

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лейковорин Амакса

Leucovorin Amaxa

Склад:

діюча речовина: кальцію фолінат;

1 мл розчину містить 10,8 мг кальцію фолінату, що еквівалентно 10 мг кислоти фолінової;

допоміжні речовини: трометамол, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, жовтуватого кольору рідина, практично вільна від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії. Кальцію фолінат.

Код АТХ V03A F03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кальцію фолінат - кальцієва сіль 5-формілтетрагідрофолієвої кислоти. Він є активним метаболітом кислоти фолінової та важливим коферментом, необхідним для синтезу нуклеїнових кислот при цитостатичній терапії.

Кальцію фолінат часто застосовується для зниження токсичного ефекту або нейтралізації дії антагоністів фолатів, таких як метотрексат. Кальцію фолінат і антагоністи фолатів використовують один і той самий мембранний транспортер та конкурують за потрапляння до клітин, завдяки чому стимулюється відтік антагоністів фолатів. Кальцію фолінат є джерелом відновленого тетрагідрофолату, завдяки чому він може обходити блокаду антагоністів фолатів і бути джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти.

Кальцію фолінат також часто застосовується як біохімічний модулятор для підвищення цитотоксичної активності фторпіридину (5-ФУ). 5-ФУ інгібує тимідилатсинтазу (ТС) - ключовий

фермент, який бере участь у біосинтезі піримідину, а кальцію фолінат посилює пригнічення ТС завдяки збільшенню внутрішньоклітинного запасу фолатів, що стабілізує комплекс 5-ФУ/ТС та підвищує його активність.

Внутрішньовенне введення кальцію фолінату застосовується для запобігання та лікування дефіциту фолатів, якщо цього не можна зробити, застосовуючи фолієву кислоту перорально. Така процедура застосовується при повному парентеральному харчуванні та тяжких випадках мальабсорбції. Внутрішньовенне введення кальцію фолінату призначається також для лікування мегалобластної анемії, спричиненої нестачею фолієвої кислоти, якщо пероральне застосування неможливе.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При внутрішньом'язовому введенні водного розчину системна біодоступність кальцію фолінату є порівнянною з біодоступністю при внутрішньовенному введенні, незважаючи на те, що досягається нижча максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}).

Біотрансформація

Кальцію фолінат – це рацемат, у якому активним енантіомером є L-форма (L-5-формілтетрагідрофолат, L-5-формілтетрагідрофолієва кислота).

Головним метаболітом кислоти фолінової є 5-метилтетрагідрофолієва кислота (5-метилтетрагідрофолат), яка виробляється переважно у печінці та слизовій оболонці кишкового тракту.

Розподіл

Об'єм розподілу кислоти фолінової невідомий.

C_{max} вихідної сполуки (D/L-5-формілтетрагідрофолієвої кислоти, кислоти фолінової) у плазмі крові досягається через 10 хвилин після внутрішньовенного введення.

Після введення дози 25 мг площа під фармакокінетичною кривою (AUC) L-5-формілтетрагідрофолату і 5-метилтетрагідрофолату становила відповідно 28,4 ± 3,5 мг хв/л та 129 ± 112 мг хв/л. Неактивний D-ізомер присутній у вищій концентрації, ніж L-5-формілтетрагідрофолат.

Виведення

Період напіввиведення активної L-форми становить 32-35 хвилин, а неактивної D-форми – 352-485 хвилин.

Загальний кінцевий період напіввиведення активних метаболітів становить близько 6 годин (після внутрішньовенного чи внутрішньом'язового застосування).

Екскреція

80-90 % дози виводиться із сечею (у вигляді неактивних метаболітів 5- та

10-формілтетрагідрофолату), 5-8 % дози виводиться з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для зменшення токсичності та нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти, таких як метотрексат, при проведенні цитотоксичної терапії та передозуванні у дорослих та дітей. При проведенні цитотоксичної терапії дана процедура широко відома як «кальціумфолінатний захист».
- У комбінації з 5-фторурацилом:
 - при проведенні цитотоксичної терапії прогресуючого або метастатичного колоректального раку;
 - при ад'ювантній хімотерапії раку товстої кишки на стадії III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Перніціозна анемія або інші анемії, обумовлені дефіцитом вітаміну B₁₂.

