


## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ

### ATIFOLIN

“Để xa tâm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

#### THÀNH PHẦN

	ATIFOLIN 50 pwd	ATIFOLIN 100 pwd
<b>Hoạt chất</b>	Acid folinic ..... 50 mg (Dưới dạng Calci folinat)	Acid folinic..... 100 mg (Dưới dạng Calci folinat)
<b>Tá dược:</b> Vừa đủ 1 lọ	Natri clorid, natri hydroxyd, acid hydrocloric.	
<b>Ống dung môi</b>	Nước cất pha tiêm 5 ml	Nước cất pha tiêm 10 ml

**DẠNG BÀO CHẾ:** Thuốc tiêm đông khô

#### Mô tả sản phẩm

Lọ thuốc tiêm đông khô: Bột đông khô màu trắng đến trắng ngà.

Ống dung môi: Dung dịch trong suốt, không màu.

#### CHỈ ĐỊNH

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 quá liều các thuốc này ở người lớn và trẻ em. Trong liệu pháp gây độc tế bào, quy trình này thường được gọi là “Giải cứu bằng calci folinat”.

Kết hợp với 5-fluorouracil trong liệu pháp gây độc tế bào.

#### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

##### Liều dùng

##### *Giải cứu bằng calci folinat trong liệu pháp methotrexat*

Liều cấp cứu calci folinat phụ thuộc vào liều lượng và cách sử dụng methotrexat ở liều trung bình hoặc liều cao, phác đồ liều dùng methotrexat sẽ định hướng chế độ liều lượng cấp cứu calci folinat. Do đó, tốt nhất là nên tham khảo phác đồ sử dụng methotrexat liều trung bình hoặc liều cao để lựa chọn liều lượng và phương pháp sử dụng calci folinat.

Có thể tham khảo hướng dẫn sau đây để điều trị ở người lớn, người cao tuổi và trẻ em:

Phải dùng calci folinat 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 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 qua đường tiêu hóa.

Giải cứu bằng calci folinat là cần thiết khi dùng các mức liều methotrexat trên 500 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể và nên xem xét calci folinat khi sử dụng methotrexat liều 100-500 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể.

Liều lượng và thời gian sử dụng calci folinat 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 đầu tiên là 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) 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 theo đường uống.

Ngoài việc sử dụng calci folinat, 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. Cần theo dõi chức năng thận bằng cách kiểm tra nồng độ creatinin huyết thanh hàng ngày.

Bốn mươi tám 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  $\mu\text{mol/L}$ , cần hiệu chỉnh liều calci folinat theo bảng sau:

Nồng độ methotrexat còn lại trong máu tại thời điểm 48 giờ sau khi bắt đầu sử dụng	Lượng calci folinat cần bổ sung mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ hoặc cho tới khi nồng độ methotrexat đạt dưới 0,05 $\mu\text{mol/L}$
> 0,5 $\mu\text{mol/L}$	15 $\text{mg/m}^2$
> 1,0 $\mu\text{mol/L}$	100 $\text{mg/m}^2$
> 2,0 $\mu\text{mol/L}$	200 $\text{mg/m}^2$

#### **Kết hợp với 5-fluorouracil trong liệu pháp gây độc tế bào**

Các chế độ khác nhau và liều lượng khác nhau đã được sử dụng, không có liều lượng nào được xem là 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 tiến triển hoặc di căn, được đưa ra làm ví dụ. Không có dữ liệu về việc sử dụng phác đồ này ở trẻ em:

**Phác đồ hai tháng một lần:** Truyền tĩnh mạch 200  $\text{mg/m}^2$  calci folinat trên 2 giờ, tiếp theo là tiêm nhanh 400  $\text{mg/m}^2$  5-FU và truyền 5-FU (600  $\text{mg/m}^2$ ) trong 22 giờ trong 2 ngày liên tiếp, cứ sau 2 tuần vào ngày 1 và 2.

**Phác đồ hàng tuần:** Calci folinat 20  $\text{mg/m}^2$  tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc 200 đến 500  $\text{mg/m}^2$  truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian 2 giờ cùng với 500  $\text{mg/m}^2$  5-FU dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh vào giữa hoặc cuối thời điểm truyền calci folinat.

