

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 04/7/2018

Packing Graphic Design (Packing)
Calcium folinate-Belmed

NN 24692

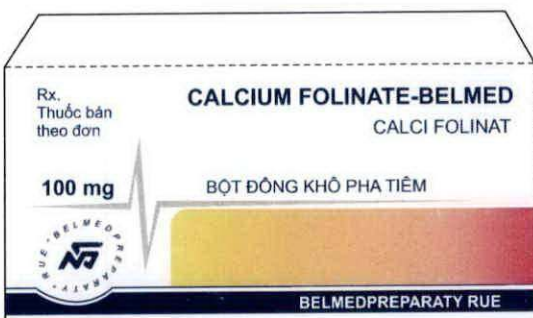
RS1

94/100

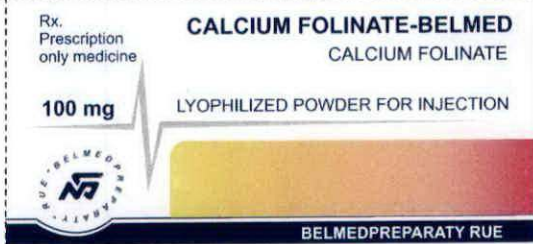


Batch No: dd/mm/yyyy
Mfg. Date: dd/mm/yyyy
Exp. Date: dd/mm/yyyy

Bar code disposition



Thành phần: Mỗi lọ chứa:
Calcium folinat (tính theo folic acid) - 100 mg
Methylparahydroxybenzoat - 1,0 mg
Đường dùng: tiêm bắp; tiêm, truyền tĩnh mạch
Quy cách: Hộp 01 lọ
SDK: XX-XXXX-XX
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc
trọng từ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Số lô, ngày sản xuất, hạn dùng: xem "Batch No.", "Mfg. Date",
"Exp. Date" trên vỏ hộp
Bảo quản: tránh ánh sáng ở nhiệt độ dưới 30°C
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.



Sản xuất bởi:
Belmedpreparaty RUE
220007, Minsk, 30 Fabritsius Street, Cộng hòa Belarus.
DNNK:

- Pantone 282C
- Yellow
- Magenta

Packing Graphic Design (Sticker)
Calcium folinate-Belmed



Handwritten signature or mark.

 Pantone 282C

 Pantone 165C

Rx. Thuốc bán theo đơn

CALCIUM FOLINATE – BELMED

Calci folinat (Folinic axit) 100 mg

(Phần hướng dẫn sử dụng dành cho cán bộ y tế)



THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa:

Hoạt chất: Calci folinat (folinic axit) 100 mg

Tá dược: methylparahydroxybenzoat 1,0 mg

DẠNG BÀO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG:

Bột đông khô pha tiêm – 1 lọ chứa 100 mg hoạt chất (tính theo folinic axit)

CẢM QUAN: khối xộp màu vàng nhạt đến vàng, màu sắc không đồng nhất, hút ẩm.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Giải độc các thuốc đối kháng axit folic

Mã ATC: V03AF03

Calci folinat (hay leucovorin calci) là dẫn chất của axit tetrahydrofolic, dạng khử của axit folic, là chất tham gia như một đồng yếu tố cho phản ứng chuyển vận một carbon trong sinh tổng hợp purin và pyrimidin của axit nucleic. Sự suy giảm tổng hợp thymidylat ở người thiếu hụt axit folic gây tổng hợp DNA khiếm khuyết và gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Do có thể dễ dàng biến đổi thành các dẫn chất khác của axit tetrahydrofolic nên axit folinic là chất giải độc mạnh cho tác dụng độc của các chất đối kháng axit folic (như methotrexat, pyrimethamin, trimethoprim) cả lên quá trình tạo máu lẫn trên lưới nội mô. Trong một số bệnh ung thư, axit folinic thâm nhập vào các tế bào và giải cứu các tế bào bình thường khỏi tác dụng độc của các chất đối kháng axit folic tốt hơn là các tế bào u, do có sự khác nhau trong cơ chế chuyển vận qua màng. Nguyên lý này là cơ sở cho liệu pháp methotrexat liều cao phối hợp với giải cứu bằng axit folinic. Axit folinic có thể làm mất tác dụng điều trị và tác dụng độc của các chất đối kháng axit folic, các chất này ức chế enzym dihydrofolat reductase.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

In vivo, calci folinat hấp thu nhanh, nhiều và biến đổi thành 5-methyltetrahydrofolat, là dạng vận chuyển và dự trữ chính của folat trong cơ thể. Khi tiêm bắp, sinh khả dụng toàn thân tương đương với đường tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh huyết thanh (Cmax) đạt thấp hơn.

