

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЛЕЙКОВОРИН-ТЕВА**  
**(LEUCOVORINTEVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину містить кислоти фолінової 10 мг (у вигляді кальцію фолінату)

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію гідроксид 1N, кислота хлористоводнева розведена 1 N, 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.

**Клінічні характеристики.**

**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.**

- Гіперчутливість до кальцію фолінату чи доншого компонента препарату.
- Злоякісна анемія та інші види анемії, обумовлені дефіцитом вітаміну B<sub>12</sub>

**Спосіб застосування та дози.**

Винятково 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.

**Резервна терапія кальцієм фолінатом**

Оскільки режим дозування резервної терапії кальцієм фолінатом дуже 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 дивіться 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 в дозах більше 500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла резервна терапія фолінієвою кислотою необхідна в дозах 100-500 мг/м<sup>2</sup> 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, в першу чергу, залежить від типу та дози метотрексату та/чи проявів симптомів токсичності. Загалом, першу дозу кальцію фолінату 15 мг (6-12 мг/м<sup>2</sup>) вводять протягом 12-24 годин (найпізніше через 24 години) після початку інфузії метотрексату.

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

В 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 нижче.

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 μмоль/л
Не менше 0,5 мкмоль/л	15 мг/м <sup>2</sup>
Не менше 1 мкмоль/л	100 мг/м <sup>2</sup>
Не менше 2 мкмоль/л	200 мг/м <sup>2</sup>

#### В комбінації з 5-фторурацилом

Застосовують 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 стосовно використання подібних комбінацій дітям немає.

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

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

Режим введення 1 раз на місяць: кальцію фолінату 20 мг/м<sup>2</sup> методом болюсної внутрішньовенної ін'єкції чи 200-500 мг/м<sup>2</sup> як внутрішньовенна інфузія протягом більше ніж 2 годин, після закінчення якої негайно ввести 5-фторурацилу 425 чи 370 мг/м<sup>2</sup> 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 обмежуючої дозу токсичності, як вказано в даних щодо 5-фторурацилу. Зменшення дозування кальцію фолінату не потрібне.

Кількість циклів повторення встановлює лікар.

Застосування кальцію фолінату як антитоду 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 в дозі 20 мг/м<sup>2</sup> протягом 5-10 хвилин кожні 6 годин до загальної добової дози 80 мг/м<sup>2</sup> чи перорально 4 рази на добу по 20 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> без супутнього застосування кальцію фолінату) терапію триметрексатом припиняють і вводять внутрішньовенно кальцію фолінат у дозі 40 мг/м<sup>2</sup> кожні 6 годин протягом 3 днів.

*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 чи тривалому лікуванні низькими дозами призначають супутню терапію кальцію фолінатом у дозах 5-50 мг/добу, залежно від кількості формених елементів у периферичній крові.

Ін'єкційну форму кальцію фолінату застосовують 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 тяжкого синдрому мальабсорбції).

### **Побічні реакції.**

Зазначені побічні реакції зустрічалися з такою частотою: дуже часто – >10 %, часто – від 1 % до <10 %, інколи – від 0,1 % до <1 %, рідко – від 0,01 % до <0,1 %, дуже рідко – <0,01 %.

#### *Порушення з боку імунної системи*

Дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі анафілактоїдні реакції та уртикарія.

#### *Психічні порушення*

Рідко: безсоння, ажитація та депресія після прийому високих доз.

#### *Порушення з боку травного тракту*

Рідко: порушення з боку травного тракту після прийому високих доз.

#### *Неврологічні порушення*

Рідко: збільшення частоти нападів у хворих на епілепсію.

#### *Ускладнення загального характеру та реакції у місці введення*

Нечасто спостерігався жар після введення кальцію фолінату у вигляді розчину для ін'єкцій.

#### *Комбіноване введення з 5-фторурацилом*

Загалом профіль безпеки залежить від режиму дозування у комбінації з 5-фторурацилом, оскільки 5-фторурацил збільшує токсичність.

#### Введення 1 раз в місяць.

#### *Порушення з боку травного тракту*

Дуже часто: нудота та блювання.

#### *Ускладнення загального характеру та реакції у місці введення*

Дуже часто: виражені запалення слизових оболонок.

5-фторурацил не посилює інші несприятливі реакції (наприклад, нейротоксичність).

#### Введення 1 раз в тиждень

#### *Порушення з боку травного тракту.*

Дуже часто: тяжка діарея і дегідратації, що потребують госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком. Кожен симптом, що вказує на діарею чи запалення слизових оболонок (навіть I ступеня), потребує негайного припинення хіміотерапії до повного зникнення симптомів.

Найбільш вразливі до цих побічних ефектів пацієнти літнього віку та ослаблені хворі. Таким пацієнтам необхідно приділяти особливу увагу.