**Phác đồ hàng tháng:** Calci folinat 20  $\text{mg/m}^2$  tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch 200 đến 500  $\text{mg/m}^2$  trong khoảng thời gian 2 giờ ngay sau đó là 425 hoặc 370  $\text{mg/m}^2$  5-FU tiêm tĩnh mạch nhanh trong 5 ngày liên tiếp.

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

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**

##### **Ngộ độc trimetrexat:**

• Phòng ngừa: Nên dùng calci folinat mỗi ngày trong khi điều trị bằng trimetrexat và trong 72 giờ sau liều trimetrexat cuối cùng. Calci folinat có thể tiêm tĩnh mạch với liều 20  $\text{mg/m}^2$  trong 5 đến 10 phút mỗi 6 giờ với tổng liều hàng ngày là 80  $\text{mg/m}^2$ , hoặc bằng đường uống với bốn liều 20  $\text{mg/m}^2$  trong khoảng thời gian bằng nhau. Liều lượng calci folinat hàng ngày nên được điều chỉnh tùy thuộc vào độc tính huyết học của trimetrexat.

• Quá liều (có thể xảy ra với liều trimetrexat trên 90  $\text{mg/m}^2$  mà không dùng kèm với calci folinat): sau khi ngừng trimetrexat, tiêm truyền tĩnh mạch calci folinat 40  $\text{mg/m}^2$  mỗi 6 giờ trong 3 ngày.

##### **Ngộ độc trimethoprim:**

• Sau khi ngừng trimethoprim, dùng calci folinat 3-10  $\text{mg/ngày}$  cho đến khi công thức máu phục hồi bình thường.

0305  
CƠ  
CỐ  
DƯỢC  
LÂM  
9-TP

*Ngộ độc pyrimethamin:*

• Trong trường hợp dùng pyrimethamin liều cao hoặc điều trị kéo dài với liều thấp, nên dùng đồng thời calci folinat 5 đến 50 mg/ngày, dựa trên kết quả xét nghiệm công thức máu ngoại vi.

**Cách dùng**

Dùng cho tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch và tiêm bắp.

Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch, không được tiêm quá 160 mg calci folinat mỗi phút do hàm lượng calci trong dung dịch.

Để tiêm truyền tĩnh mạch, có thể pha loãng calci folinat với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% trước khi sử dụng.

❖ **Hướng dẫn hoàn nguyên lọ thuốc và pha loãng**

Trước khi sử dụng lọ thuốc tiêm đông khô phải được hoàn nguyên bằng ống dung môi kèm theo thành dung dịch có nồng độ 10 mg/ml.

Để tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch sau khi hoàn nguyên có thể được pha loãng với các dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để tạo thành dung dịch tiêm truyền có nồng độ từ 0,5-5 mg/ml.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên hoặc pha loãng sẽ trong suốt, không màu hoặc có màu vàng nhạt. Nếu quan sát thấy dung dịch có vẩn đục hoặc có các tiểu phân không tan thì phải loại bỏ. Dung dịch chỉ sử dụng một lần, bỏ phần còn thừa sau khi sử dụng.

Từ quan điểm vi sinh, dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng phải sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản là thuộc về trách nhiệm của người sử dụng. Độ ổn định vật lý và hóa học của dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng là 8 giờ ở 25°C hoặc 24 giờ ở 2-8°C.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với calci folinat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thiếu máu ác tính hoặc các bệnh thiếu máu khác do thiếu vitamin B12.

Thông tin về việc sử dụng calci folinat cùng với methotrexat hoặc 5-fluorouracil trong thời kỳ mang thai và cho con bú, xem mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”, và tờ hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm có chứa methotrexat và 5-fluorouracil.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Calci folinat chỉ nên được tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và không được tiêm tùy sống. Khi quá liều methotrexat, tiêm tùy sống acid folinic đã có báo cáo tử vong.

Calci folinat chỉ nên được sử dụng với methotrexat hoặc 5-fluorouracil dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm sử dụng các thuốc hóa trị liệu ung thư.

Điều trị bằng calci folinat có thể che lấp bệnh thiếu máu ác tính và bệnh thiếu máu khác do thiếu vitamin B12.

Nhiều thuốc gây độc tế bào - chất ức chế tổng hợp DNA trực tiếp hoặc gián tiếp - dẫn đến bệnh thiếu máu hồng cầu to (hydroxycarbamid, cytarabin, mecaptopurin, thioguanin). Bệnh nhân thiếu máu hồng cầu to không nên điều trị bằng acid folinic.

