

лейкофозин р-р д/ин. 30 мг/3 мл №1

Склад

діюча речовина: 1 флакон містить кальцію фолінату 32,41 мг або 108,05 мг, що еквівалентно 30 мг або 100 мг фолінової кислоти;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідрохлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії. Код АТС V03A F03.

Показання

- Як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату при його застосуванні у середніх і високих дозах;
- як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти;
- у складі комбінованої терапії з 5-фторурацилом (як біохімічний модулятор активності 5-фторурацилу);
- для лікування мегалобластної анемії, обумовленої дефіцитом фолієвої кислоти, а також профілактики і лікування дефіциту фолатів при неможливості перорального прийому фолієвої кислоти.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до кальцію фолінату або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу препарату;
- перніціозна анемія та інші мегалобластні анемії, спричинені дефіцитом вітаміну В₁₂.

Спосіб застосування та дози

Лише для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Не допускається інтратекальне застосування препарату.

У випадку внутрішньовенного введення дозволяється вводити не більше 160 мг кальцію фолінату за хвилину у зв'язку з наявністю у розчині кальцію.

Для внутрішньовенної інфузії перед застосуванням кальцію фолінат можна розвести 0,9 % розчином натрію хлориду чи 5 % розчином глюкози.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання при температурі 15-25 °С.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю і умовами його зберігання має слідувати медичний персонал. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо тільки розчин не готували у контрольованих та атестованих асептичних умовах.

Резервна терапія кальцію фолінатом

Оскільки режим дозування резервної терапії кальцію фолінатом великою мірою залежить від дозування та шляху введення середньої чи високої дози метотрексату, саме протокол прийому метотрексату буде визначати режим дозування кальцію фолінату (стосовно способу застосування та дози кальцію фолінату див. показники середніх та високих доз протоколу метотрексату).

Нижчезазначені вказівки можуть слугувати прикладом режиму дозування для дітей, дорослих та людей літнього віку.

Кальцію фолінат потрібно вводити парентерально пацієнтам із синдромом мальабсорбції чи іншими порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту, коли неможливо гарантувати ентеральну абсорбцію. Дози понад 25-50 мг потрібно вводити парентерально у зв'язку з насиченою ентеральною абсорбцією кальцію фолінату.

У випадку введення метотрексату у дозах більше 500 мг/м² поверхні тіла резервна терапія фолінієвою кислотою необхідна у дозах 100-500 мг/м² поверхні тіла.

Оскільки опір антагоністам кислоти фолієвої залежить від різноманітних факторів, немає чітких вказівок щодо дозування кальцію фолінату залежно від дози метотрексату.

Дозування та тривалість застосування кальцію фолінату, у першу чергу, залежить від типу та дози метотрексату та/чи проявів симптомів токсичності. Загалом першу дозу кальцію фолінату 15 мг (6-12 мг/м²) вводять протягом 12-24 годин (найпізніше через 24 години) після початку інфузії метотрексату.

Таку саму дозу вводити кожні 6 годин протягом 72 годин. Після введення кількох парентеральних доз можна перейти на пероральний прийом препарату.

Як доповнення до введення кальцію фолінату потрібно вжити заходів для забезпечення швидкої екскреції метотрексату (підтримання високого рівня діурезу та олужнення сечі) як невід'ємної частини резервної терапії кальцієм фолінатом.

Необхідно контролювати функцію нирок шляхом щоденного заміру креатиніну сироватки.

Через 48 годин після початку інфузії метотрексату потрібно заміряти його залишковий рівень. Якщо він більше 0,5 мкмоль/л, дозу кальцію фолінату потрібно відкоригувати відповідно до таблиці.

Залишковий рівень метотрексату в крові через 48 годин після початку прийому	Доза кальцію фолінату, яку потрібно приймати додатково кожні 6 годин протягом 48 годин чи поки рівні метотрексату нижче 0,05 мкмоль/л
Не менше 0,5 мкмоль/л	15 мг/м ²

Не менше 1 мкмоль/л	100 мг/м ²
Не менше 2 мкмоль/л	200 мг/м ²

У комбінації з 5-фторурацилом

Застосовувати різні режими та дозування; немає визначеного оптимального дозування.