Особливі заходи безпеки.

Перед використанням необхідно візуально перевірити зовнішній вигляд препарату. Розчин для ін'єкцій має бути прозорим, жовтуватого кольору. Якщо розчин каламутний або у ньому наявні видимі частки, використовувати такий препарат не можна.

Лейковорин Амакса призначений лише для одноразового використання. Після відкриття флакона необхідно утилізувати будь-яку невикористану кількість препарату відповідно до вимог місцевого законодавства.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні кальцію фолінату у комбінації з антагоністом фолієвої кислоти (наприклад з котримоксазолом, піриметаміном), ефективність останнього може бути зменшена або повністю нейтралізована.

Лейковорин Амакса може знижувати ефективність протиепілептичних лікарських засобів (фенобарбіталу, примідону, фенітоїну та сукциніміду) та збільшувати частоту нападів епілепсії (оскільки фолати належать до кофакторів, що інтенсифікують печінковий метаболізм, рівні ферментних індукторів протисудомних препаратів у плазмі крові можуть знижуватися).

Одночасне застосування препарату з 5-фторурацилом може призвести до посилення як терапевтичної, так і токсичної дії 5-фторурацилу.

Особливості застосування.

Кальцію фолінат потрібно вводити лише шляхом внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції. Забороняється інтратекальне застосування препарату. Повідомлялося про летальний випадок після інтратекального введення кислоти фолінової внаслідок інтратекального передозування метотрексатом.

Загальні застереження

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з метотрексатом або 5-фторурацилом повинно здійснюватися лише під контролем лікаря, який має клінічний досвід застосування онкологічних хімотерапевтичних препаратів.

Кальцію фолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемій, обумовлених дефіцитом вітаміну В₁₂.

Багато цитотоксичних препаратів, які є прямими або непрямими інгібіторами синтезу ДНК, спричиняють макроцитоз (наприклад гідроксикарбамід, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін). Подібний макроцитоз не слід лікувати кислотою фоліновою.

У хворих на епілепсію, які приймають фенобарбітал, фенітоїн, примідон і сукцинамід, може підвищуватися частота епілептичних нападів внаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. В таких випадках рекомендований клінічний нагляд, а також, при необхідності – моніторинг концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові та корекція їх доз у період лікування кальцію фолінатом і після його відміни (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кальцію фолінат/5-фторурацил

Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-фторурацилу, особливо у літніх та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, мукозит, стоматит та/або діарея, які можуть бути дозолімітуючими. При комбінованому застосуванні кальцію фолінату та 5-фторурацилу дозу останнього треба знижувати більше, ніж при монотерапії 5-фторурацилом.

Комбіноване лікування 5-фторурацилом та кальцію фолінатом не слід розпочинати чи продовжувати у пацієнтів із симптомами шлунково-кишкової токсичності, незалежно від їх тяжкості, до повного зникнення всіх симптомів.

Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності, яка може призвести до швидкого клінічного погіршення стану пацієнта з можливим летальним наслідком, пацієнти з діареєю повинні перебувати під пильним наглядом до повного зникнення симптомів. У випадку виникнення діареї та/або стоматиту рекомендовано зменшити дозу 5-фторурацилу до повного зникнення симптомів. Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою фізичною працездатністю у зв'язку з захворюванням особливо схильні до появи токсичних ефектів. Тому під час лікування цієї категорії пацієнтів їм необхідно приділяти особливу увагу.

Рекомендується призначати нижчі початкові дози 5-фторурацилу пацієнтам літнього віку і тим,

хто проходив попередню променеву терапію.

Не слід змішувати кальцію фолінат та 5-фторурацил в одній внутрішньовенній ін'єкції або інфузії.

При комбінованій терапії 5-фторурацилом і кальцію фолінатом слід контролювати рівні кальцію у пацієнтів і, у разі необхідності, призначати препарати кальцію.