Ở những bệnh nhân động kinh được điều trị bằng phenobarbital, phenytoin, primidon và succinimid, có nguy cơ tăng tần suất các cơn động kinh do làm giảm nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương. Nên theo dõi lâm sàng, có thể theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương, nếu cần, điều chỉnh liều của thuốc chống động kinh trong khi dùng calci folinat và sau khi ngừng thuốc.

***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 phổ biến nhất là giảm bạch cầu, viêm niêm mạc, viêm miệng

17067  
CÔNG TY  
PHÂN  
PHỐI  
THIÊN  
HỒ C

và/hoặc tiêu chảy, có thể giới hạn liều dùng. Khi kết hợp calci folinat và 5-fluorouracil, nếu xuất hiện ngộ độc, phải giảm liều lượng 5-fluorouracil so với sử dụng 5-fluorouracil đơn độc.

Không nên bắt đầu hoặc duy trì điều trị kết hợp 5-fluorouracil/calci folinat ở những bệnh nhân có triệu chứng nhiễm độc đường tiêu hóa, bất kể mức độ nghiêm trọng, cho đến khi tất cả các triệu chứng này biến mất hoàn toàn.

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

Ở những bệnh nhân cao tuổi và những bệnh nhân đã trải qua xạ trị ban đầu, nên bắt đầu 5-fluorouracil với liều thấp.

Không được trộn lẫn calci folinat với 5-fluorouracil trong cùng một kim tiêm hoặc bộ truyền tĩnh mạch.

Nồng độ calci nên được theo dõi ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp 5-fluorouracil/calci folinat và nên bổ sung calci nếu nồng độ calci thấp.

#### **Calci folinat/methotrexat**

Calci folinat không có tác dụng đối với các độc tính không liên quan đến huyết học của methotrexat, như độc tính trên thận do kết tủa của methotrexat và/hoặc chất chuyển hóa ở thận. Những bệnh nhân bị chậm đào thải methotrexat dễ tiến triển thành suy thận có thể hồi phục và tất cả các độc tính liên quan đến methotrexat.

Tình trạng suy thận từ trước hoặc do methotrexat gây ra có thể làm chậm bài tiết methotrexat và có thể làm tăng nhu cầu sử dụng calci folinat liều cao hơn hoặc kéo dài hơn.

Phải tránh sử dụng quá liều calci folinat vì điều này có thể làm giảm hoạt tính chống khối u của methotrexat, đặc biệt là các khối u ở hệ thần kinh trung ương nơi calci folinat tích tụ sau các liệu trình lặp đi lặp lại.

Đề kháng với methotrexat do giảm vận chuyển qua màng đồng nghĩa với việc đề kháng acid folinic vì cả hai thuốc đều có chung một hệ thống vận chuyển.

Quá liều ngẫu nhiên với chất đối kháng folat như methotrexat cần được điều trị cấp cứu. Khi khoảng thời gian giữa việc sử dụng methotrexat và calci folinat tăng lên, hiệu quả giải độc của calci folinat giảm.

Khi thấy các bất thường về xét nghiệm cận lâm sàng hoặc độc tính lâm sàng, luôn xem xét khả năng bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác tương tác với methotrexat (ví dụ: thuốc có thể cản trở thải trừ methotrexat hoặc liên kết với albumin huyết tương).

#### **Cảnh báo tá dược natri**

ATIFOLIN 50 pwd chứa ít hơn 23 mg (1 mmol) natri trong mỗi lọ; nghĩa là về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

ATIFOLIN 100 pwd chứa 35,3 mg (1,53 mmol) natri trong mỗi lọ, tương đương với 1,76 % lượng tiêu thụ tối đa hàng ngày của WHO là 2 g natri cho người lớn.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

##### **Phụ nữ có thai**

Chưa có đủ nghiên cứu lâm sàng có đối chứng được tiến hành ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú. Không có nghiên cứu chính thức về độc tính calci folinat với sinh sản trên động vật. Chưa có bằng chứng acid folic gây ra tác dụng có hại nếu dùng trong thời kỳ mang thai.

Trong thời kỳ mang thai, methotrexat chỉ nên được sử dụng một cách hạn chế khi lợi ích của thuốc đối với người mẹ vượt trội những nguy hiểm với thai nhi.



Nếu điều trị bằng methotrexat hoặc các chất đối kháng folinat cho phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú, chưa có hạn chế nào đối với việc sử dụng calci folinat để giảm độc tính hoặc trung hòa tác dụng của các thuốc này.

Việc sử dụng 5-fluorouracil bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và cho con bú; điều này cũng áp dụng cho việc sử dụng kết hợp calci folinat với 5-fluorouracil.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa rõ calci folinat có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Calci folinat có thể được sử dụng trong thời gian cho con bú khi cần thiết tùy theo chỉ định điều trị.

#### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có bằng chứng cho thấy calci folinat có ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc 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.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

##### **Tương tác thuốc**

Khi dùng calci folinat kết hợp với thuốc đối kháng acid folic (ví dụ cotrimoxazol, pyrimethamin), hiệu quả của thuốc đối kháng acid folic có thể bị giảm hoặc bị trung hòa hoàn toàn.

Calci folinat có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh: phenobarbital, primidon, phenytoin và succinimid, và có thể làm tăng tần suất các cơn co giật (tình trạng giảm nồng độ của các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym trong huyết tương do folat là một trong những yếu tố kết hợp làm tăng chuyển hóa các thuốc này ở gan).

Kết hợp calci folinat và 5-fluorouracil làm tăng hiệu quả và độc tính của 5-fluorouracil.

##### **Tương kỵ**

Tương kỵ đã được ghi nhận giữa dạng calci folinat tiêm và các thuốc tiêm droperidol, fluorouracil, foscarnet và methotrexat.

##### *Droperidol*

Droperidol 1,25 mg/0,5 ml cùng với calci folinat 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.

Droperidol 2,5 mg/0,5 ml cùng với calci folinat 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 trong cùng một bộ dây truyền dịch với 5-fluorouracil do có thể gây kết tủa. Fluorouracil 50 mg/ml cùng với calci folinat 20 mg/ml, có hoặc không kèm theo dung dịch dextrose 5% trong nước, tương kỵ 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 20 mg/ml: Tạo dung dịch vẩn đục.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)**

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp* ( $ADR \geq 1/10$ ), *thường gặp* ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), *ít gặp* ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ ), *hiếm gặp* ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ ), *rất hiếm gặp* ( $ADR < 1/10.000$ ) và *không biết* (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có):

<b>Rối loạn hệ cơ quan</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tác dụng không mong muốn</b>
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>	<i>Rất hiếm gặp</i>	Phản ứng dị ứng, bao gồm phản ứng quá mẫn, nổi mề đay, phù mạch, và sốc phản vệ.

<b>Rối loạn tâm thần</b>	<i>Hiếm gặp</i>	Mất ngủ, kích động và trầm cảm sau khi dùng liều cao.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	<i>Hiếm gặp</i>	Rối loạn tiêu hóa sau khi dùng liều cao.
<b>Rối loạn thần kinh</b>	<i>Hiếm gặp</i>	Tăng tần suất co giật ở bệnh động kinh.
<b>Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	<i>Ít gặp</i>	Sốt được quan sát thấy sau khi tiêm calci folinat.
<b>Khi phối hợp với 5-fluorouracil</b>		
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	<i>Không biết</i>	Tăng amoniac máu
<b>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</b>	<i>Rất thường gặp</i>	Suy tủy xương, bao gồm các trường hợp tử vong
<b>Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b>	<i>Rất thường gặp</i>	Viêm niêm mạc, gồm viêm miệng và viêm môi. Đã xảy ra tử vong do viêm niêm mạc.
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	<i>Thường gặp</i>	Rối loạn cảm giác lòng bàn tay-bàn chân
<b>Chế độ hàng tháng</b>		
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	<i>Rất thường gặp</i>	Nôn và buồn nôn Không tăng các độc tính do 5-fluorouracil gây ra (ví dụ như độc tính thần kinh).
<b>Chế độ hàng tuần</b>		
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	<i>Rất thường gặp</i>	Tiêu chảy với mức độ nhiễm độc cao hơn và mất nước, dẫn đến nhập viện điều trị và thậm chí tử vong.

03057  
CÔNG  
CỐ P  
DƯỢC  
AN TI  
8-TRF

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Quá liều**

Không có di chứng nào được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng calci folinat ở liều cao hơn so với liều lượng khuyến cáo. Tuy nhiên, sử dụng liều cao calci folinat quá mức có thể làm mất tác dụng điều trị của thuốc đối kháng acid folic.

**Cách xử trí**

Nếu xảy ra quá liều khi phối hợp 5-fluorouracil và calci folinat, nên tuân theo các hướng dẫn về xử trí quá liều cho 5-FU.

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**Dược lực học**

*Nhóm dược lý:* Thuốc giải độc để điều trị ung thư.

*Mã ATC:* V03AF03

**Cơ chế tác dụng**

Calci folinat là muối calci của acid 5-formyl tetrahydrofolic. Nó là một chất chuyển hóa có hoạt tính của acid folinic và là một coenzym thiết yếu để tổng hợp acid nucleic trong liệu pháp gây độc tế bào.

Calci folinat thường được sử dụng để làm giảm độc tính và trung hòa tác dụng của thuốc đối kháng folat như methotrexat. Chất đối kháng folat và calci folinat có cùng chất vận chuyển qua màng và cạnh tranh để vận chuyển vào tế bào, kích thích đẩy thuốc đối kháng folat ra khỏi tế bào. Nó cũng bảo vệ các tế bào khỏi tác động của chất đối kháng folat bằng cách làm cạn kiệt nguồn

folat khử. Calci folinat đóng vai trò như một nguồn dự trữ 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 khác nhau của acid folic.

Calci folinat cũng thường được sử dụng để điều biến tác động sinh hóa fluorouracil (5-FU) để tăng cường hoạt tính gây độc tế bào. 5-FU ức chế thymidylate synthase (TS), một loại enzym quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp pyrimidin. Và calci folinat giúp tăng cường ức chế TS bằng cách tăng nhóm folat nội bào, do đó ổn định phức hợp 5-FU-TS và tăng hoạt tính của 5-FU.

Calci folinat tiêm tĩnh mạch có thể dùng để phòng ngừa và điều trị thiếu folat khi không thể phòng ngừa hoặc điều trị bằng acid folic đường uống. Điều này có thể xảy ra trong trường hợp nuôi dưỡng hoàn toàn qua đường tiêm truyền và rối loạn kém hấp thu nặng. Nó cũng được chỉ định để điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic, khi việc dùng đường uống không có hiệu quả.

### **Dược động học**

#### *Hấp thu*

Dung dịch thuốc tiêm bắp có sinh khả dụng tương đương với tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) khi tiêm bắp thấp hơn so với tiêm tĩnh mạch.

#### *Phân bố*

Khối lượng phân bố của acid folinic không được biết đến.

Nồng độ cao nhất trong huyết tương của chất 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 đối với L-5-formyl-THF và 5-metyl-THF là  $28,4 \pm 3,5$  mg.phút/L và  $129 \pm 112$  mg.phút/L sau khi dùng liều 25 mg. Dạng đồng phân D không hoạt tính có nồng độ cao hơn L-5-formyl-tetrahydrofolat.

#### *Chuyển hóa*

Calci folinat 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-metyl-tetrahydrofolic (5-metyl-THF) được sản xuất chủ yếu ở gan và niêm mạc ruột.

#### *Thải trừ*

Thời gian bán thải của dạng L có hoạt tính là 32 - 35 phút và 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 hoạt tính 5- và 10-formyl-tetrahydrofolat), 5-8% qua phân.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

#### **ATIFOLIN 50 pwd**

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô + 1 ống nước cất pha tiêm 5 ml

Hộp 3 lọ thuốc tiêm đông khô + 3 ống nước cất pha tiêm 5 ml

Hộp 5 lọ thuốc tiêm đông khô + 5 ống nước cất pha tiêm 5 ml

#### **ATIFOLIN 100 pwd**

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô + 1 ống nước cất pha tiêm 10 ml

Hộp 3 lọ thuốc tiêm đông khô + 3 ống nước cất pha tiêm 10 ml

Hộp 5 lọ thuốc tiêm đông khô + 5 ống nước cất pha tiêm 10 ml

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

0610  
TY  
IẢN  
PHẨM  
HIỂN  
CƠ CHẾ

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Từ quan điểm vi sinh, dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng phải sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản là thuộc về trách nhiệm của người sử dụng. Độ ổn định vật lý và hóa học của dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng là 8 giờ ở 25°C hoặc 24 giờ ở 2-8°C.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

**Cơ sở sản xuất:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN**

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 18 tháng 02 năm 2023

Giám Đốc Nhà Máy

  
DS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo

