Comprimidos de 15 mg. Embalagem com 10 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada frasco-ampola de pó liofílico injetável contém:
folinato de cálcio 54 mg
(equivalente a 50 mg de ácido fólico)
excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola
(cloreto de sódio, hidróxido de sódio)
Cada ampola de diluente contém:
água para injeção 5 mL
Cada ampola da solução injetável de 3 mg contém:
folinato de cálcio 3,24 mg
(equivalente a 3 mg de ácido fólico)
veículo q.s.p. 1 mL
(hidróxido de sódio, água para injeção)
Cada comprimido de 15 mg contém:
folinato de cálcio 16,2 mg
(equivalente a 15 mg de ácido fólico)
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(croscarmelose sódica, lactose, amido de milho, estearato de magnésio)

OBS.: FOLINATO DE CÁLCIO é a Denominação Comum Brasileira oficial (DCB) para identificação de Leucovorina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: PREVAX® (folinato de cálcio) é indicado na redução da toxicidade ao metotrexato em pacientes que estejam sendo tratados com esta droga, ou quando a eliminação do metotrexato esteja prejudicada, ou ainda quando estiver de frente a uma superdose de metotrexato.

Este produto pode também ser indicado em casos de anemias megaloblásticas, devido à deficiência de ácido fólico.

Cuidados de armazenamento: PREVAX® (folinato de cálcio) 3 mg/1 mL solução injetável deve ser mantido refrigerado (2°C a 8°C) e protegida da luz até o momento do uso.

PREVAX® (folinato de cálcio) 50 mg liofilizado pode ser mantido à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz. Este produto não contém conservantes. Após a diluição, é estável por 24 horas à temperatura ambiente.

PREVAX® (folinato de cálcio) em comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: Desde que sejam observados os devidos cuidados de armazenamento, PREVAX® (folinato de cálcio) liofilizado e comprimidos apresentam validade de 36 meses e a solução injetável de 24 meses.

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Este produto 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 hiper sensíveis 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 caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: Este produto está contra-indicado nas anemias perniciosas por carência de cobalaminas (vitamina B₁₂).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

PREVAX® (folinato de cálcio) é uma mistura de diasteroisômeros 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 citovorônico. Devido 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 reticulodendelial causados pelos antagonistas do ácido fólico (metotrexato, pirimetamina e trimetoprima).

Ele também demonstrou ser eficaz na correção de diversas anemias megaloblásticas e macrocíticas por deficiência de folato. Em alguns tipos de cânceres, postulou-se que o folinato de cálcio entra e "resgata" células normais dos efeitos tóxicos dos antagonistas do ácido fólico, preferencialmente as células tumorais, devido à 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".

O folinato de cálcio administrado em tempo apropriado resgata as células da medula óssea e gastrintestinais do metotrexato, mas não tem efeito aparente ou nefrotóxico preexistente ao metotrexato.

Devido não necessitar de redução da diidrofolato redutase como o ácido fólico, o folinato de cálcio não é afetado pela inibição desta enzima pelos antagonistas do ácido fólico (inibidores da diidrofolato redutase). Esta permite a síntese de purina e timidina e eventualmente podem ocorrer a síntese de proteínas do DNA e RNA.

FARMACOCINÉTICA

Absorção e distribuição: O folinato de cálcio é rápido 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 se dá em 20 a 30 minutos, com o pico sérico médio de folato ocorrendo dentro de, aproximadamente, 1,72 horas. Após administração intramuscular, o início da ação ocorre dentro de 10 a 20 minutos, enquanto que, após injeção intravenosa, os picos de concentração média ocorrem em 10 minutos e o início da ação dentro ou menos que 5 minutos. A solução parenteral fornece biodisponibilidade igual aos comprimidos.

A absorção oral do folinato de cálcio é saturável em doses superiores a 25 mg. A biodisponibilidade aparente de 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 figado contém em torno de metade das reservas totais de folatos do organismo. Eles também atravessam a barreira hemato-encefálica em quantidades moderadas.

Metabolismo: O folinato de cálcio é metabolizado pela via hepática principalmente em 5-metil-tetra-hidrofolato (ativo). Após administração oral, ele é substancialmente (mais que 90%) e rapidamente (dentro de 30 minutos) metabolizado. Quando administrado via parenteral, o metabolismo é menos extensivo (aproximadamente 66% após administração intravenosa e 72% após via intramuscular).

Meia-vida: A meia-vida do folato total sérico reduzido pelas vias intramuscular, intravenosa ou oral é de 6,2 horas. 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. A excreção fecal é de 5 a 8%.

INDICAÇÕES

Este produto está indicado como antídoto aos efeitos provocados pelos antagonistas do ácido fólico, tais como: metotrexato, pirimetamina ou trimetoprima; como resgate após terapia com altas doses de metotrexato em osteossarcoma e na prevenção de efeitos colaterais graves causados por uma superdose de metotrexato. Para tratar reações severas de doses médias e moderadas de metotrexato usado para esquemas de tratamento de diversas formas de câncer tóxico.

