

R_x**CALCILINAT F100**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô chứa:

- Thành phần hoạt chất:

Calcium Folinat tương đương 100 mg Acid Folinic

- Thành phần tá dược:

Mannitol tiêm, NaOH 2% vừa đủ 1 lọ

Mỗi ống dung môi chứa:

Nước cất vô khuẩn để tiêm 10 ml

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Bột đông khô pha tiêm

2.2. Mô tả dạng bào chế:

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng đến vàng nhạt.

3. Chỉ định:

- Phòng và điều trị ngộ độc do các chất đối kháng acid folic (ví dụ dùng liều cao methotrexat);

- Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic.

- Phối hợp liệu pháp 5-fluorouracil điều trị ung thư đại trực tràng muộn.

4. Liều dùng và cách dùng:**4.1. Liều dùng**

Liều Calcium Folinat biểu thị theo acid folinic.

** Dự phòng và điều trị độc tính với hệ huyết học liên quan đến các chất đối kháng acid folic:*

- Để giải độc, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch acid folinic với liều tương đương với lượng các chất đối kháng đã dùng, càng sớm càng tốt ngay sau khi phát hiện vô ý quá liều (trong vòng giờ đầu tiên). Tiêm bắp acid folinic mỗi lần 6 - 12 mg, cách 6 giờ một lần, tiêm 4 lần, để xử trí tác dụng phụ xảy ra khi dùng liều trung bình methotrexat.

- Phối hợp với liều cao methotrexat trong hóa trị liệu chống ung thư, liệu pháp giải cứu bằng acid folinic được dùng sau lúc bắt đầu dùng methotrexat một khoảng thời gian (6 - 24 giờ) để cho methotrexat phát huy tác dụng trị ung thư (tác dụng này bị trung hòa nếu dùng acid folinic đồng thời). Liều giải cứu acid folinic là 10 mg/m² tiêm, tiếp theo là uống 10 mg/m², cứ 6 giờ một lần, cho đến khi nồng độ methotrexat huyết thanh giảm xuống dưới 10⁻⁸ M. Nếu sau 24 giờ dùng methotrexat, creatinin huyết thanh của người bệnh tăng lên hơn 50% nồng độ creatinin trước khi dùng methotrexat hoặc nồng độ methotrexat cao hơn 5.10⁻⁶ M, thì cần tăng ngay lập tức liều acid folinic lên tới 100 mg/m², cách 3 giờ một lần, cho đến khi nồng độ methotrexat xuống dưới 10⁻⁶ M.

- Liều acid 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*, là 20 mg/m², cứ 6 giờ một lần. Tiếp tục dùng acid folinic trong ít nhất 72 giờ sau liều trimetrexat cuối cùng. Điều chỉnh liều dùng trimetrexat và acid folinic theo độ dung nạp của hệ huyết học.

- Liều dùng acid folinic để ngăn độc tính với máu do pyrimethamin thay đổi dựa trên liều của chất đối kháng acid folic và tình trạng lâm sàng người bệnh. Liều acid folinic (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) là 5 - 15 mg/ngày cho người bệnh dùng pyrimethamin.

*** Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ:**

- Dùng acid folinic 1 mg/ngày, tiêm bắp, để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt acid 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 acid 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 acid folinic 3 - 6 mg/ngày.

*** Điều trị phối hợp với 5-fluorouracil trong ung thư kết trực tràng muộn:**

- Dùng acid folinic theo một trong 2 phác đồ sau đây khi phối hợp với 5-fluorouracil để điều trị ung thư đại trực tràng muộn:

+ Tiêm tĩnh mạch chậm acid folinic 200 mg/m² trong thời gian trên 3 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 5-fluorouracil 370 mg/m².

+ Hoặc: Tiêm tĩnh mạch chậm acid folinic 20 mg/m² sau đó tiêm tĩnh mạch 5-fluorouracil 425 mg/m².

Calcium Folinat và 5-fluorouracil cần tiêm riêng rẽ để tránh xảy ra kết tủa.

Với cả 2 phác đồ, hàng ngày điều trị như trên trong 5 ngày. Điều trị nhắc lại, sau các khoảng thời gian 4 tuần, thêm 2 đợt nữa như trên. Sau đó có thể nhắc lại phác đồ, với khoảng cách 4 - 5 tuần, với điều kiện là độc tính của đợt điều trị trước đã dịu đi.

4.2. Cách dùng: Dùng để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng: Trong liệu pháp giải cứu bằng acid folinic sau liệu pháp liều cao methotrexat, nếu xảy ra ngộ độc tiêu hóa, buồn nôn, nôn, thì nên dùng acid folinic đường tiêm.

Do nước pha tiêm kim khuẩn có chứa cồn benzylic, nên khi dùng liều trên 10 mg/m² cần pha thuốc với nước pha tiêm vô khuẩn và sử dụng ngay. Do thuốc tiêm có chứa calci, nên không được tiêm tĩnh mạch Calcium Folinat quá 160 mg/phút (16 ml dung dịch 10 mg/ml hoặc 8 ml dung dịch 20 mg/ml mỗi phút).

5. Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc, thiếu máu ác tính và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ khác do thiếu vitamin B₁₂.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- Có nguy cơ tiềm ẩn khi dùng Calcium 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 Calcium Folinat phối hợp với methotrexat liều cao; mặc dù dùng liệu pháp giải cứu bằng acid folinic, phản ứng ngộ độc với methotrexat vẫn có thể xảy ra, đặc biệt khi nửa đời sinh học của methotrexat tăng (ví dụ suy thận). Vì vậy điều rất quan trọng là phải dùng Calcium Folinat cho đến khi nồng độ methotrexat trong máu giảm xuống tới nồng độ không gây độc.

- Calcium Folinat làm tăng độc tính của 5-fluorouracil, nên liệu pháp phối hợp Calcium Folinat và 5-fluorouracil chỉ nên được các thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng. 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 Calcium Folinat và 5-fluorouracil. Giảm liều 5-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/mm³ và số lượng tiểu cầu là 130.000/mm³. Liệu pháp phối hợp này cũng ngừng khi có chứng cứ rõ ràng là khối u phát triển. Có ý kiến cho rằng nguy cơ nhiễm độc đường tiêu hóa do 5-fluorouracil có thể tăng do dùng phối hợp với Calcium Folinat. Cần rất thận trọng khi dùng liệu pháp phối hợp này cho người cao tuổi và người bệnh suy nhược...

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không biết hoặc chưa thấy có nguy cơ khi dùng Calcium Folinat cho người mang thai. Chỉ dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Không biết thuốc có 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.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Chưa tìm thấy tài liệu cho thấy tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

- Liều cao acid folic làm mất tác dụng chống động kinh của phenobarbital, phenytoin và primidon và làm tăng số lần co giật ở bệnh nhi nhạy cảm.

- Liều cao Calcium Folinat có thể làm giảm tác dụng của methotrexat tiêm vào ống tủy sống.

- Acid folinic làm tăng độc tính của 5-fluorouracil.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Không được trộn lẫn Calcium Folinat với 5-fluorouracil vì gây vữa.

10. Tác dụng không mong muốn:

- Calcium Folinat không gây độc ở liều điều trị mặc dù đã thấy tăng tiểu cầu ở người bệnh dùng Calcium Folinat trong khi truyền động mạch methotrexat. Ngoài ra cũng đã gặp phản ứng quá mẫn, kể cả phản ứng dạng phản vệ và mày đay khi dùng cả đường uống lẫn đường tiêm.

- Hiếm khi gặp sốt, mày đay.

- Calcium Folinat có thể làm tăng độc tính của 5-fluorouracil dẫn đến tăng tỉ lệ biểu hiện tác dụng không mong muốn của 5-fluorouracil. Các tác dụng không mong muốn khi sử dụng 5-fluorouracil thường gặp là các trường hợp viêm miệng, viêm họng thực quản, ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm da, giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị. Ít gặp trường hợp giảm các huyết cầu, tiểu cầu, bạch cầu hạt; thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực; loét và chảy máu dạ dày ruột; dị ứng toàn thân; hội chứng tiểu não cấp; rung giật nhãn cầu, đau đầu; khó đờ, nứt nẻ, loạn cảm ban đỏ ở gan bàn tay và gan bàn chân; hẹp ống lệ, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng; mất phương hướng, lú lẫn, sáng khoái; viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

Liều quá cao Calcium Folinat có thể vô hiệu hóa tác dụng hóa trị liệu của các chất đối kháng acid folic.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Không có điều trị đặc hiệu.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic

Mã ATC: V03AF03

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Calcium Folinat (hay leucovorin calci) là dẫn chất của acid tetrahydrofolic, dạng khử của acid 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 acid nucleic. Sự suy giảm tổng hợp thymidylat ở người thiếu hụt acid 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 acid tetrahydrofolic nên acid folinic là chất giải độc mạnh cho tác dụng độc của các chất đối kháng acid folic (như methotrexat, pyrimethamin, trimethoprim) cả lên quá trình tạo máu lần trên lưới nội mô. Trong một số bệnh ung thư, acid folinic thâm nhập vào các tế bào và giải cứu các tế bào bình thường khỏi tác dụng độc của các chất đối kháng acid 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 acid folinic. Acid folinic có thể làm mất tác dụng điều trị và tác dụng độc của các chất đối kháng acid folic, các chất này ức chế enzym dihydrofolat reductase.

12.2 Đặc tính dược động học:

In vivo, Calcium Folinat hấp thu nhanh, nhiều và biến đổi thành 5-methyltetrahydrofolat, là dạng vận chuyển và dự trữ chính của folat trong cơ thể. 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 mg/m²) cho nam giới khỏe mạnh, thì đạt nồng độ đỉnh folat huyết thanh trung bình 0,241 microgam/ml trong vòng 40 phút. Diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian của folat trong huyết thanh (AUCs) sau khi tiêm mông thấp hơn 8% sau khi tiêm vào cơ delta và thấp hơn 12% sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Acid 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. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng 10-formyl tetrahydrofolat và 5, 10-methylen tetrahydrofolat. Có biểu hiện là chất chuyển hóa 5-methyltetrahydrofolat được dự trữ ở thận hơn là 5-formyl tetrahydrofolat (acid folinic).

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm + 1 ống dung môi nước cất 10ml.

Hộp 10 lọ bột đông khô pha tiêm

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

14.2 Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng:

- Lọ bột: Tiêu chuẩn cơ sở

- Ống dung môi (với quy cách hộp 1 lọ + 1 ống dung môi): ĐBVN

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTYBT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846