

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛЕЙКОВОРИН-ТЕВА
(LEUCOVORIN-TEVA)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: Calcium folinate; 5-форміл-5,6,7,8-тетрагідрофолієва кислота;

основні фізико-хімічні властивості: жовтий прозорий розчин;

склад: 1 мл розчину містить 10 мг кальцію фолінату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрій гідроксид, розведена 1:20 кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії. Код АТС V03AF03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Лейковорин-ТЕВА похідне метаболіту тетрагідрофолієвої кислоти, відновлена форма фолієвої кислоти. Тетрагідрофолієва кислота як кофермент бере участь у синтезі нуклеїнових кислот. Препарат застосовують як антидот лікарських засобів – інгібіторів дегідрофолатредуктази (антагоністів фолієвої кислоти – метотрексату, піриметаміну, триметоприму), оскільки метаболізм Лейковорину-ТЕВА здійснюється без участі цього ферменту. У зв'язку з відмінностями у механізмах транспорту препарату через мембрани здорових та пухлинних клітин захисна дія Лейковорину-ТЕВА при терапії антиметаболітами проявляється вибірково відносно здорових клітин. Чинить лікувальний ефект при мегалобластній анемії, спричиненій дефіцитом фолієвої кислоти.

Фармакокінетика. В організмі Лейковорин-ТЕВА швидко та інтенсивно метаболізується з утворенням інших похідних тетрагідрофолієвої кислоти, включаючи 5 метилтетрагідрофолат, який є головною транспортною та депо-формою фолатів в організмі.

Після внутрішньом'язового введення терапевтичний ефект розвивається через 10-20 хв, після внутрішньовенного введення – менш ніж через 5 хв, пік концентрації у плазмі крові – в середньому через 10 хв після введення. Парентеральне введення та прийом внутрішньо дають однаковий біологічний ефект. Тетрагідрофолієва кислота та її деривати розподіляються у всіх тканинах; печінка містить майже половину загальної кількості фолатів в організмі. Фолати в помірній кількості проникають крізь ГЕБ. Лейковорин-ТЕВА метаболізується в печінці головним чином з утворенням активного 5-метилтетрагідрофолату. Протягом 30 хв. після внутрішньовенного введення метаболізується 66%, після внутрішньом'язового — 72% Лейковорину-ТЕВА. Період напіввиведення препарату після внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення становить 6,2 год Тривалість дії – 3 – 6 год незалежно від шляху введення. Лейковорин-ТЕВА виводиться переважно з сечею (80 – 90% від введеної дози) у вигляді метаболітів. Приблизно 5 – 8% препарату виділяється з калом.

Показання для застосування. Лікування і профілактика інтоксикації, спричиненої антагоністами фолієвої кислоти (метотрексат, піриметамін або триметоприм), у тому числі як протекторний засіб після високодозової терапії метотрексатом у хворих на остеогенну саркому; при паліативному лікуванні поширеного раку колоректального відділу кишечника (перед введенням 5-фторурацилу); лікування мегалобластної анемії; фолієводефіцитна анемія (у тому числі у новонароджених).

Спосіб застосування та дози. Введення після інфузії високих доз метотрексату (12 – 15 мг/м² протягом 4 год):

– при нормальній елімінації метотрексату (рівень у плазмі крові через 24 год після інфузії приблизно 1

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

мкМ, через 48 год – 1 мкМ, через 72 год – менше 0,2 мкМ). Лейковорин-ТЕВА вводять у дозі 15 мг (приблизно 10 мг/м²) кожні 4 год 10 разів через 24 год від початку інфузії метотрексату; при нудоті та блюванні – Лейковорин-ТЕВА вводять парентерально;

- при уповільненому пізньому виведенні метотрексату (рівень у плазмі крові через 72 год після інфузії – більше 0,2 мкМ, через 96 год – більше 0,05 мкМ) Лейковорин-ТЕВА вводять у дозі 15 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно кожні 6 год до зниження рівня метотрексату нижче 0,05 мкМ;
- при уповільненому ранньому виведенні метотрексату і/або гострій нирковій недостатності (через 24 год рівень метотрексату в сироватці крові 50 мкМ або вищий, через 48 год – 5 мкМ або вищий; рівень креатиніну у крові через 24 год після введення метотрексату підвищується на 100% або вище). Лейковорин-ТЕВА вводять у дозі 150 мг внутрішньовенно кожні 3 год до зниження рівня метотрексату нижче 1 мкМ, потім по 15 мг внутрішньовенно кожні 3 год до зниження рівня метотрексату нижче 0,05 мкМ. Під час лікування визначають рівень креатиніну та метотрексату в сироватці крові не менше 1 разу на добу. Введення Лейковорину-ТЕВА, гідратацію та залуження сечі (рН 7,0) продовжують доти, доки рівень метотрексату не стане меншим 0,05 мкМ.

Дозу для дітей призначають із розрахунку 10 мг/м².

У разі виражених проявів токсичності терапію Лейковорином-ТЕВА продовжують додатково протягом 24 год (всього 14 послідовних доз за 84 год).

При анемії, спричиненій дефіцитом фолієвої кислоти (у тому числі у новонароджених), Лейковорин-ТЕВА вводять парентерально щоденно у дозі до 1 мг.

При мегалобластній анемії дітям і дорослим вводять парентерально щоденно у дозі 3 – 6 мг.

При раку колоректального відділу кишечника Лейковорин-ТЕВА в дозі 200 мг/м² вводять внутрішньовенно повільно безпосередньо перед внутрішньовенним введенням

5-фторурацилу в дозі 370 мг/м² щоденно протягом 5 днів. Повторні курси проводять з інтервалом 4 тижні, коректуючи дозу 5 фторурацилу залежно від чутливості до препарату.

Для приготування розчину у флакон з препаратом додають 5 мл стерильної води для ін'єкцій, яка містить 0,9% бензилового спирту. Приготований розчин залишається стабільним протягом 7 днів. Якщо для розчинення використовують звичайну воду для ін'єкцій, невикористаний розчин зберіганню не підлягає.

Побічна дія. Можливі кропив'янка, розвиток анафілактичного шоку. Описані випадки розвитку тромбоцитозу у хворих, які отримували Лейковорин-ТЕВА в поєднанні з внутрішньоартеріальною інфузією метотрексату.

Протипоказання. Мегалобластна анемія, обумовлена дефіцитом вітаміну В₁₂. Гіперчутливість до компонентів препарату.

Передозування. Фолієва кислота має низьку токсичність; не відзначено побічних ефектів у дорослих після прийому в дозі 400 мг/добу протягом 5 місяців або 10 мг/добу протягом 5 років. Передозування Лейковорину-ТЕВА може нівелювати хіміотерапевтичну дію антагоністів фолієвої кислоти.

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

Уповільнення елімінації метотрексату може бути пов'язане із затримкою рідини (набряки, 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.

Ліофілізована форма Лейковорину-ТЕВА містить як консервант бензиловий спирт і її не варто застосовувати у дітей віком до 1 року.

Вагітним препарат призначають лише за абсолютними показаннями. З обережністю призначають у період грудного вигодовування, більш безпечніше буде припинення годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. 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 інтраліумбальному введенні.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі від +2°C до +8°C у захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Флакони по 5 мл або 10 мл розчину для ін'єкцій.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина (TEVA Pharmaceutical Works Co. Ltd., Hungary).

Адреса. 4042 Дебрецен, вул. Паллагі, 13, Угорщина (Pallagi str. 13, H-4042 Debrecen, Hungary). Тел.: 36-52-342-121. Факс: 36-52-416-399.