Chuyển hóa

Calci folinat là một đồng phân quang học dạng L (L-5-formyl-tetrahydrofolate, L-5-formyl-THF), là dạng đồng phân đối quang (enantiomer) có hoạt tính. Sản phẩm chuyển hóa chủ yếu của axit folinic là axit 5-methyltetrahydrofolic (5-metyl-THF) sản sinh chủ yếu ở gan và niêm mạc ruột.

Phân bố

Thể tích phân bố của folinic axit vẫn chưa được biết. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của folinic axit (C_{max}) đạt sau khi tiêm tĩnh mạch 10 phút.

Diện tích dưới đường cong (AUC) của L-5-formyl-THF và 5-methyl-THF lần lượt là 28.4 ± 3.5 mg.min/l và 129 ± 112 mg.min/l sau khi tiêm 1 liều 25 mg. Dạng đồng phân D không hoạt tính có nồng độ cao hơn L-5-formyltetrahydrofolate.

Tổng nồng độ folat huyết thanh bình thường thay đổi từ 0,005 - 0,015 microgam/ml. Folat tập trung mạnh ở dịch não tủy, nồng độ bình thường trong dịch não tủy là 0,016 - 0,021 microgam/ml. Nồng độ folat bình thường trong hồng cầu là 0,175 - 0,316 microgam/ml. Nói chung, nồng độ folat huyết thanh dưới 0,002 microgam/ml thường gây ra thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Sau khi tiêm bắp một liều 15 mg ($7,5 \text{ mg/m}^2$) cho nam giới khỏe mạnh, thì đạt nồng độ đỉnh folat huyết thanh trung bình 0,241 microgam/ml trong vòng 40 phút. Ở nam giới khỏe mạnh, sau khi uống một liều 15 mg ($7,5 \text{ mg/m}^2$) thì đạt nồng độ đỉnh folat huyết thanh trung bình 0,268 microgam/ml sau 1,72 giờ.

Diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian của folat trong huyết thanh (AUCs) sau khi tiêm mỏng thấp hơn 8% sau khi tiêm vào cơ delta và thấp hơn 12% sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Axit tetrahydrofolic và các dẫn chất của nó phân bố vào tất cả các mô; khoảng một nửa folat dự trữ của cơ thể ở trong gan. ở một số ít người bệnh, nồng độ folat trong mật gấp 4,5 lần nồng độ trong huyết tương sau khi uống 2 mg axit folinic.

Thải trừ

Thuốc bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng 10-formyl-tetrahydrofolat và 5, 10-methenyl-tetrahydrofolat. 80-90% bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính 5- và 10-formyl-tetrahydrofolat), 5-8% bài tiết qua phân.

Thời gian bán thải của đồng phân dạng L có hoạt tính (L-5-formyl-tetrahydrofolat, axit folinic) là 32 – 35 phút và đồng phân D (D-5-formyl-tetrahydrofolat) không có hoạt tính là 352 – 485 phút.

Tổng thời gian bán thải cuối cùng của các chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 6 giờ (sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp).

CHỈ ĐỊNH

Phòng và điều trị ngộ độc các thuốc đối kháng axit folic (VD. Khi dùng liều cao methotrexat, trimetrexat, trimethoprim, và pyrimetamin). Ngăn ngừa tác dụng độc tính của methotrexat khi nâng liều.

Điều trị ung thư đại trực tràng muộn (trong điều trị kết hợp với fluorouracil).

Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu axit folic (bao gồm cả thiếu máu do hội chứng kém hấp thu, suy dinh dưỡng, có thai, bệnh viêm ruột loét miệng, trẻ nhỏ (infant) trong trường hợp thiếu dihydrofolat reductase do di truyền).

CÁCH DÙNG

Thuốc có thể dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Không tiêm trong tủy sống.

Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch, do thuốc tiêm có chứa calci, nên không được tiêm tĩnh mạch calci folinat quá 160 mg/phút (16 ml dung dịch 10 mg/ml hoặc 8 ml dung dịch 20 mg/ml mỗi phút).

Để chuẩn bị dung dịch tiêm, hòa tan 100 mg hoạt chất trong lọ với 10 ml nước pha tiêm vô khuẩn để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml. Dung dịch đã pha có thể được bảo quản ở điều kiện vô khuẩn trong 12 giờ ở nhiệt độ dưới 30°C.

Trước khi truyền tĩnh mạch thuốc có thể được pha loãng với một dung dịch truyền tĩnh mạch đẳng trương vô khuẩn, không chất bảo quản như dextrose 5% hoặc natri chlorid 0,9% pha tiêm. Nên sử dụng dung dịch ngay sau khi pha. Trường hợp không dùng ngay có thể bảo quản ở điều kiện vô khuẩn trong 12 giờ ở nhiệt độ dưới 30°C.

LIỀU LƯỢNG

Liều calci folinat biểu thị theo axit folinic.