Нижченаведені режими застосовували дорослим, у т.ч. людям літнього віку, для лікування прогресуючого чи метастазуючого колоректального раку та наведені як приклад. Даних щодо застосування подібних комбінацій дітям немає.

Режим введення кожні 2 тижні: кальцію фолінату 200 мг/м² методом внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, потім болюсно 5-фторурацилу 400 мг/м² та методом інфузії протягом 22 годин 5-фторурацилу 600 мг/м² протягом 2 послідовних днів, кожні 2 тижні на 1 та 2 день.

Режим введення щотижнево: кальцію фолінату 20 мг/м² методом болюсної внутрішньовенної ін'єкції чи 200-500 мг/м² як внутрішньовенна інфузія протягом більш ніж 2 годин, плюс 5-фторурацилу 500 мг/м² як внутрішньовенна болюсна ін'єкція в середині чи в кінці інфузії кальцію фолінату.

Режим введення 1 раз на місяць: кальцію фолінату 20 мг/м² методом болюсної внутрішньовенної ін'єкції чи 200-500 мг/м² як внутрішньовенна інфузія протягом більш ніж 2 годин, після закінчення якої негайно ввести 5-фторурацилу 425 чи 370 мг/м² як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію протягом 5 послідовних днів.

Для комбінованої терапії 5-фторурацилом необхідні коригування дозування 5-фторурацилу та періоду між введеннями препарату, які можуть залежати від стану пацієнта, клінічної реакції та токсичності, що обмежує дозу, як вказано у даних щодо 5-фторурацилу. Зменшення дозування кальцію фолінату не потрібне.

Кількість циклів повторення встановлює лікар.

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

Профілактика токсичних ефектів триметрексату: кальцію фолінат потрібно вводити щоденно протягом курсу лікування триметрексатом та ще протягом 72 годин після введення його останньої дози. Кальцію фолінат можна вводити внутрішньовенно у дозі 20 мг/м² протягом 5-10 хвилин кожні 6 годин до загальної добової дози 80 мг/м² чи перорально 4 рази на добу по 20 мг/м² через рівні проміжки часу. Добову дозу кальцію фолінату потрібно коригувати залежно від гематологічної токсичності триметрексату.

Лікування передозування триметрексату: у разі передозування (яке можливе при дозах триметрексату понад 90 мг/м² без супутнього застосування кальцію фолінату) терапію триметрексатом припинити і ввести внутрішньовенно кальцію фолінат у дозі 40 мг/м² кожні 6 годин протягом 3 днів.

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

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

Ін'єкційну форму кальцію фолінату застосовувати для лікування мегалобластної анемії, обумовленої дефіцитом фолієвої кислоти, а також для профілактики і лікування дефіциту

фолатів, коли неможливий або неефективний пероральний прийом фолієвої кислоти (наприклад при парентеральному харчуванні або при наявності важкого синдрому мальабсорбції).

Побічні реакції

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

З боку імунної системи

Поодинокі: алергічні реакції, включаючи кропив'янку, анафілактоїдні реакції.

Психічні порушення

Рідко поширені: безсоння, ажитація і депресія при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

З боку нервової системи

Рідко поширені: збільшення частоти епілептичних нападів.

З боку травного тракту

Рідко поширені: шлунково-кишкові розлади при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Непоширені: спостерігалася пропасниця після прийому кальцію фолінату у вигляді розчину для ін'єкцій.

Побічні ефекти при комбінованій терапії з 5-фторурацилом

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

Побічні ефекти при схемі лікування зі щомісячним введенням препаратів

З боку травного тракту

Дуже поширені: нудота і блювання.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Дуже поширені: запалення слизових оболонок (тяжкі).

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

Побічні ефекти при схемі лікування зі щотижневим введенням препаратів

З боку травного тракту

Дуже поширені: тяжка діарея і дегідратація, що вимагають госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

Передозування

Не було повідомлень про ускладнення у пацієнтів, які отримали дози, значно більші за рекомендованої.

Надлишкова кількість кальцію фолінату може звести нанівець результат хіміотерапії антагоністами фолієвої кислоти. Кальцію фолінат є антидотом лікарських засобів – антагоністів фолієвої кислоти (триметрексату, триметоприму, піриметаміну).

При передозуванні 5-фторурацилу у поєднанні з кальцію фолінатом необхідно вживати заходів, рекомендованих при передозуванні 5-фторурацилу.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Немає свідчень того, що кальцію фолінат може чинити шкідливий вплив при застосуванні у період вагітності, однак належні ретельно контрольовані дослідження застосування у період вагітності або годування груддю не проводилися.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначають у період вагітності або годування груддю (що можливо лише за суворими показаннями, коли очікувана користь від терапії для матері явно переважає потенційний ризик для плода), немає обмежень для застосування 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 у поєднанні з кальцію фолінатом.

Детальніша інформація з цього приводу наведена в інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолієвої кислоти і 5-фторурацилу.

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

Діти

Кальцію фолінат показаний для застосовування дітям як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату, а також як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти.

Особливі заходи безпеки

Тільки кваліфікованому персоналу можна розводити розчин перед внутрішньовенним застосуванням. Необхідно застосовувати захисні засоби (рукавиці, халати, маски, захисні окуляри тощо), процедуру розведення треба проводити у спеціально відведеній зоні.

У випадку потрапляння розчину на шкіру або слизові оболонки місце потрапляння необхідно ретельно промити водою.

Особливості застосування

Загальні

Лейкофозин можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Забороняється інтратекальне застосування препарату.

Лікування кальцію фолінатом у поєднанні з метотрексатом або 5-фторурацилом має здійснюватися під контролем досвідченого лікаря-онколога.

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

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

У хворих на епілепсію, які приймають фенобарбітал, фенітоїн, примідон і сукцинаміди, при терапії кальцію фолінатом може підвищуватися частота епілептичних нападів унаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. Тому в таких випадках

необхідний пильний 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.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з метотрексатом

Рекомендації по запобіганню токсичним ефектам при терапії метотрексатом наведені в інструкції для медичного застосування метотрексату.

Кальцію фолінат не захищає від токсичних ефектів негематологічного характеру під час терапії метотрексатом (наприклад від нефротоксичної дії унаслідок випадання осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі вища ймовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Ниркова недостатність (яка розвинулася у процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування) потенційно асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому в таких випадках може бути необхідним застосування кальцію фолінату у підвищених дозах або триваліший час.

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

При розвитку резистентності до метотрексату унаслідок погіршення мембранного транспорту також розвивається резистентність до кальцію фолінату, оскільки обидві речовини переносяться однією і тією ж транспортною системою.

При передозуванні антагоністів фолієвої кислоти (наприклад метотрексату) необхідно якнайшвидше розпочинати введення кальцію фолінату. 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 препарати, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з 5-фторурацилом

Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-фторурацилу, особливо у літніх та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових

оболонок, стоматит, діарея. Ці побічні ефекти можуть бути дозозлімітуючими. При необхідності зниження доз унаслідок токсичних ефектів при комбінованому застосуванні 5-фторурацилу і кальцію фолінату дози 5-фторурацилу треба знижувати більше, ніж при монотерапії 5-фторурацилом.

Лікування 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом не слід розпочинати або продовжувати до повного зникнення симптомів шлунково-кишкової токсичності незалежно від їх тяжкості.

Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності (яка може призвести до швидкого клінічного погіршення стану пацієнта аж до летального наслідку), пацієнти з діареєю мають перебувати під пильним наглядом до повного зникнення відповідних симптомів. Особлива обережність необхідна при лікуванні ослаблених хворих і пацієнтів літнього віку.

Рекомендується призначати нижчі початкові дози 5-фторурацилу пацієнтам літнього віку і тим, хто раніше одержував променеви терапію.

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

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

Цей лікарський засіб містить натрій. Це треба врахувати пацієнтам, які знаходяться на дієті з контролем вмісту натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Немає відомостей про здатність кальцію фолінату впливати на керування автотранспортом чи роботу з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Якщо кальцію фолінат вводити у комбінації з антагоністом фолієвої кислоти (наприклад котримоксазол, піриметамін), ефект антагоніста фолієвої кислоти може бути зменшений або повністю нейтралізований.

Сумісне застосування Лейкофозину з протиепілептичними лікарськими засобами фенобарбіталом, фенітоїном, примідоном і сукцинімідом спричиняє зниження їх протиепілептичної активності та може збільшувати частоту випадків (може відбуватися зменшення рівнів у плазмі протисудомних лікарських засобів, що індуюють ферменти, оскільки печінковий метаболізм активізується внаслідок того, що фолати являють собою один з кофакторів).

Лейкофозин може призвести до посилення як терапевтичної, так і токсичної дії 5-флуороурацилу, у зв'язку з чим при їх сумісному застосуванні дозу 5-флуороурацилу необхідно зменшити.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Лейкофозин є відновленою формою фолієвої кислоти і застосовується як антидот лікарських засобів, що діють як антагоністи фолієвої кислоти. Ця сполука відома також як фолінієва кислота або цитворум-фактор. Антагоністи фолієвої кислоти, такі як метотрексат, інгібують дигідрофолатредуктазу і, таким чином, перешкоджають утворенню фолінової кислоти тетрагідрофолату, що слугує важливим кофактором перенесення одновуглецевих залишків у біосинтезі нуклеїнових кислот. У результаті відбувається блокування синтезу нуклеїнових кислот і клітинного поділу. Лейкофозин, на відміну від фолієвої кислоти, не потребує відновлення дигідрофолатредуктазою для перетворення у тетрагідрофолат, що дозволяє при його застосуванні відновити порушений процес біосинтезу ДНК, РНК і білків. Захисна дія Лейкофозину проявляється тільки відносно здорових клітин. Таким чином Лейкофозин, що вводиться у відповідний момент часу, запобігає токсичній дії метотрексату на клітини кісткового мозку і шлунково-кишкового тракту, але істотно не впливає на вже отриманий нефротоксичний ефект препарату. Лейкофозин також може підсилювати протипухлинну дію 5-фторурацилу. При взаємодії цих двох препаратів утворюється стабільний комплекс трьох компонентів, що містять тимідилатсинтетазу, яка затримує синтез ДНК.

Фармакокінетика.

Кальцію фолінат перетворюється переважно в активний метаболіт 5-метилтетрагідрофолат. Також біотрансформується у слизовій оболонці кишечника. Максимальна концентрація відновленого фолату в сироватці крові досягається при внутрішньом'язовому введенні препарату в середньому через 40 хвилин. Початок дії препарату: при внутрішньом'язовому введенні – 10-20 хвилин, при внутрішньовенному введенні – менш ніж через 5 хвилин. Тривалість дії – приблизно 3-6 годин незалежно від способу застосування. Період напіввиведення становить приблизно 6 годин. 80-90 % препарату виводиться нирками і 5-8 % — з калом.

Основні фізико-хімічні властивості

прозорий розчин ледь жовтуватого кольору.

Несумісність

Розчини кальцію фолінату не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять бікарбонати, через їх хімічну нестабільність. 5-фторурацил та фолінову кислоту слід застосовувати окремо з метою запобігання преципітації.

Для внутрішньовенної інфузії препарат розводити 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду.

Допускається лише одноразовий відбір препарату з флакона або ампули.

Перед використанням необхідно візуально перевіряти зовнішній вигляд препарату. Він має бути прозорим, безбарвним або світло-жовтого кольору. Якщо розчин каламутний або у ньому є видимі механічні включення, використовувати такий препарат не можна.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 2 °С до 8°С.

Упаковка

По 3 мл (30 мг) або 10 мл (100 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Сіндан Фарма СРЛ, Румунія.

Актавіс Італія С.п.А., Італія.

Місцезнаходження

Бульвар Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.

Віа Пастеур, 10, 20014 Нервіано (Мілан), Італія.