FOLINATO - Box

1 VIAL + 1 AMPOULE

FOLINATO 50 MG
Lyophilized powder and solvent for solution for injection
Calcium folinate pentahydrate eqv. to folinic acid 50 mg

I.M./I.V

Manufactured in Spain by:
Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760
Tres Cantos (Madrid) - Spain

SĐK: XX-XXXX-XX. Hoạt chất: Calci folinat pentahydrat tương đương acid folinic 50 mg/lọ. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ + 1 ống dung môi x 5 ml. Dạng bào chế: Bột đông khô và dung môi pha tiêm truyền. Đường dùng: Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Số lô SX, NSX, HD xem "Vial Batch", "Ampoule batch", "M.D." và "EXP" trên bao bì. Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát. Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, tác dụng không mong muốn và các dấu hiệu cần lưu ý: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Internal code

Vial batch: XXXXX
Ampoule batch: XXXXX
M.D.: dd mm yy
EXP.: dd mm yy

DNNK: XXXXX, địa chỉ: XXXXX

1 VIAL + 1 AMPOULE

Rx-Thuốc bán theo đơn
FOLINATO 50 MG
Lyophilized powder and solvent for solution for injection
Calcium folinate pentahydrate eqv. to folinic acid 50 mg

I.M./I.V

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:
Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760
Tres Cantos (Madrid) - Spain
(Tây Ban Nha)

1 VIAL + 1 AMPOULE

FOLINATO 50 MG
Lyophilized powder and solvent for solution for injection
Calcium folinate pentahydrate eqv. to folinic acid 50 mg

I.M./I.V.

Composition: Each vial contains:
Active substance: Calcium folinate pentahydrate eqv. to folinic acid 50 mg.
Excipients: q.s.
Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Warnings and Precautions for Use, Undesirable effects:
See package insert.
Storage: Store below 30°C, in a dry and cool place.
Keep out of read of children.
Read carefully the package insert before use.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/07/2018

48/100 BSA
93564

Folinato - Drug Vial

FOLINATO 50 mg

Lyophilized powder and solvent for solution for injection
Calcium folinate pentahydrate eqv. to folinic acid 50 mg

I.M./I.V.

Mfg. by: **Laboratorios Normon, S.A. - Spain**

Batch: XXXXX

EXP.: dd mm yy

M.S.D.N:0304800666 C.T.C.P
CÔNG TY
CỔ PHẦN
DƯỢC PHẨM
PHA NO
Q.PHÚ NHUẬN-T.P HỒ CHÍ MINH

FOLINATO - Solvent

5 ml

Water for injection

Mfg. by: **Laboratorios Normon, S.A.**
Spain

Batch: XXXXX EXP.: dd mm yy

M.S.D.N:0304860663-C.T.C.P
CÔNG TY
CỔ PHẦN
DƯỢC PHẨM
PHA NO
Q.PHÚ NHUẬN-T.P HỒ CHÍ MINH

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

FOLINATO 50 MG

Bột đông khô và dung môi pha tiêm truyền
Calci folinat pentahydrat tương đương acid folinic 50 mg/lọ

Thành phần:
Mỗi lọ có chứa:
- *Hoạt chất*: Calci folinat pentahydrat tương đương acid folinic 50 mg.
- *Tá dược*:
+ *Lọ thuốc*: Natri clorid, natri hydroxid (E-524).
+ *Ống dung môi*: Nước pha tiêm.

Đặc tính dược lực học:
Phân loại dược trị liệu: Thuốc giải độc trong điều trị ung thư; Mã ATC: V03AF03.
Calci folinat pentahydrat là dạng muối calci của acid 5-formyl tetrahydrofolic. Đây là dạng chuyển hóa có hoạt tính của acid folinic và là một coenzym thiết yếu cho quá tình tổng hợp acid nucleic trong liệu pháp gây độc tế bào.
Calci folinat pentahydrat thường được sử dụng để làm giảm độc tính và trung hòa tác dụng của các thuốc đối kháng folat như methotrexat. Calci folinat pentahydrat và các thuốc đối kháng folat có cùng chất vận chuyển qua màng và cạnh tranh vận chuyển vào trong tế bào, kích thích đẩy thuốc đối kháng folat ra khỏi tế bào. Calci folinat pentahydrat cũng bảo vệ tế bào khỏi tác dụng của thuốc đối kháng folat làm cạn kiệt nguồn folat khử. Calci folinat pentahydrat đóng vai trò như một nguồn dự trữ dưới dạng chưa khử của H4-folat, do đó nó có thể tránh được tác dụng chẹn của các thuốc đối kháng folat và cung cấp một nguồn dự trữ các dạng coenzym của acid folic.
Calci folinat pentahydrat cũng thường được sử dụng trong điều biến tác động sinh hóa của fluorouracil (5-FU) để làm tăng hoạt tính gây độc tế bào. 5-FU ức chế thymidylat synthase (TS), một enzym chính yếu trong quá trình sinh tổng hợp pyrimidin, còn calci folinat pentahydrat tăng cường ức chế TS bằng cách làm tăng nguồn folat nội bào, từ đó giúp ổn định phức hợp 5-FU-TS và làm tăng hoạt tính của 5-FU.
Calci folinat pentahydrat tiêm truyền tĩnh mạch có thể dùng để dự phòng và điều trị thiếu folat khi không thể dự phòng hoặc điều trị bằng acid folic theo đường uống. Tình trạng này có thể gặp phải trong quá trình nuôi dưỡng hoàn toàn qua đường tiêm truyền và trường hợp rối loạn kém hấp thu nặng. Calci folinat pentahydrat cũng được chỉ định để điều trị thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic khi dạng thuốc dùng theo đường uống không có hiệu quả.

Đặc tính dược động học:
Hấp thu: Dung dịch thuốc tiêm bắp, có sinh khả dụng toàn thân tương đương tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, nồng đỉnh của thuốc trong huyết tương (C_{max}) khi tiêm bắp thấp hơn so với khi tiêm tĩnh mạch.
Chuyển hóa: Calci folinat pentahydrat là một hỗn hợp đồng phân quang học đối hình trong đó dạng L (L-5-formyl-tetrahydrofolat, L-5-formyl-THF) là dạng đồng phân đối hình có hoạt tính.
Sản phẩm chuyển hóa chính của acid folinic là acid 5-methyl-tetrahydrofolic (5-methyl-THF) được tạo thành chủ yếu ở gan và niêm mạc ruột.
Phân bố: Chưa rõ thể tích phân bố của acid folinic.
Nồng độ đỉnh huyết tương của dạng thuốc ban đầu (acid D/L-5-formyl-tetrahydrofolic, acid folinic) đạt được tại thời điểm 10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch.

Trị số AUC của L-5-formyl-THF và 5-methyl-THF lần lượt là 28,4±3,5 mg.phút/L và 129±112 mg.phút/L sau khi dùng liều 25 mg. Dạng đồng phân D không có hoạt tính biểu thị nồng độ trong huyết tương cao hơn so với dạng L-5-formyl-tetrahydrofolat.
Thải trừ: Thời gian bán thải của dạng L có hoạt tính là 32-35 phút và của dạng D không có hoạt tính là 352-485 phút.
Thời gian bán thải toàn phần của các dạng chuyển hóa có hoạt tính là khoảng 6 giờ (sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp).
Bài tiết: 80-90% qua nước tiểu (các dạng chuyển hóa không có hoạt tính 5- và 10-formyl-tetrahydrofolat), 5-8% qua phân.

Chỉ định điều trị:
Calci folinat pentahydrat được chỉ định để:
a) Làm giảm độc tính và trung hòa tác dụng của các thuốc đối kháng acid folic như methotrexat trong liệu pháp gây độc tế bào và trong trường hợp quá liều các thuốc này ở người lớn và trẻ em. Trong liệu pháp gây độc tế bào, biện pháp này thường được gọi là "Giải cứu bằng calci folinat pentahydrat".
b) Phối hợp với 5-fluorouracil trong liệu pháp gây độc tế bào.