Điều trị bổ trợ calci folinat phải được dùng đường tiêm trên các bệnh nhân bị hội chứng kém hấp thu hoặc các rối loạn dạ dày - ruột khác khi sự hấp thu đường ruột không đảm bảo. Liều dùng trên 25-50 mg nên được tiêm do sự hấp thu calci folinat trong ruột bị bão hòa.

Giải độc bằng Calci folinat trong điều trị với methotrexat

Bởi vì phác đồ, liều calci folinat tùy thuộc rất nhiều vào liều dùng và đường dùng của điều trị methotrexat liều cao hoặc liều trung bình, phác đồ methotrexat sẽ quyết định chế độ liều bổ trợ calci folinat. Do đó, tốt nhất nên tham khảo liều dùng và cách dùng calci folinat trong các phác đồ điều trị methotrexat liều trung bình hoặc liều cao.

Các hướng dẫn dưới đây có thể đưa ra như một minh họa cho các phác đồ điều trị bổ trợ calci folinat được sử dụng trên bệnh nhân người lớn, người già và trẻ em:

Điều trị bổ trợ với calci folinat là cần thiết khi methotrexat được dùng với liều lớn hơn 500 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể và nên được cân nhắc với các liều methotrexat từ 100mg - 500mg/m² diện tích bề mặt cơ thể.

Liều và thời gian sử dụng của calci folinat chủ yếu tùy thuộc vào loại và liều điều trị methotrexat, sự xuất hiện của các triệu chứng nhiễm độc, và khả năng bài tiết methotrexat của từng bệnh nhân. Theo quy định, liều đầu của calci folinat là 15 mg (6-12 mg/m²) được truyền trong vòng 12-24 giờ (chậm nhất là 24 giờ) sau khi bắt đầu truyền methotrexat để cho methotrexat phát huy tác dụng điều trị ung thư (tác dụng này bị trung hòa nếu dùng axit folinic đồng thời. Liều tương tự được truyền sau mỗi 6 giờ trong vòng 72 giờ. Sau một số liều tiêm/truyền việc điều trị có thể chuyển qua đường uống.

Ngoài việc sử dụng calci folinat, các biện pháp để đảm bảo sự bài tiết methotrexat nhanh chóng (duy trì lượng nước tiểu cao và kiềm hóa nước tiểu) là một phần không thể tách rời của phương pháp điều trị bổ trợ calci folinat. Cần theo dõi chức năng thận thông qua các phép đo creatinine huyết thanh hàng ngày. 48 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat, nên đo nồng độ methotrexat còn lại trong máu. Nếu nồng độ methotrexat còn lại > 0.5 µmol/l, liều lượng calci folinat nên được điều chỉnh theo bảng sau:

Nồng độ methotrexat còn lại trong máu sau 48 giờ kể từ khi bắt đầu truyền methotrexat	Calci folinat bổ sung được truyền sau mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ hoặc cho đến khi nồng
---	---

	độ methotrexat trong máu thấp hơn 0.05 $\mu\text{mol/l}$:
> 0.5 $\mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
> 1.0 $\mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
> 2.0 $\mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

Dự phòng và điều trị độc tính Trimetrexat

Dự phòng: Axit folinic thường dùng để dự phòng độc tính nguy hiểm và đe dọa tính mạng cho người bệnh suy giảm miễn dịch, dùng trimetrexat glucuronat để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii*. Calci folinat nên được dùng mỗi ngày trong thời gian điều trị bằng trimetrexat và trong 72 giờ sau khi dùng liều trimetrexat cuối cùng. Calci folinat có thể được dùng hoặc bằng đường tĩnh mạch với liều 20 mg/m^2 trong 5 đến 10 phút sau mỗi 6 giờ để đạt tổng liều hàng ngày 80 mg/m^2 , hoặc đường uống với 4 liều 20 mg/m^2 được dùng ở các khoảng thời gian bằng nhau. Liều hàng ngày của calci folinat nên được điều chỉnh tùy thuộc vào độc tính huyết học của trimetrexat.

Quá liều: (có thể xảy ra với liều trimetrexat trên 90 mg/m^2 nếu không dùng đồng thời với calci folinat): sau khi ngừng trimetrexat, tiêm tĩnh mạch calci folinat 40 mg/m^2 sau mỗi 6 giờ trong 3 ngày.

Giải độc Pyrimethamin

Trong trường hợp điều trị liều cao pyrimethamin hoặc điều trị kéo dài với liều thấp, cần phải sử dụng đồng thời calci folinat 5-50 mg/ngày , dựa trên kết quả xét nghiệm máu ngoại biên.

Giải độc Trimethoprim

Sau khi ngưng trimethoprim, dùng calci folinat 3-10 mg/ngày cho đến khi phục hồi công thức máu bình thường.

Trong điều trị kết hợp với 5-fluorouracil

Các phác đồ khác nhau và liều lượng khác nhau được sử dụng, không có liều lượng nào được chứng minh là một liều tối ưu.

Các phác đồ sau đây đã được sử dụng ở người lớn và người cao tuổi trong điều trị ung thư đại trực tràng và ung thư kết tràng. Không có dữ liệu về việc sử dụng các kết hợp này ở trẻ em.

Phác đồ theo chu kỳ 2 tháng: Calci folinat 200 mg/m^2 truyền tĩnh mạch hơn 2 giờ, tiếp theo truyền tĩnh mạch nhanh 5-fluorouracil liều 400 mg/m^2 và truyền tĩnh mạch 5-fluorouracil trong vòng 22 giờ (600 mg/m^2) trong 2 ngày liên tiếp, sau mỗi 2 tuần vào ngày 1 và 2.

Phác đồ theo tuần: Calci folinat truyền tĩnh mạch nhanh 20 mg/m^2 hoặc truyền tĩnh mạch 200-500 mg/m^2 hơn 2 giờ cộng với tiêm tĩnh mạch nhanh 500 mg/m^2 5-fluorouracil vào cuối thời gian truyền calci folinat.

Phác đồ theo tháng: Calci folinat truyền tĩnh mạch nhanh 20 mg/m² hoặc truyền tĩnh mạch 200-500 mg/m² hơn 2 giờ, ngay lập tức sau đó truyền tĩnh mạch nhanh 425 hoặc 370 mg/m² 5-fluorouracil trong suốt 5 ngày liên tiếp.

Đối với điều trị phối hợp với 5-fluorouracil, cần phải điều chỉnh liều 5-fluorouracil và khoảng cách giữa các đợt điều trị tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân, đáp ứng lâm sàng và liều lượng hạn chế độc tính như đã nêu trong thông tin sản phẩm của 5-fluorouracil. Không cần phải giảm liều lượng calci folinat.

Số lần lặp lại chu kỳ điều trị tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ.

Chú ý: Calci folinat và fluorouracil cần tiêm riêng rẽ để tránh xảy ra kết tủa.

Điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ

Dùng axit folinic 1 mg/ngày, tiêm bắp, để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt axit folic. Thời gian dùng thuốc tùy thuộc vào đáp ứng của máu với thuốc, cả đối với máu ngoại vi và tủy xương. Nhìn chung, đáp ứng của người bệnh với thuốc phụ thuộc vào mức độ và tính chất của sự thiếu hụt axit folic, nhưng người bệnh thiếu hụt thường đáp ứng nhanh. Trong vòng 24 giờ đầu điều trị, tình trạng người bệnh được cải thiện, tủy xương bắt đầu sinh sản bình thường nguyên hồng cầu có nhân kết đặc trong vòng 48 giờ. Tăng hồng cầu lưới thường bắt đầu trong vòng 2 - 5 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp.

Để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu dihydrofolat reductase bẩm sinh cần tiêm bắp axit folinic 3 - 6 mg/ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với axit folinic hoặc thành phần khác của thuốc.

Thiếu máu ác tính và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ khác liên quan tới thiếu hụt cyanocobalamin (vitamin B₁₂).

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG

Calci folinat chỉ nên được tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và không được tiêm trong tủy sống.

Khuyến cáo chung

Có nguy cơ tiềm ẩn khi dùng calci folinat cho người thiếu máu chưa được chẩn đoán vì thuốc có thể che lấp chẩn đoán thiếu máu ác tính và các thể thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ khác do thiếu vitamin B₁₂.

Các triệu chứng huyết học có thể giảm trong khi các biến chứng thần kinh lại tiến triển. Điều này có thể gây tổn hại nặng hệ thần kinh trước khi có chẩn đoán chính xác. Chỉ các thầy thuốc có kinh nghiệm mới chỉ định dùng calci folinat phối hợp với methotrexat liều cao. Mặc dù dùng liệu pháp giải cứu bằng axit folinic, phản ứng ngộ độc với methotrexat vẫn có thể xảy ra, đặc biệt khi thời gian bán thải của methotrexat tăng (ví dụ suy thận). Vì vậy điều rất quan trọng là phải dùng calci folinat cho đến khi nồng độ methotrexat trong máu giảm xuống tới nồng độ không gây độc.

Nhiều thuốc độc tế bào - ức chế trực tiếp hoặc gián tiếp sự tổng hợp AND dẫn tới chứng đại hồng cầu macrocytosis (như hydroxycarbamide, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine). Chứng đại hồng cầu này không nên được điều trị với folinic axit.

Ở bệnh nhân động kinh được điều trị phenobarbital, hydantoin, phenytoin, primidone, và succinimide, sử dụng calci folinat có nguy cơ gia tăng tần suất các cơn động kinh do giảm nồng độ huyết tương của các thuốc chống động kinh. Cần theo dõi lâm sàng, có thể theo dõi nồng độ trong huyết tương và, nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều thuốc chống động kinh trong khi dùng calci folinat và sau khi ngưng thuốc (xem phần thêm phần Tương tác thuốc).

Khuyến cáo khi điều trị phối hợp Calci folinat/5-fluorouracil

Calci folinat có thể làm tăng nguy cơ độc tính của 5-fluorouracil, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược. Các biểu hiện thông thường nhất là giảm bạch cầu, viêm niêm mạc, viêm miệng và / hoặc tiêu chảy, có thể là hạn chế về liều. Cần kiểm tra công thức máu toàn bộ trước mỗi đợt điều trị, nhắc lại hàng tuần trong hai đợt đầu và một lần trong mỗi đợt tiếp theo, mỗi khi dùng liệu pháp phối hợp calci folinat và fluorouracil. Giảm liều fluorouracil ở người bệnh bị nhiễm độc vừa hoặc nặng về huyết học hoặc tiêu hóa. Ngừng liệu pháp khi số lượng bạch cầu giảm xuống $4000/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu là $130.000/\text{mm}^3$. Liệu pháp phối hợp này cũng ngừng khi có chứng cứ rõ ràng là có khối u phát triển.

Việc điều trị phối hợp 5-fluorouracil / calci folinat không nên bắt đầu và không được duy trì ở những bệnh nhân có triệu chứng độc tính dạ dày ruột, bất kể mức độ nghiêm trọng, cho đến khi tất cả các triệu chứng này đã biến mất hoàn toàn.

Vì tiêu chảy có thể là dấu hiệu của nhiễm độc đường tiêu hóa nên phải theo dõi cẩn thận các bệnh nhân bị tiêu chảy cho đến khi các triệu chứng đã biến mất hoàn toàn, vì một sự suy giảm lâm sàng nhanh dẫn đến tử vong có thể xảy ra. Nếu tiêu chảy và / hoặc viêm miệng xảy ra, nên giảm liều 5-fluorouracil cho đến khi các triệu chứng đã biến mất hoàn toàn. Đặc biệt là người cao tuổi và bệnh nhân có hoạt động thể chất thấp do bệnh tật, dễ bị những độc tính này. Do đó, cần chăm sóc đặc biệt khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân lớn tuổi và những bệnh nhân đã được xạ trị ban đầu, nên bắt đầu với một liều lượng 5-fluorouracil giảm.

Calci folinat không được trộn với 5-fluorouracil trong cùng một lần tiêm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch để tránh xảy ra kết tủa.

Cần theo dõi mức calci ở bệnh nhân điều trị phối hợp 5-fluorouracil / calci folinat và nên bổ sung calci nếu nồng độ calci thấp.

Khuyến cáo khi điều trị Calci folinat/methotrexat

Calci folinat không ảnh hưởng đến độc tính của methotrexat không liên quan đến hệ tạo máu như độc tính trên thận và / hoặc chất chuyển hoá trong thận. Bệnh nhân bị chậm thải trừ methotrexat có thể sẽ phát triển suy thận đảo ngược và tăng tất cả các độc tính có liên quan đến methotrexat. Sự có mặt của suy thận trước đó hoặc suy thận do methotrexat có thể liên quan đến việc bài tiết methotrexat trễ và có thể làm tăng nhu cầu liều cao hơn hoặc kéo dài việc sử dụng calci folinat.

Tránh dùng quá liều folinat vì điều này có thể làm giảm hoạt tính chống khối u của methotrexat, đặc biệt là với các khối u thần kinh trung ương, nơi calci folinat tích tụ sau các lần lặp đi lặp lại.

Khả năng đề kháng methotrexat do vận chuyển màng tế bào giảm cũng có nghĩa là đề kháng với axit folinic vì cả hai sản phẩm thuốc đều có cùng hệ thống vận chuyển.

Vô tình quá liều với một chất đối kháng folat như methotrexat, phải được coi là cấp cứu y tế. Vì khoảng thời gian giữa việc sử dụng methotrexat và giải cứu bằng calci folinat tăng, nghĩa là hiệu quả của calci folinat trong việc chống lại độc tính cũng giảm.

Khả năng bệnh nhân đang dùng các thuốc khác tương tác với methotrexat (ví dụ như các thuốc có thể cản trở việc loại bỏ methotrexat hoặc liên kết với albumin huyết thanh) cần luôn được xem xét khi phát hiện các bất thường trong kết quả xét nghiệm hoặc các độc tính lâm sàng quan sát được.

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TRẺ EM

Liệu pháp giải cứu bằng calci folinat trên bệnh nhân trẻ em trong điều trị ngộ độc các thuốc đối kháng axit folic cần tuân thủ theo các phác đồ điều trị của các thuốc đối kháng axit folic trên bệnh nhân trẻ em.

Không có dữ liệu về việc sử dụng điều trị kết hợp calci folinat với 5-fluorouracil ở trẻ em.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN

Không có nghiên cứu độc tính về sinh sản của calci folinat ở người và động vật.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và kiểm soát tốt được thực hiện ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú. Không có dấu hiệu cho thấy axit folic gây ra các tác hại nếu dùng trong thời kỳ mang thai. Trong thời gian mang thai, methotrexat chỉ nên được dùng theo chỉ dẫn nghiêm ngặt, trong đó nên đánh giá lợi ích của thuốc cho người mẹ đối với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Nếu điều trị bằng methotrexat hoặc các chất đối kháng folate khác được áp dụng đủ bệnh nhân có thai hoặc cho con bú, không có hạn chế đối với việc sử dụng calci folinat để làm giảm độc tính hoặc chống lại các ảnh hưởng của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng 5-fluorouracil trong thời kỳ mang thai và trong thời kỳ cho con bú sữa mẹ. Điều này cũng áp dụng cho việc sử dụng kết hợp calci folinat với 5-fluorouracil.

Phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết calci folinat có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nguy cơ tác dụng độc trên trẻ em bú mẹ chưa được rõ. Khi sử dụng thuốc này cần thận trọng khi cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không có bằng chứng nào chứng tỏ calci folinat có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Rất hiếm (<0,01%): phản ứng dị ứng, bao gồm phản ứng phản vệ và nổi mề đay.

Rối loạn tâm thần

Hiếm (0,01-0,1%): mất ngủ, kích động và trầm cảm sau khi sử dụng liều cao.

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm (0,01-0,1%): rối loạn dạ dày-ruột sau khi dùng liều cao.

Rối loạn thần kinh

Hiếm (0,01-0,1%): tăng tần suất các cơn động kinh

Rối loạn chung và điều kiện đường dùng thuốc

Không phổ biến (0.1-1%): sốt đã được quan sát thấy sau khi tiêm dung dịch calci folinat.

Tác dụng không mong muốn khi điều trị kết hợp với 5-fluorouracil

Thông thường, tình trạng an toàn tùy thuộc và phác đồ 5-fluorouracil được áp dụng do calci folinat làm tăng độc tính của 5-fluorouracil:

Phác đồ theo tháng:

Các rối loạn dạ dày – ruột

Rất phổ biến (>10%): nôn và buồn nôn

Các rối loạn chung và điều kiện về đường dùng thuốc

Rất phổ biến (>10%): độc tính niêm mạc nghiêm trọng.

Không làm tăng các độc tính khác của 5-fluorouracil (VD. độc thần kinh)

Phác đồ theo tuần

Các rối loạn dạ dày-ruột

Rất phổ biến (>10%): tiêu chảy với mức độ độc tính cao hơn, và mất nước, dẫn tới phải nhập viện điều trị và thậm chí có thể tử vong.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Không có báo cáo di chứng ở bệnh nhân đã nhận được calci folinat nhiều hơn đáng kể so với liều lượng khuyến cáo. Tuy nhiên, lượng calci folinat quá mức có thể làm giảm hoặc thậm chí mất hiệu quả hóa trị liệu của các thuốc kháng axit folic.

Xử trí: Không có điều trị đặc hiệu.

Nếu xảy ra quá liều khi kết hợp 5-fluorouracil và calci folinat, cần phải tuân thủ các hướng dẫn sử dụng quá liều cho 5-fluorouracil.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Calci folinat khi dùng đồng thời với các thuốc đối kháng axit folic làm giảm độc tính và cũng làm giảm tác dụng của các thuốc đối kháng.

Thuốc làm giảm tác dụng chống động kinh của phenobarbital, phenytoin và primidon.

Axit folinic làm tăng cả tác dụng và độc tính của fluorouracil do đó cần giảm liều của fluorouracil.

TƯƠNG KÝ

Tương kỵ có thể xảy ra giữa các thuốc tiêm calci folinat và các thuốc tiêm droperidol, fluorouracil, foscarnet.

Calci folinat và fluorouracil cần tiêm riêng rẽ để tránh xảy ra kết tủa.



CHỈ DẪN ĐẶC BIỆT

Trước khi dùng, thuốc nên được kiểm tra trực quan. Dung dịch tiêm hoặc truyền phải là dung dịch trong và vàng. Nếu thấy có vẩn đục hoặc các hạt lạ, dung dịch phải được loại bỏ. Dung dịch tiêm hoặc truyền calci folinat chỉ nên dùng cho một lần sử dụng và nên dùng ngay sau khi pha. Trường hợp không dùng ngay có thể bảo quản ở điều kiện vô khuẩn trong 12 giờ ở nhiệt độ dưới 30°C.

BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI

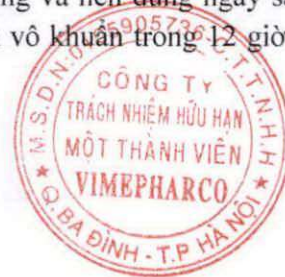
Hộp 01 lọ, mỗi lọ chứa 100 mg folinic axit.

NHÀ SẢN XUẤT

Belmedpreparaty RUE

30 Fabritsius St., 220007 Minsk, Cộng hòa Belarus

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: ngày/tháng/năm



Rx. Thuốc bán theo đơn

CALCIUM FOLINATE – BELMED

Calci folinat (folinic axit) 100 mg

(Phần hướng dẫn sử dụng dành cho người bệnh)



- ❖ Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- ❖ Để xa tầm tay trẻ em.
- ❖ Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa:

Hoạt chất: Calci folinat (folinic axit) 100 mg

Tá dược: methylparahydroxybenzoat 1,0 mg

DẠNG BẢO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG:

Bột đông khô pha tiêm - 1 lọ chứa 100 mg hoạt chất (tính theo folinic axit)

CẢM QUAN: khối xộp màu vàng nhạt đến vàng, màu sắc không đồng nhất, hút ẩm.

Nhóm dược lý: Giải độc các thuốc đối kháng axit folic

THUỐC NÀY DÙNG CHO BỆNH GÌ

Phòng và điều trị ngộ độc các thuốc đối kháng axit folic (VD. Khi dùng liều cao methotrexat, trimetrexat, trimethoprim, và pyrimetamin). Ngăn ngừa tác dụng độc tính của methotrexat khi nâng liều.

Điều trị ung thư đại trực tràng muộn (trong điều trị kết hợp với fluorouracil).

Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu axit folic (bao gồm cả thiếu máu do hội chứng kém hấp thu, suy dinh dưỡng, có thai, bệnh viêm ruột loét miệng, trẻ nhỏ (infant) trong trường hợp thiếu dihydrofolat reductase do di truyền).

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Thuốc có thể dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Trước khi truyền tĩnh mạch thuốc có thể được pha loãng với một dung dịch truyền tĩnh mạch đẳng trương vô khuẩn, không chất bảo quản như dextrose 5% hoặc natri chlorid 0,9% pha tiêm.

Bác sỹ sẽ quyết định liều chính xác và tần suất sử dụng thuốc cho bạn. Việc này tùy thuộc tình trạng sức khỏe đang được điều trị.

KHÔNG DÙNG METHOTREXAT TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP SAU

Thuốc tiêm calci folinat không được tiêm trong tủy sống.

Không dùng calci folinat trong các trường hợp sau:

- Mẫn cảm với axit folinic hoặc thành phần khác của thuốc.

- Thiếu máu ác tính và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ khác liên quan tới thiếu hụt cyanocobalamin (vitamin B₁₂).

Cần thông báo với bác sĩ trước khi sử dụng thuốc nếu bạn thuộc một trong các trường hợp trên.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Nếu bạn đang được điều trị với calci folinat và 5-flourouracil cùng lúc, hãy đặc biệt cẩn thận nếu:

- Bạn đã được điều trị xạ trị trước đó
- Nếu bạn có vấn đề về dạ dày, ruột.

Cần thông báo với bác sĩ trước khi sử dụng thuốc nếu bạn thuộc một trong các trường hợp trên.

THUỐC HOẶC THỰC PHẨM NÊN TRÁNH KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Cần đặc biệt cẩn thận khi bạn đang dùng các thuốc khác vì một số thuốc có thể tương tác với calci folinat. Ví dụ

- Calci folinat khi dùng đồng thời với các thuốc đối kháng axit folic làm giảm độc tính và cũng làm giảm tác dụng của các thuốc đối kháng.
- Thuốc làm giảm tác dụng chống động kinh của phenobarbital, phenytoin và primidon. Bác sĩ của bạn có thể kiểm tra nồng độ trong máu của các loại thuốc này và thay đổi liều để tránh co giật.
- Axit folinic làm tăng cả tác dụng và độc tính của 5-fluorouracil do đó cần giảm liều của 5-fluorouracil.

Vui lòng nói với bác sĩ nếu bạn đang dùng hoặc gần đây đã dùng bất kỳ loại thuốc nào khác, kể cả thuốc dung không theo đơn thuốc của bác sĩ.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Hãy nói với bác sĩ của bạn nếu bạn đang mang thai, đang cố mang thai hoặc cho con bú.

Bác sĩ sẽ không yêu cầu bạn sử dụng thuốc kháng axit folic hoặc 5-Fluorouracil trong khi bạn mang thai hoặc cho con bú. Tuy nhiên, nếu bạn được chỉ định điều trị với thuốc kháng axit folic trong khi mang thai hoặc cho con bú, calci folinat có thể được sử dụng để giảm tác dụng phụ của thuốc đó.

Hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ để được tư vấn trước khi dùng bất cứ loại thuốc nào.

SỬ DỤNG TRONG NHI KHOA

Liệu pháp giải cứu bằng calci folinat trên bệnh nhân trẻ em trong điều trị ngộ độc các thuốc đối kháng axit folic cần tuân thủ theo các phác đồ điều trị của các thuốc đối kháng axit folic trên bệnh nhân trẻ em.

Không có dữ liệu về việc sử dụng điều trị kết hợp calci folinat với 5-fluorouracil ở trẻ em.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có bằng chứng nào chứng tỏ calci folinat có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.



[Handwritten signature]

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Rất hiếm (<0,01%): Phản ứng dị ứng trầm trọng - bạn có thể bị phát ban ngứa đỏ, sưng tay, bàn chân, mắt cá, mắt cá, mặt, môi, miệng hoặc cổ họng (có thể gây khó khăn trong khi nuốt hoặc hít thở) và bạn có thể cảm thấy mệt mỏi. Đây là một tác dụng phụ nghiêm trọng. Bạn có thể cần chăm sóc y tế khẩn cấp. Tác dụng phụ nghiêm trọng này rất hiếm, xảy ra ở dưới 1 người trong 10000 người.

Rối loạn tâm thần

Hiếm (0,01-0,1%): mất ngủ, kích động và trầm cảm sau khi sử dụng liều cao.

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm (0,01-0,1%): rối loạn dạ dày-ruột sau khi dùng liều cao.

Rối loạn thần kinh

Hiếm (0,01-0,1%): tăng tần suất các cơn động kinh

Rối loạn chung và điều kiện đường dùng thuốc

Không phổ biến (0.1-1%): sốt đã được quan sát thấy sau khi tiêm dung dịch calci folinat.

Tác dụng không mong muốn khi điều trị kết hợp với 5-fluorouracil

Thông thường, tình trạng an toàn tùy thuộc và phác đồ 5-fluorouracil được áp dụng do calci folinat làm tăng độc tính của 5-fluorouracil:

Phác đồ theo tháng:

Các rối loạn dạ dày – ruột

Rất phổ biến (>10%): nôn và buồn nôn

Các rối loạn chung và điều kiện về đường dùng thuốc

Rất phổ biến (>10%): độc tính niêm mạc nghiêm trọng.

Không làm tăng các độc tính khác của 5-fluorouracil (VD. độc thần kinh)

Phác đồ theo tuần

Các rối loạn dạ dày-ruột

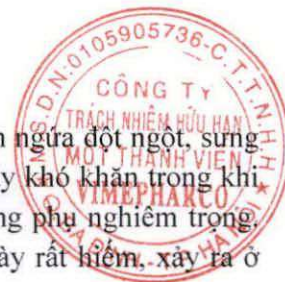
Rất phổ biến (>10%): tiêu chảy với mức độ độc tính cao hơn, và mất nước, dẫn tới phải nhập viện điều trị và thậm chí có thể tử vong.

Hãy thông báo ngay với bác sĩ nếu bạn gặp phải bất kì tác dụng phụ nào khi sử dụng thuốc bao gồm cả các tác dụng phụ không được liệt kê ở trên.

KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC HOẶC DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Thuốc này sẽ được cấp cho bạn trong bệnh viện, dưới sự giám sát của bác sĩ cho từng đợt điều trị. Sẽ hầu như không có trường hợp quên không dùng thuốc hoặc dùng thuốc quá liều, tuy nhiên, hãy nói với bác sĩ hoặc y tá của bạn nếu bạn có bất cứ mối quan tâm nào.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU



Không có báo cáo di chứng ở bệnh nhân đã nhận được calci folinat nhiều hơn đáng kể so với liều lượng khuyến cáo.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Không có điều trị đặc hiệu.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SỸ

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi có bất cứ dấu hiệu nghi ngờ nào liên quan đến những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc khi có bất cứ sự thay đổi nào trong quá trình điều trị.

BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc nên được dùng ngay sau khi được pha bởi chuyên viên y tế. Trước khi dùng, nên kiểm tra dung dịch thuốc bằng mắt. Dung dịch tiêm hoặc truyền phải là dung dịch trong và vàng. Nếu thấy có vẩn đục hoặc các hạt lạ, dung dịch phải được loại bỏ.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI

Hộp 01 lọ, mỗi lọ chứa 100 mg folinic axit.

NHÀ SẢN XUẤT

Belmedpreparaty RUE

30 Fabritsius St., 220007 Minsk, Cộng hòa Belarus

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: ngày/tháng/năm



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