No tratamento de anemias megaloblásticas por deficiência de ácido fólico associadas com deficiência nutricional, gravidez, alcoolismo, idosos (melhora dos sintomas psíquicos da deficiência de folatos), pacientes com problemas hepáticos (cirrose e hepatopatias crônicas).

O folinato de cálcio também pode ser utilizado como pré-tratamento seguido de fluorouracila para prolongar a sobrevida do paciente em tratamentos paliativos para câncer colorretal avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este produto está contra-indicado para pacientes com anemias perniciosas e outras anemias megaloblásticas secundárias à carência de cobalaminas (vitamina B₁₂). Uma remissão hematológica parcial poderá ocorrer enquanto manifestações neurológicas continuarem a progredir.

ADVERTÊNCIAS

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

Pacientes recebendo folinato de cálcio como resgate aos efeitos tóxicos do metotrexato devem estar sob supervisão de um médico experiente em terapias de altas doses de metotrexato. Além disso, o folinato de cálcio deve ser usado com cuidado na presença de disfunção renal ou efusão peritoneal ou pleural, devido 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 o folinato de cálcio.

A excreção retardada de metotrexato pode ser causada por um acúmulo de fluidos no terceiro compartimento (p.e. ascites, efusão pleural), insuficiência renal ou hidratação inadequada. Sob estas circunstâncias, doses maiores de folinato de cálcio 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 o folinato de cálcio for administrado concomitantemente, a presença de tetra-hidrofolato, que difunde rapidamente para o fluido cérebro-espinal, poderá anular o efeito antineoplásico do metotrexato.

O folinato de cálcio intensifica a toxicidade da 5-fluorouracila. Quando estas drogas são administradas concomitantemente, a dosagem da 5-fluorouracila deve ser menor que a usualmente administrada.

A terapia com folinato de cálcio mais 5-fluorouracila não deve ser iniciada ou continuada em pacientes que apresentem sintomas de toxicidade gastrintestinal de qualquer intensidade, até que estes sintomas estejam completamente resolvidos.

O folinato de cálcio 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 monitorados 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 susceptíveis de grande toxicidade gastrintestinal severa.

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

Folinato de cálcio oral:

Mortes por enterocolite severa, diarréia e desidratação têm sido reportadas em pacientes idosos recebendo folinato de cálcio e fluorouracila semanalmente. Granulocitopenia e febre concomitantes estavam presentes em alguns dos pacientes.

Gravidez e lactação:

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com folinato de cálcio.

Não se tem conhecimento se o folinato de cálcio pode causar dano fetal quando administrado a pacientes grávidas ou afetar a capacidade reprodutora. Por isso, o folinato de cálcio só deve ser administrado a pacientes grávidas se realmente necessário.

Pacientes com suspeita de gravidez não devem ser iniciadas no tratamento com folinato de cálcio até a gravidez ser descartada e devem ser alertadas quanto aos sérios riscos para o feto se engravidarem durante o tratamento.

Não se tem conhecimento se esta droga é excretada pelo leite materno. Devido diversas drogas serem excretadas pelo leite materno, deve-se ter precaução ao administrar folinato de cálcio a mulheres em fase de lactação.



Uso pediátrico:

O folinato de cálcio pode aumentar a freqüência de convulsões em crianças susceptíveis pela inibição dos efeitos anticonvulsivantes dos barbitúratos, hidantoína e primidona (vide interações medicamentosas). O pó liofilizado deste produto, quando reconstituído com um diluente contendo álcool benzílico, não deve ser administrado em recém-nascidos e prematuros.

Uso em idosos:

Não existem informações específicas sobre o uso de folinato de cálcio 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 aumento da duração do tratamento com folinato de cálcio podem ser necessários, 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 freqüência de convulsões em crianças susceptíveis.

Folinato de cálcio/flourouracila: o uso concomitante de folinato de cálcio pode aumentar os efeitos tóxicos da flourouracila. Um ajuste de dosagem pode ser necessário (vide Advertências).

Folinato de cálcio/metotrexato via intratecal: estudos preliminares em animais e humanos mostraram que pequenas quantidades de folinato de cálcio administradas sistemicamente entram inicialmente no SNC como 5-metiltetra-hidrofolato e, em humanos, permanecem de 1 a 3 ordens de magnitude menores que as concentrações de metotrexato usuais administradas intratecalmente.

REAÇÕES ADVERSAS

Sensibilização alérgica incluindo reações anafilactoides e urticária foram reportadas após a administração tanto de folinato de cálcio oral quanto parenteral. Relatou-se também trombocitose em pacientes recebendo folinato de cálcio durante infusão intra-arterial de metotrexato.

PRECAUÇÕES

Gerais:

Após a quimioterapia com antagonistas do ácido fólico, a administração parenteral de folinato de cálcio é preferível à 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 da droga nos rins.

Quando o resgate de folinato de cálcio é usado em conjunto com terapia de altas doses de metotrexato, as drogas devem ser administradas 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 é normalmente 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.e. disfunção renal). Por isso, é extremamente importante que o folinato de cálcio seja administrado até que a concentração sanguínea do metotrexato decaia a concentrações nôtóxicas.

Ele deve ser usado 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 gastrintestinal, 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 administração de altas doses da droga, 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 $5 \times 10^{-8}M$.

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 $5 \times 10^{-8}M$, 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 $5 \times 10^{-8}M$. O pH deve permanecer maior que 7,0 para minimizar o risco de nefropatia causada pela precipitação de metotrexato seus metabólitos na urina.

POSOLOGIA

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de materiais particulados ou descoloração, antes da administração, quando a solução e o recipiente permitem.

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/m^2 administradas por infusão intravenosa durante 4 horas. O resgate de folinato de cálcio é feito com doses de 15 mg (aproximadamente 10 mg/m^2), a cada 6 horas (totalizando 10 doses), iniciando-se 24 horas após o início da infusão de metotrexato.

Na presença de toxicidade gastrintestinal, 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. Quando a administração de folinato de cálcio, a hidratação e a alcalinização urinária (pH de 7,0 ou mais) devem ser continuadas até que o nível de metotrexato esteja abaixo de $5 \times 10^{-8}M$ (0,05 micromolar). A dose de folinato

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

SITUAÇÃO CLÍNICA	ACHADOS LABORATORIAIS	DOSE E DURAÇÃO DO PREVAX® (FOLINATO DE CÁLCIO)
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.	15 mg PO, IM ou IV, 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.	15 mg, PO, IM ou IV 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. e. 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® (folinato de cálcio), esses pacientes necessitam de continua hidratação e alcalinização urinária, além de monitorização hidrica e eletrolítica, até os níveis séricos de metotrexato diminuirem 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 significantes 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® (folinato de cálcio) 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.e. 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® (folinato de cálcio) 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® (folinato de cálcio) 10 mg/m^2 deve ser administrado por via IM, IV ou oral, a cada 6 horas, até que o nível sérico do metotrexato seja inferior a $10^{-8}M$. Na presença de toxicidade gastrintestinal, náusea ou vômito, PREVAX® (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 $5 \times 10^{-8}M$ ou após 48 horas seja maior que $9 \times 10^{-7}M$, a dose de PREVAX® (folinato de cálcio) deve ser aumentada para 100 mg/m^2 IV, a cada 3 horas, até que o nível de metotrexato seja inferior a $10^{-8}M$.

Hidratação (3 L/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.

Anemia megaloblástica devida à deficiência de ácido fólico: Deve administrar-se até 1 mg diário parenteralmente. Não há evidências de que doses maiores que 1 mg/dia tenham maior eficácia; além disso, a perda de folato na urina torna-se quase que logarítmica conforme a administração excede 1 mg.

Câncer de colôn e reto avançado:

É recomendada a administração de 200 mg/m^2 de PREVAX® (folinato de cálcio) por injeção intravenosa lenta, seguida por 5-fluorouracila a 370 mg/m^2 também por injeção intravenosa lenta, por 5 dias consecutivos. O folinato de cálcio não deve ser colocado na mesma infusão que o fluorouracila, pois pode formar um precipitado. Este tratamento pode ser repetido em intervalos de 4 semanas (28 dias), desde que o paciente esteja completamente recuperado dos efeitos tóxicos do tratamento anterior. Nos tratamentos subsequentes, a dose de 5-fluorouracila deve ser ajustada baseada na tolerância do paciente durante o tratamento anterior. A dose diária de 5-fluorouracila deve ser reduzida em 20% para pacientes que apresentem moderada toxicidade hematológica ou gastrintestinal durante algum ciclo anterior, e em 30% para pacientes que apresentem toxicidade severa.

Para pacientes em que não foram observadas reações de toxicidade durante tratamentos anteriores, a dose de 5-fluorouracila pode ser aumentada em 10%. As doses de folinato de cálcio não são ajustadas pela toxicidade.

Reconstituição do pó liofílio injetável:

PREVAX® (folinato de cálcio) não contém conservantes. Reconstituir com água para injeção. A solução resultante é estável por 24 horas à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegida da luz.

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 relatou-se reações adversas em adultos após 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 de lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

A apresentação Pó Liófilo Injetável 50 mg é fabricada por:

Pharmachemie BV - Swensweg 5, P.O. Box 552,

2003 RN Haarlem - Holanda

Óct. Latetus nº 31

2074101

Biosintética Assistance: 0800-0151036

www.biosintetica.com.br

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101

2074101