Liều lượng và cách dùng:
Chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch và tiêm bắp.
Trong trường hợp dùng theo đường tĩnh mạch, không tiêm quá 160 mg calci folinat pentahydrat /phút do hàm lượng calci trong dung dịch.
Để truyền tĩnh mạch, có thể pha loãng calci folinat pentahydrat với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% trước khi sử dụng. Tham khảo thêm các mục Hạn dùng và Những lưu ý đặc biệt về tiêu hủy và các xử lý khác.
Giải cứu bằng calci folinat pentahydrat trong liệu pháp điều trị bằng methotrexat:
Do liều giải cứu bằng calci folinat pentahydrat phụ thuộc vào liều lượng và cách dùng của methotrexat ở mức liều trung bình hoặc liều cao, phác đồ liều dùng methotrexat sẽ định hướng cho chế độ liều dùng của calci folinat pentahydrat. Do đó, tốt nhất nên tham khảo phác đồ dùng methotrexat liều trung bình hoặc cao để lựa chọn liều lượng và cách dùng cho calci folinat pentahydrat.
Có thể tham khảo hướng dẫn liều lượng và cách dùng dưới đây cho người lớn, người cao tuổi và trẻ em:
Phải dùng calci folinat pentahydrat theo đường tiêm truyền cho bệnh nhân mắc hội chứng kém hấp thu hoặc các rối loạn tiêu hóa khác mà quá trình hấp thu calci folinat pentahydrat qua ruột không được đảm bảo. Nên sử dụng các mức liều trên 25-50 mg theo đường tiêm truyền do hiện tượng bão hòa hấp thu calci folinat pentahydrat qua đường tiêu hóa.
Giải cứu bằng calci folinat pentahydrat là cần thiết khi dùng các mức liều methotrexat trên 500 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể và nên xem xét calci folinat pentahydrat khi sử dụng methotrexat liều 100 - 500 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể.
Liều lượng và thời gian sử dụng calci folinat pentahydrat phụ thuộc chủ yếu vào loại và liều methotrexat, sự xuất hiện của các triệu chứng ngộ độc và khả năng đào thải methotrexat của từng bệnh nhân. Về mặt nguyên tắc, liều calci folinat pentahydrat đầu tiên là 15 mg (6-12 mg/m^2) được sử dụng trong khoảng 12-24 giờ (muộn nhất là 24 giờ) sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Liều tương tự được dùng mỗi 6 giờ trong khoảng thời gian 72 giờ. Sau một số liều tiêm truyền, có thể chuyển sang sử dụng calci folinat pentahydrat theo đường uống.
Ngoài việc sử dụng calci folinat pentahydrat, các biện pháp đảm bảo đào thải nhanh methotrexat (duy trì đi tiểu nhiều và kiềm hóa nước tiểu) đóng vai trò quan trọng trong điều trị giải cứu bằng calci folinat pentahydrat. Cần theo dõi chức năng thận bằng cách kiểm tra nồng độ creatinin huyết thanh hàng ngày.

48 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat, nên kiểm tra nồng độ methotrexat còn lại trong tuần hoàn. Nếu nồng độ methotrexat còn lại > 0,5 µmol/L, cần hiệu chỉnh liều calci folinat pentahydrat theo bảng sau:

Nồng độ methotrexat còn lại trong máu tại thời điểm 48 giờ sau khi bắt đầu sử dụng:	Lượng calci folinat pentahydrat cần bổ sung mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ hoặc cho tới khi nồng độ methotrexat đạt dưới 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

Phối hợp với 5-fluorouracil trong liệu pháp gây độc tế bào:

Các chế độ điều trị và mức liều khác nhau đã được sử dụng nhưng chưa có mức liều nào được xem là tối ưu.

Các chế độ trị liệu sau đây đã được sử dụng cho người lớn và người cao tuổi trong điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển hoặc di căn, được đưa ra làm ví dụ. Chưa có dữ liệu về việc phối hợp các thuốc này ở trẻ em:

Chế độ liều hai lần mỗi tháng: Calci folinat pentahydrat 200 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trên 2 giờ, sau đó tiêm bolus tĩnh mạch 5-FU với liều 400 mg/m^2 và truyền tĩnh mạch 5-FU (600 mg/m^2) trong 22 giờ trong 2 ngày liên tiếp, sau mỗi 2 tuần vào ngày 1 và 2.