Кальцію фолінат/метотрексат

Рекомендації щодо запобігання токсичних ефектів при терапії метотрексатом наведені в інструкції для медичного застосування метотрексату.

Кальцію фолінат не захищає від токсичних ефектів метотрексату негематологічного характеру (наприклад від нефротоксичної дії унаслідок випадання осаду метотрексату та/або його метаболітів в нирках). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі існує вища ймовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату (див. інструкцію для медичного застосування метотрексату). Ниркова недостатність, яка розвинулась у процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування, асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому може бути необхідним застосування кальцію фолінату у підвищених дозах або протягом тривалішого часу.

Потрібно уникати застосування надмірних доз кальцію фолінату, оскільки це може спричинити зниження протипухлинної активності метотрексату, особливо у випадку пухлин центральної нервової системи, в яких спостерігається накопичення кальцію фолінату після повторних курсів лікування.

Розвиток резистентності до метотрексату унаслідок погіршення мембранного транспорту призводить до розвитку резистентності до кальцію фолінату, оскільки обидві речовини переносяться однією і тією ж транспортною системою.

При передозуванні антагоністів фолієвої кислоти (наприклад метотрексату) лікування препаратом Лейковорин Амакса необхідно розпочинати якнайшвидше. Зі збільшенням інтервалу часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату ефективність останнього, як антидоту, знижується.

При виявленні відхилень лабораторних показників або клінічних симптомів токсичної дії необхідно завжди перевіряти, чи не приймає пацієнт інші лікарські засоби, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад лікарські засоби, які впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає жодних належних ретельно контрольованих клінічних досліджень кальцію фолінату, проведених на вагітних жінках або жінках, які годують груддю. Не було проведено жодного дослідження токсичної дії кальцію фолінату на репродуктивну систему тварин. Немає ніяких свідчень того, що фолієва кислота індукує шкідливі ефекти при застосуванні під час вагітності. У період вагітності метотрексат слід вводити тільки за суворими показаннями після порівняння

можливої користі застосування препарату для матері та можливих ризиків для плода. Якщо метотрексат або інші антагоністи фолатів призначають у період вагітності або годування груддю, то немає обмежень щодо використання кальцію фолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрексату.

Застосування 5-фторурацилу у період вагітності або годування груддю протипоказане, це також стосується і комбінованої терапії 5-фторурацилом та кальцію фолінатом.

Більш детальна інформація з цього приводу наведена в інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолатів і 5-фторурацилу.

Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується кальцію фолінат у грудне молоко. При необхідності Лейковорин Амакса можна застосовувати у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає відомостей про здатність кальцію фолінату впливати на керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лише для внутрішньовенного та внутрішньом'язового застосування. Швидкість внутрішньовенного введення не повинна перевищувати 160 мг/хв, враховуючи вміст кальцію в розчині.

Для внутрішньовенної інфузії перед застосуванням Лейковорин Амакса необхідно розвести 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Кальціумфолінатний захист при терапії метотрексатом

Оскільки режим дозування при проведенні кальціумфолінатного захисту сильно залежить від доз та схем терапії середніми та високими дозами метотрексату, режим дозування кальцію фолінату буде визначатись протоколом лікування метотрексатом. Тому доцільно звернутись до діючого протоколу лікування середніми та високими дозами метотрексату за інформацією щодо режиму дозування та схеми застосування кальцію фолінату.

Нижче наведені рекомендації щодо режиму дозування дорослим, у тому числі пацієнтам літнього віку, та дітям.

Кальцію фолінат слід вводити парентерально пацієнтам із синдромом мальабсорбції або іншими шлунково-кишковими захворюваннями, коли не гарантована абсорбція препарату у шлунково-кишковому тракті. Дози понад 25-50 мг необхідно вводити лише парентерально, враховуючи ефект насичення при абсорбції кальцію фолінату у шлунково-кишковому тракті.

Кальціумфолінатний захист є необхідним у разі застосування метотрексату в дозах понад 500 мг/м² площі поверхні тіла та доцільним при дозах метотрексату 100-500 мг/м² площі

поверхні тіла.

Дози та тривалість проведення кальціумфолінатного захисту у першу чергу залежить від типу терапії метотрексомом та дозування, наявності симптомів токсичної дії, а також індивідуальних показників екскреції метотрексамату. Як правило, вперше кальцію фолінат слід вводити у дозі 15 мг (6-12 мг/м² поверхні тіла) через 12-24 години (не пізніше ніж через 24 години) після початку інфузії метотрексамату. Такі самі дози кальцію фолінату вводять кожні 6 годин протягом 72 годин. Після кількох парентеральних введень можна перейти до лікування пероральними формами кальцію фолінату.

Невід'ємною частиною при проведенні кальціумфолінатного захисту, додатково до застосування кальцію фолінату, є забезпечення швидкого виведення метотрексамату (підтримання високого діурезу і залуження сечі). Необхідно контролювати ниркову функцію за допомогою щоденних вимірювань рівня креатиніну в сироватці крові.

Через 48 годин після початку інфузії метотрексамату вимірюють залишковий рівень метотрексамату в крові. Якщо він перевищує 0,5 мкмоль/л, дозу кальцію фолінату необхідно скорегувати відповідно до наступної таблиці:

Залишковий рівень метотрексамату в крові через 48 годин після початку введення метотрексамату	Доза кальцію фолінату, яку потрібно вводити додатково кожні 6 годин протягом 48 годин або до досягнення концентрації метотрексамату менше ніж 0,05 мкмоль/л
≥ 0,5 мкмоль/л	15 мг/м ²
≥ 1 мкмоль/л	100 мг/м ²
≥ 2,0 мкмоль/л	200 мг/м ²

Комбінована цитотоксична терапія у поєднанні з 5-фторурацилом

Прогресуючий або метастатичний колоректальний рак

Використовують різні схеми лікування та різні дозування, проте перевага якогось із них дотепер не доведена. Нижчеописані режими дозування, які можуть використовуватись у дорослих пацієнтів (у тому числі пацієнтів літнього віку) з прогресуючим або метастатичним колоректальним раком, наведені як приклад. Дані щодо використання подібних комбінацій для лікування дітей відсутні.

Схема лікування з повторенням курсів 2 рази на місяць

Кальцію фолінат вводять у дозі 200 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 2-годинної внутрішньовенної інфузії, а потім - 5-фторурацил у дозі 400 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і 5-фторурацил у дозі 600 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 22-годинної внутрішньовенної інфузії протягом 2 послідовних днів, кожні 2 тижні у 1-й та 2-й день курсу.

Схема лікування з повторенням курсів щотижня

Кальцію фолінат вводять у дозі 500 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 2-годинної внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням 5-фторурацилу у дозі 500 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції через 1 годину після початку інфузії

кальцію фолінату. Один цикл містить 6 щотижневих курсів лікування з подальшою перервою тривалістю 2 тижні.

Схема лікування з повторенням курсів щомісяця

Кальцію фолінат вводять у дозі 20 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім одразу ж вводять 5-фторурацил у дозі 425 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 послідовних днів; повторюють кожні 4-5 тижнів.

Кальцію фолінат вводять у дозі 200 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції, а потім одразу ж вводять 5-фторурацил у дозі 370 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 послідовних днів; повторюють кожні 4 тижні.

Кількість повторних циклів визначає лікар залежно від відповіді на терапію і/або виникнення побічних реакцій. При використанні схеми лікування з повторенням циклів щотижня або щомісяця комбінована терапія проводиться, як правило, протягом 6 циклів.

Корекція доз 5-фторурацилу

Під час комбінованої терапії 5-фторурацилом і кальцію фолінатом може виникати необхідність у корекції доз 5-фторурацилу та інтервалів між його введеннями залежно від стану пацієнта, клінічної відповіді на терапію і дозолімітуючих токсичних ефектів. Відповідні рекомендації наведені в інструкції для медичного застосування 5-фторурацилу. Зниження доз кальцію фолінату не потрібне.

Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки на стадії III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини

Нижче наведені схеми лікування, які можуть бути рекомендовані.

Схема лікування з повторенням курсів щотижня

Кальцію фолінат вводять у дозі 500 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 2-годинної внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням 5-фторурацилу у дозі 500 мг/м² площі поверхні тіла через 1 годину після початку інфузії кальцію фолінату шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів. Рекомендовано проведення 6 циклів з двотижневою перервою між кожним курсом терапії. Терапія не повинна тривати більше одного року, незалежно від коригування доз або перерв у лікуванні.

Схема лікування «низькою дозою» кислоти фолінової

Кальцію фолінат вводять у дозі 20 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції з подальшим введенням 5-фторурацилу у дозі 425 мг/м² площі поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції у 1-5 дні циклу лікування протягом 6 циклів. Цикли лікування повторюють через 4 та 8 тижнів та надалі кожні 5 тижнів.

Може виникнути необхідність у корекції доз залежно від появи небажаних токсичних ефектів.

Лікування припиняють, якщо з'являються гематологічні токсичні ефекти:

Рівень лейкоцитів < 3 500 або рівень тромбоцитів < 100 000	Припинення лікування до підвищення рівня лейкоцитів ≥ 3 500 та рівня тромбоцитів ≥ 100 000
Рівень лейкоцитів < 2 500 або рівень тромбоцитів < 75 000	Припинення лікування до підвищення рівня лейкоцитів ≥ 3 500 та рівня тромбоцитів ≥ 100 000, але не менше ніж на 3 тижні

Лікування припиняють, якщо з'являються шлунково-кишкові токсичні ефекти:

Стоматит від помірного до середнього ступеня та/або діарея помірного ступеня (2 випорожнення/ день)	Припинення лікування до початку нормалізації
Стоматит тяжкого ступеня та/або діарея від середнього до тяжкого ступеня (3-6 випорожнень/ день)	Припинення лікування до початку нормалізації, але не менше ніж на 3 тижні
Шлунково-кишкова кровотеча, виснажлива діарея (≥ 7 випорожнень/день), ексфоліативний дерматит	Припинення лікування

Застосування кальцію фолінату як антидоту антагоністів фолієвої кислоти триметрексату, триметоприму і піриметаміну

Профілактика токсичних ефектів триметрексату: кальцію фолінат вводять щодня під час лікування триметрексатом і ще протягом 72 годин після введення останньої дози триметрексату. Кальцію фолінат можна вводити внутрішньовенно у дозі 20 мг/м² площі поверхні тіла протягом 5-10 хвилин кожні 6 годин до досягнення загальної добової дози 80 мг/м² площі поверхні тіла або приймати перорально по 20 мг/м² площі поверхні тіла 4 рази на добу через рівні проміжки часу. Добову дозу кальцію фолінату потрібно коригувати залежно від симптомів гематологічної токсичності триметрексату.

Лікування передозування триметрексату (яке можливе при дозах триметрексату понад 90 мг/м² площі поверхні тіла без супутнього застосування кальцію фолінату): терапію триметрексатом слід припинити і вводити кальцію фолінат у дозі 40 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно кожні 6 годин протягом трьох діб.

Профілактика токсичних ефектів триметоприму: після припинення терапії триметопримом вводять кальцію фолінат у дозі 3-10 мг/добу до нормалізації гематологічних показників.

Профілактика токсичних ефектів піриметаміну: при терапії високими дозами піриметаміну або тривалому лікуванні низькими дозами призначають супутню терапію кальцію фолінатом у дозі 5-50 мг/добу, залежно від кількості формених елементів у периферичній крові.

Діти.

Лейковорин Амакса показаний для застосування дітям для зменшення токсичності та нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти, таких як метотрексат, при проведенні цитотоксичної терапії та передозуванні.

Передозування.

При застосуванні кальцію фолінату у дозах, значно вищих за рекомендовані, негативних наслідків для пацієнтів не відзначалось. Проте у надмірних дозах кальцію фолінат може нейтралізувати хіміотерапевтичну дію антагоністів фолієвої кислоти.

При передозуванні 5-фторурацилу у поєднанні з кальцію фолінатом необхідно вживати заходи, рекомендовані при передозуванні 5-фторурацилом.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

При застосуванні за усіма показаннями

З боку імунної системи

Дуже рідко: алергічні реакції, включаючи анафілактоїдні/анафілактичні реакції та кропив'янку.

З боку психіки

Рідко: безсоння, збуджений стан і депресія після прийому високих доз.

З боку шлунково-кишкового тракту

Рідко: шлунково-кишкові розлади після прийому високих доз.

З боку нервової системи

Рідко: збільшення частоти епілептичних нападів (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: підвищення температури тіла після застосування кальцію фолінату у вигляді розчину для ін'єкцій.

При комбінованій терапії з 5-фторурацилом

Загалом профіль безпеки залежить від схеми лікування 5-фторурацилом, оскільки при комбінованому застосуванні посилюється токсичність 5-фторурацилу.

Метаболічні порушення та розлади харчування

Частота невідома: гіперамоніємія.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже часто: недостатність кісткового мозку, в тому числі з летальним наслідком.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Дуже часто: мукозит, в тому числі стоматит і хейліт. Мали місце летальні випадки внаслідок мукозиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: долонно-підшовна еритродизестезія.

Схема лікування з повторенням курсів щомісяця

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: блювання та нудота.

Кальцію фолінат не посилює інші токсичні ефекти 5-фторурацилу (наприклад нейротоксичність).

Схема лікування з повторенням курсів щотижня

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея з високим ступенем токсичності та зневоднення, що вимагає госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності після розведення

Хімічна та фізична стабільність після розведення у 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду (готовий до використання лікарський засіб) була продемонстрована протягом 72 годин при 2-8 °C та при 25 °C за умови зберігання у захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору готовий до використання лікарський засіб необхідно використати негайно. Якщо готовий до використання лікарський засіб не був використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови його зберігання несе користувач. Зазвичай час зберігання готового до використання лікарського засобу не має перевищувати 24 години при температурі 2-8 °C, окрім випадків, коли розведення проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику (2-8 °С) в оригінальній упаковці для захисту від світла у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Ін'єкційні форми кальцію фолінату не сумісні з ін'єкційними формами дроперидолу, 5-фторурацилу, фоскарнету та метотрексату.

Дроперидол

Змішування дроперидолу у дозі 1,25 мг/0,5 мл з кальцію фолінатом у дозі 5 мг/0,5 мл: негайне осадження при змішуванні в одному шприці протягом 5 хвилин при 25 °С та подальшим центрифугуванням протягом 8 хвилин.

Змішування дроперидолу у дозі 2,5 мг/0,5 мл з кальцію фолінатом у дозі 10 мг/0,5 мл: негайне осадження при введенні препаратів послідовно у Y-подібний розгалужувач без промивання бокового відводу Y-подібного розгалуження між ін'єкціями.

5-фторурацил

Кальцію фолінат не можна змішувати з 5-фторурацилом в одній інфузії через можливість утворення осаду. 5-фторурацил у дозі 50 мг/мл та кальцію фолінат у дозі 20 мг/мл із додаванням або без додавання 5 % розчину декстрази були несумісними при змішуванні у різних пропорціях та зберіганні при 4 °С, 23 °С або 32 °С у полівінілхлоридних контейнерах.

Фоскарнет

Поєднання фоскарнету у дозі 24 мг/мл із кальцію фолінатом у дозі 20 мг/мл: зафіксовано утворення каламутного жовтого розчину.

Упаковка.

По 20 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Стадафарм ГмбХ/Stadapharm GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина/Feodor-Lynen-Strasse 35, 30625 Hannover, Germany.

Заявник.

Амакса ЛТД/Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон, SW1P 4FE, Велика Британія/

31 John Islip Steet, London, SW1P 4FE, United Kingdom.