### **Передозування.**

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

Надлишкова кількість кальцію фолінату може звести нанівець результат хіміотерапії антагоністами фолієвої кислоти.

Антидот 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.***

Клінічні дослідження у період вагітності або годування груддю не проводилися. Також не проводилися офіційні дослідження репродуктивної токсичності кальцію фолінату. Немає відомостей про стимуляцію фолієвою кислотою шкідливого впливу у разі її прийому у період вагітності.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначаються 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 щодо застосування кальцію фолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрекстату.

Застосування 5-фторурацилу протипоказане у період вагітності або годування груддю; також це стосується комбінованого застосування кальцію фолінату та 5-фторурацилу.

На даний час немає відомостей, чи проникає кальцію фолінат у грудне молоко. Його можна застосовувати у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань.

### ***Діти.***

Кальцію фолінат застосовують дітям як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрекстату, а також як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрекстатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти.

### ***Особливості застосування.***

Кальцію фолінат потрібно вводити лише внутрішньом'язово чи внутрішньовенно.

Забороняється інтратекальне застосування препарату.

#### Загальні застереження

Кальцію фолінат слід застосовувати з метотрекстатом чи 5-фторурацилом лише під безпосереднім наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів.

Терапія кальцієм фолінатом може приховати зловідомлену анемію чи інші анемії, спровоковані дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>.

Багато цитотоксичних лікарських засобів – прямих чи непрямих інгібіторів синтезу ДНК – призводять до макроцитозу (гідроксикарбамід, цитарабін, мекаптопурин, тіогуанін). Подібний макроцитоз не варто лікувати фолієвою кислотою.

У пацієнтів з епілепсією, яких лікують фенобарбіталами, дифенілом, примідоном та сукцинімідом, існує ризик збільшення частоти нападів у зв'язку зі зниженням концентрацій антиепілептичних препаратів у плазмі. Рекомендовано клінічний моніторинг, можливо,

контроль концентрацій у плазмі та, у разі необхідності, регулювання дозування антиепілептичних препаратів під час введення кальцію фолінату та після його припинення.

#### Кальцію фолінат/5-фторурацил

Кальцію фолінат може збільшити ризик токсичності 5-фторурацилу, особливо у пацієнтів літнього віку чи ослаблених хворих. Найчастішими проявами є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматити та /чи діарея, які можуть обмежувати дозування препарату. Якщо кальцію фолінат та 5-фторурацил застосовують у комбінації, дозу останнього потрібно знижувати більше, ніж при монотерапії 5-фторурацилом.

Не потрібно ані розпочинати, ані продовжувати комбіноване лікування 5-фторурацилом/кальцієм фолінатом пацієнтів з симптомами гастроінтестинальної токсичності, незважаючи на її тяжкість, до повного зникнення всіх симптомів. Оскільки діарея може бути ознакою гастроінтестинальної токсичності, за такими хворими слід спостерігати до повного зникнення симптомів, оскільки можливе швидке клінічне погіршення, що призводить до смерті. При наявності діареї та/чи стоматиту рекомендується зменшити дозу 5-фторурацилу до повного зникнення симптомів. Особливо до подібних видів токсичності схильні люди літнього віку та пацієнти з низькою фізичною працездатністю у зв'язку з захворюванням. Тому під час лікування подібних пацієнтів їм потрібно приділяти особливу увагу. Лікування пацієнтів літнього віку та хворих, які раніше пройшли попередню радіотерапію, рекомендовано починати зі зниженої дози 5-фторурацилу.

Не рекомендується змішувати кальцій фолінат та 5-фторурацил в одній внутрішньовенній ін'єкції чи інфузії.

Потрібно контролювати рівні кальцію у пацієнтів, які проходять комбіноване лікування 5-фторурацилом /кальцієм фолінатом, та, в разі необхідності, якщо рівень кальцію низький, потрібно його вводити додатково.

#### Кальцію фолінат/метотрексат

Кальцію фолінат не впливає на негематологічну токсичність метотрексату, а саме нефротоксичність, що виникає в результаті виділення метотрексату та/чи метаболіту в нирках. У хворих з відстроченою екскрецією метотрексату може розвинутися оборотна ниркова недостатність та всі токсичні реакції, пов'язані з метотрексатом. Наявність існуючої раніше чи спровокованої введенням метотрексату ниркової недостатності потенційно пов'язана із відстроченою екскрецією метотрексату та може посилити потребу в підвищеному дозуванні чи пролонгованому застосуванні кальцію фолінату.

Потрібно уникати надмірних доз кальцію фолінату, оскільки це може порушити протипухлинну активність метотрексату, особливо в пухлинах ЦНС, де кальцію фолінат накопичується після повторних курсів введення.

Резистентність до метотрексату як результат зниженого мембранного транспорту також включає резистентність до резервної терапії кислотою фолієвою, оскільки обидва медичні засоби розділяють ту ж саму транспортну систему.

При передозуванні антагоністів кислоти фолієвої лікування Лейковорином-Тева потрібно починати якомога раніше, оскільки ефективність антитоксичної дії препарату при призначенні у пізній строк передозування знижується.

Коли спостерігається клінічна токсичність чи відхилення лабораторних показників від норми, завжди потрібно брати до уваги те, що пацієнт приймає інші лікарські засоби, які вступають у взаємодію з метотрексатом (наприклад, препарати, які можуть перешкоджати виведенню метотрексату чи зв'язуванню з альбуміном сироватки).

Уповільнення елімінації метотрексату може бути пов'язане із затримкою рідини (набряк, асцит, плеврит), нирковою недостатністю або неадекватною гідратацією під час лікування. У таких випадках показане триваліше застосування Лейковорину-Тева у високих дозах. При призначенні Лейковорину-Тева в дозах, що перевищують рекомендовані для перорального прийому, препарат слід вводити внутрішньовенно.

#### ***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.***

Лейковорин-Тева у високих дозах може послаблювати протисудомну дію фенобарбіталу, фенітоїну та примідону та збільшувати частоту епілептичних нападів, особливо у дітей. Лейковорин-Тева може посилювати токсичні ефекти 5-фторурацилу, що потребує корекції дози останнього. Лейковорин-Тева у високих дозах може знижувати ефективність метотрексату при його інтравенному введенні. У випадку одночасного введення кальцію фолінату з антагоністом кислоти фолієвої (наприклад, котримоксазол, піриметамін) дія останнього може бути знижена чи повністю нейтралізована.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакокінетика.*

Кальцію фолінат – кальцієва сіль 5-формілтетрагідрофолієвої кислоти. Він є активним метаболітом фолієвої кислоти і важливим коферментом, необхідним для синтезу нуклеїнових кислот.

Кальцію фолінат частозастосовують для профілактики токсичних ефектів або нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти (зокрема метотрексату). Кальцію фолінат і антагоністи фолієвої кислоти конкурують за один мембранний транспортер, завдяки чому стимулюється відтік антагоністів фолієвої кислоти. Кальцію фолінат також захищає клітини від дії антагоністів фолієвої кислоти завдяки поповненню зниженого резерву фолієвої кислоти в організмі. Він є джерелом відновленого тетрагідрофолату, завдяки чому може обходити блокаду антагоністів фолієвої кислоти і служити джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти.

Кальцію фолінат також часто застосовують як біохімічний модулятор для підвищення цитотоксичної активності 5-фторурацилу. 5-фторурацил інгібує тимідилатсинтазу (ключовий фермент, який бере участь у біосинтезі піримідину), а кальцію фолінат посилює інгібування тимідилатсинтази завдяки збільшенню внутрішньоклітинного запасу фолатів, унаслідок чого стабілізується комплекс 5-фторурацил-тимідилатсинтаза і підвищується цитотоксична активність.

#### *Фармакокінетика.*

При внутрішньом'язовому введенні водного розчину системна біодоступність кальцію фолінату порівнянна з біодоступністю при внутрішньовенному введенні, проте максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) при цьому нижча.

Кальцію фолінат є рацематом. Активним енантіомером є L-форма (L-формілтетрагідрофолат, L-5-формілтетрагідрофолат). Головним метаболітом кислоти фолінової є 5-метилтетрагідрофолієва кислота, трансформація відбувається переважно у печінці і слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Об'єм розподілу кальцію фолінату невідомий. Максимальна концентрація вихідної сполуки (фолінової кислоти, D/L-формілтетрагідрофолієвої кислоти) у плазмі крові досягається через 10 хвилин після внутрішньовенного введення.

Період напіввиведення становить 32-35 хвилин для активної L-форми та 352-485 хвилин для неактивної D-форми.

Період напіввиведення активних метаболітів становить близько 6 годин (при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні).

80-90 % дози екскретується з сечею (у вигляді 10-формілтетрагідрофолату та інших неактивних метаболітів), 5-8 % дози екскретується з калом.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** жовтий прозорий розчин, вільний від часток.

#### **Несумісність.**

Препарат не слід змішувати з дроперидолом, фторурацилом, фоскарнетом та метотрексатом (була виявлена несумісність – випадіння осаду). Кальцію фолінат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °С в захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 5 мл або по 10 мл препарату у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробники.**

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

#### **Місцезнаходження.**

Н-2100 Годолло, вул. Танчич Міхалі 82, Угорщина