Chế độ liều hàng tuần: Calci folinat pentahydrat 20 mg/m^2 tiêm bolus tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch 200 đến 500 mg/m^2 trên 2 giờ cùng với 5-FU 500 mg/m^2 tiêm bolus tĩnh mạch vào giữa hoặc cuối thời điểm truyền calci folinat pentahydrat.

Chế độ liều hàng tháng: Calci folinat pentahydrat 20 mg/m^2 tiêm bolus tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch 200 đến 500 mg/m^2 trong thời gian trên 2 giờ, ngay sau đó dùng 5-FU với liều 425 hoặc 370 mg/m^2 tiêm bolus tĩnh mạch trong 5 ngày liên tiếp.

Trong liệu pháp phối hợp với 5-fluorouracil, có thể cần phải hiệu chỉnh liều 5-fluorouracil và thời gian nghỉ giữa các đợt điều trị tùy theo tình trạng bệnh nhân, đáp ứng lâm sàng và độc tính giới hạn liều như đã công bố trong phần thông tin sản phẩm của 5-fluorouracil. Không cần phải giảm liều calci folinat pentahydrat.

Số chu kỳ điều trị lặp lại tùy theo quyết định của bác sĩ.

Giải độc các thuốc đối kháng acid folic: Trimetrexat, trimethoprim và pyrimethamin:

- Nhiễm độc trimetrexat:

• Dự phòng: Nên dùng calci folinat pentahydrat hàng ngày trong quá trình điều trị bằng trimetrexat và trong 72 giờ sau khi sử dụng liều trimetrexat cuối cùng. Có thể sử dụng calci folinat pentahydrat theo đường tiêm truyền tĩnh mạch với liều 20 mg/m^2 trong 5 đến 10 phút mỗi 6 giờ với tổng liều hàng ngày là 80 mg/m^2, hoặc theo đường uống với 4 liều 20 mg/m^2 sau những khoảng thời gian bằng nhau. Cần hiệu chỉnh liều calci folinat pentahydrat hàng ngày tùy theo độc tính của trimetrexat trên huyết học.

• Quá liều (có thể xuất hiện khi dùng các mức liều trimetrexat trên 90 mg/m^2 không kèm theo calci folinat pentahydrat): Sau khi ngừng sử dụng trimetrexat, cần tiêm truyền tĩnh mạch calci folinat pentahydrat liều 40 mg/m^2 sau mỗi 6 giờ trong 3 ngày.

- Nhiễm độc trimethoprim:

• Sau khi ngừng sử dụng trimethoprim, dùng calci folinat pentahydrat 3-10 mg/ngày cho tới khi khôi phục được số lượng tế bào máu về bình thường.

- Nhiễm độc pyrimethamin:

• Trong trường hợp sử dụng liều cao pyrimethamin hoặc điều trị kéo dài với liều thấp, nên dùng đồng thời calci folinat pentahydrat 5 đến 50 mg/ngày, tùy theo kết quả xét nghiệm số lượng tế bào máu ngoại vi.

Chống chỉ định:

• Quá mẫn với calci folinat pentahydrat hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.

• Thiếu máu ác tính hoặc các tình trạng thiếu máu hồng cầu to khác do thiếu vitamin B_{12}.

Thông tin về việc sử dụng calci folinat pentahydrat cùng với methotrexat hoặc 5-fluorouracil trong thời kì mang thai và cho con bú, xem mục Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú và Tóm tắt đặc tính sản phẩm của các chế phẩm có chứa methotrexat và 5-fluorouracil.

Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:

Chỉ được sử dụng calci folinat theo đường tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch và không được tiêm vào tủy sống. Sau khi tiêm tủy sống quá liều methotrexat, tình trạng tử vong đã được ghi nhận khi tiêm tủy sống acid folinic.

Thận trọng chung:

Chỉ nên dùng calci folinat pentahydrat cùng với methotrexat hoặc 5-fluorouracil dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ lâm sàng đã có kinh nghiệm sử dụng các thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Điều trị bằng calci folinat pentahydrat có thể che lấp bệnh thiếu máu ác tính và các tình trạng thiếu máu hồng cầu to khác do thiếu vitamin B_{12}.

Nhiều thuốc gây độc tế bào ức chế tổng hợp ADN trực tiếp hoặc gián tiếp gây thiếu máu đại bào (hydroxycarbamid, cytarabin, mercaptopurin, thioguanin). Không nên điều trị các trường hợp thiếu máu đại bào này bằng acid folinic.

Ở bệnh nhân động kinh điều trị bằng phenobarbital, phenytoin, primidon và sucinimid, calci folinat pentahydrat có thể làm tăng tần suất động kinh do làm giảm nồng độ các thuốc chống động kinh trong huyết tương. Khuyến cáo theo dõi tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng, có thể giám sát nồng độ thuốc trong huyết tương và nếu cần, hiệu chỉnh liều thuốc chống động kinh trong quá trình điều trị bằng calci folinat pentahydrat và sau khi ngừng dùng thuốc này (xem thêm mục Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác).

Calci folinat pentahydrat /5-fluorouracil:

Calci folinat pentahydrat có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc 5-fluorouracil, đặc biệt là ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân yếu sức. Các biểu hiện hay gặp nhất là giảm bạch cầu, viêm niêm mạc, viêm miệng và/hoặc tiêu chảy, có thể giới hạn liều dùng. Khi sử dụng phối hợp calci folinat pentahydrat và 5-fluorouracil, nếu xuất hiện độc tính, phải giảm liều 5-fluorouracil so với khi dùng 5-fluorouracil đơn độc.

Không nên bắt đầu sử dụng hay duy trì việc phối hợp 5-fluorouracil/calci folinat pentahydrat ở bệnh nhân có triệu chứng nhiễm độc ở đường tiêu hóa, bất kể mức độ nghiêm trọng, cho tới khi tất cả các triệu chứng này đã hoàn toàn biến mất.

Do tiêu chảy có thể là dấu hiệu của tình trạng nhiễm độc tiêu hóa, bệnh nhân bị tiêu chảy phải được theo dõi cẩn thận cho tới khi các triệu chứng đã hoàn toàn biến mất, do tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng có thể xấu đi nhanh chóng, dẫn đến tử vong. Nếu tiêu chảy và/hoặc viêm miệng xuất hiện, cần giảm liều 5-FU cho tới khi các triệu chứng hoàn toàn biến mất, đặc biệt là ở người cao tuổi và bệnh nhân yếu sức do những đối tượng này dễ bị nhiễm độc. Do đó, cần đặc biệt thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân đã được xạ trị ban đầu, khuyến cáo bắt đầu sử dụng 5-fluorouracil với liều thấp.

Không được trộn lẫn calci folinat pentahydrat với 5-fluorouracul trong cùng một kim tiêm hoặc một bộ truyền dịch.

Nên giám sát nồng độ calci ở bệnh nhân sử dụng phối hợp 5-fluorouracil/calci folinat pentahydrat và cần bổ sung calci khi nồng độ calci trong máu thấp.

Calci folinat pentahydrat /methotrexat:

Thông tin cụ thể về việc giảm độc tính của methotrexat, tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của methotrexat.

Calci folinat pentahydrat không ảnh hưởng đến độc tính ngoài huyết học của methotrexat như nhiễm độc thận do lắng đọng methotrexat và/hoặc sản phẩm chuyển hóa ở thận. Bệnh nhân chậm đào thải methotrexat dễ tiến triển tình trạng suy thận có thể hồi phục và tất cả các độc tính liên quan đến methotrexat (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của methotrexat). Tình trạng suy thận từ trước hoặc do methotrexat thường gây chậm bài tiết methotrexat, có thể cần dùng calci folinat pentahydrat liều cao hơn hoặc kéo dài hơn.
Phải tránh sử dụng calci folinat pentahydrat liều quá cao do có thể gây giảm hoạt tính kháng u của methotrexat, đặc biệt là u ở hệ thần kinh trung ương nơi calci folinat pentahydrat tích lũy sau khi dùng nhắc lại.
Tình trạng kháng methotrexat do giảm vận chuyển qua màng thường đồng nghĩa với việc kháng acid folinic do cả hai thuốc đều có cùng cơ chế vận chuyển.
Quá liều không chủ ý thuốc đối kháng folat như methotrexat cần được điều trị cấp cứu. Khi khoảng cách sử dụng giữa methotrexat và calci folinat pentahydrat tăng lên, hiệu qủa giải độc của calci folinat pentahydrat giảm.
Phải luôn cân nhắc khả năng bệnh nhân sử dụng các thuốc khác có tương tác với methotrexat (như các thuốc cản trở đào thải methotrexat hoặc gắn với albumin huyết thanh) khi nhận thấy các bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng hoặc độc tính trên lâm sàng.
Cảnh báo về lượng natri:
Calci folinat pentahydrat 50 mg, bột và dung môi pha thành dung dịch tiêm: Thuốc này có chứa dưới 23 mg (1 mmol) natri trong mỗi lọ, như vậy có thể coi như "không chứa natri".

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:
Khi sử dụng kết hợp calci folinat pentahydrat cùng với thuốc đối kháng acid folic (như cotrimoxazol, pyrimethamin), hiệu quả của thuốc đối kháng acid folic có thể giảm hoặc hoàn toàn bị trung hòa.
Calci folinat pentahydrat có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh: phenobarbital, primidon, phenytoin, sucinimid và có thể làm tăng tần suất cơn động kinh (tình trạng giảm nồng độ các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym trong huyết tương có thể xảy ra do folat là một trong các yếu tố kết hợp làm tăng chuyển hóa các thuốc này ở gan) (xem thêm các mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Tác dụng không mong muốn).
Sử dụng đồng thời calci folinat pentahydrat và 5-fluorouracil làm tăng hiệu quả và độc tính của 5-fluorouracil (xem các mục Liều lượng và cách dùng, Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Tác dụng không mong muốn).

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:
Phụ nữ có thai: Chưa có đủ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng được tiến hành trên phụ nữ mang thai hoặc cho con bú. Chưa tiến hành nghiên cứu nào về độc tính của calci folinat pentahydrat với sinh sản trên động vật. Chưa có bằng chứng cho thấy acid folic gây ra các tác dụng có hại khi sử dụng trong thai kì. Chỉ nên dùng methotrexat một cách hạn chế trong thai kì khi lợi ích của thuốc đối với người mẹ vượt trội so với những nguy hiểm với thai nhi. Nếu methotrexat và các thuốc đối kháng folat được dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú, chưa có hạn chế về việc sử dụng calci folinat pentahydrat để làm giảm độc tính và trung hòa tác dụng của các thuốc này.
5-fluorouracil thường bị chống chỉ định cho phụ nữ mang thai và cho con bú, ngay cả khi sử dụng phối hợp calci folinat pentahydrat cùng với 5-fluorouracil.
Cần tham khảo thêm tóm tắt đặc tính sản phẩm của methotrexat, các thuốc đối kháng folat khác và các thuốc có chứa 5-fluorouracil.
Phụ nữ cho con bú: Chưa rõ calci folinat pentahydrat có được tiết vào sữa mẹ hay không. Có thể sử dụng calci folinat pentahydrat trong thời kì cho con bú trong trường hợp cần thiết tùy theo chỉ định điều trị.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:
Chưa có bằng chứng cho thấy calci folinat pentahydrat ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn như tiêu chảy, sốt, mất ngủ...đã được ghi nhận, cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn:
Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo quy ước tần suất (rất hay gặp (≥ 1/10), hay gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000)) và theo hệ cơ quan:
Với cả 2 chỉ định điều trị:
Rối loạn hệ miễn dịch:
Rất hiếm gặp (< 1/10.000): Các phản ứng dị ứng như phản ứng phản vệ và mày đay.
Rối loạn tâm thần:
Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000): Mất ngủ, kích động và trầm cảm khi dùng liều cao.
Rối loạn thần kinh:
Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000): Tăng tần suất cơn động kinh (xem thêm mục Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác).
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng:
Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100): Sốt đã được ghi nhận sau khi sử dụng calci folinat pentahydrat dạng dung dịch tiêm.
Liệu pháp phối hợp với 5-fluorouracil:
Thông thường, độ an toàn của thuốc tùy thuộc vào chế độ điều trị bằng 5-fluorouracil đã áp dụng do tình trạng tăng độc tính gây ra bởi 5-fluorouracil:
Chế độ hàng tháng:
Rối loạn tiêu hóa:
Rất hay gặp (≥ 1/10): Nôn và buồn nôn.
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng:
Rất hay gặp (≥ 1/10): Nhiễm độc niêm mạc (nghiêm trọng).
Không ghi nhận trình trạng tăng các độc tính khác của 5-fluorouracil (như độc tính trên thần kinh).
Chế độ hàng tuần:
Rối loạn tiêu hóa:
Rất hay gặp (≥ 1/10): Tiêu chảy cùng với mức độ nhiễm độc cao hơn và mất nước khiến bệnh nhân phải nhập viện hoặc thậm chí tử vong.
Thông báo cho bác sỹ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải trong quá trình dùng thuốc.

Quá liều:
Chưa có dị tật nào được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng calci folinat pentahydrat ở liều cao hơn đáng kể so với liều đề nghị. Tuy niên, sử dụng liều cao calci folinat pentahydrat có thể làm mất tác dụng điều trị của các thuốc đối kháng acid folic.
Nếu xảy ra tình trạng quá liều khi dùng phối hợp 5-fluorouracil và calci folinat pentahydrat, cần tuân thủ hướng dẫn xử trí quá liều 5-FU.

Tương kỵ:
Tương kị đã được ghi nhận giữa dạng calci folinat pentahydrat tiêm và các thuốc tiêm droperidol, fluorouracil, foscarnet và methotrexat.
Droperidol:
1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml cùng với calci folinat pentahydrat 5 mg/0,5 ml: Kết tủa ngay sau khi trộn lẫn trực tiếp trong bơm tiêm trong 5 phút ở 25°C, sau đó ly tâm 8 phút.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml cùng với calci folinat pentahydrat 10 mg/0,5 mg: Kết tủa ngay khi các thuốc được tiêm kế tiếp nhau vào đoạn dây truyền dịch chữ Y mà không tráng rửa dây truyền dịch giữa các lần tiêm.

Fluorouracil:

Không được trộn lẫn calci folinat pentahydrat trong cùng một bộ dây truyền dịch với 5-fluorouracil do có thể gây kết tủa. Fluorouracil 50 mg/ml cùng với calci folinat pentahydrat 20 mg/ml, có hoặc không kèm theo dung dịch dextrose 5% trong nước, tương kị nhau khi trộn lẫn ở các tỉ lệ khác nhau và bảo quản ở 4°C, 23°C hoặc 32°C trong dụng cụ làm từ polyvinyl clorid.

Foscarnet:

Foscarnet 24 mg/ml cùng với calci folinat pentahydrat 20 mg/ml: Tạo dung dịch vàng đục.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha lại: 8 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C hoặc bảo quản trong tủ lạnh (2°C – 8°C) trong tối đa 24 giờ. Dung dịch thuốc không sử dụng trong khoảng thời gian này cần loại bỏ.

Bảo quản:

Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát.

Đóng gói:

Hộp 1 lọ thuốc + 1 ống dung môi x 5 ml.

Những lưu ý đặc biệt về tiêu hủy và các xử lý khác:

Trước khi sử dụng, cần kiểm tra dung dịch calci folinat pentahydrat bằng mắt thường. Dung dịch tiêm hoặc truyền phải trong và có màu vàng nhạt. Nếu phát hiện dung dịch bị vẩn đục hoặc có tiểu phân không tan, cần loại bỏ. Dung dịch calci folinat pentahydrat tiêm hoặc truyền chỉ được dùng một lần. Bất kì phần dung dịch nào không sử dụng phải tiêu hủy theo các yêu cầu tại cơ sở điều trị.

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid) - Spain (Tây Ban Nha)

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh