



উপাদান

লিউফল® ৫০ মি. গ্রা./৫ মি. লি. ভায়াল ফর ইনজেকশন: প্রতি ভায়ালে রয়েছে ৫ মি. লি. ক্যালসিয়াম ফলিনেট বিপি ৫০ মি. গ্রা.।

লিউফল® ১০০ মি. গ্রা./১০ মি. লি. ভায়াল ফর ইনজেকশন: প্রতি ভায়ালে রয়েছে ১০ মি. লি. ক্যালসিয়াম ফলিনেট বিপি ১০০ মি. গ্রা.।

ফার্মাকোলজি

ক্যালসিয়াম ফলিনেট হলো ট্রেটাইডোফলিক অ্যাসিডের ৫-ফরমাইল ডেরিভেটিভের ডায়াল্টেরিওআইসোমারের সংমিশ্রণ। মিশ্রণের বায়োলজিক্যালি সক্রিয় উপাদানটি হচ্ছে (-)-এল-আইসোমার, যা সিট্রোডেরাম ফ্যান্টর বা (-)-ফলিনিক অ্যাসিড হিসেবে পরিচিত। ক্যালসিয়াম ফলিনেট ডাইহাইড্রোক্সিফলেট রিডাক্টকে ইনহিবিট করার মাধ্যমে মেথোটেস্টের প্রভাব কমিয়ে দেয়।

নির্দেশনা

ও মেথোটেস্টের শরীর থেকে ঠিকমত ত্যাগ না হওয়ার ফলে বিষক্রিয়া হ্রাস করার জন্য নির্দেশিত

ও অত্যধিক মাত্রায় ফলিক অ্যাসিড এন্টাগনিস্ট প্রয়োগ করা হলে নির্দেশিত

ও অস্টিওসারকোমায় হাই-ডোজ মেথোটেস্টের থেরাপির পর নির্দেশিত

ও ফলিক অ্যাসিডের ঘাটতির কারণে মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়ার চিকিৎসায় নির্দেশিত

ও গর্ভাবস্থা এবং শৈশবকালীন মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়ার চিকিৎসায় নির্দেশিত

ও অ্যাডভান্সড কলোরেক্টাল ক্যান্সারের আক্রান্ত রোগীদের ক্ষেত্রে ৫-ফ্লুরোইউরাসিলের সাথে ব্যবহারের জন্য নির্দেশিত

মাত্রা ও প্রয়োগ

অ্যাডভান্সড কলোরেক্টাল ক্যান্সার

নিচের যেকোনো একটি পদ্ধতিতে ক্যালসিয়াম ফলিনেট প্রয়োগ করতে হবে:

৩. ইন্ট্রাভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে কমপক্ষে ৩ মিনিটের ধরে ধীরে ধীরে ২০০ মি. গ্রা./মি.^২ প্রয়োগ করতে হবে, এরপর পুনরায় ইন্ট্রাভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে ৩৭০ মি. গ্রা./মি.^২ ৫-ফ্লুরোইউরাসিল প্রয়োগ করতে হবে।

৩৩. ইন্ট্রাভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে ২০ মি. গ্রা./মি.^২ প্রয়োগ করতে হবে, এরপর পুনরায় ইন্ট্রাভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে ৪২৫ মি. গ্রা./মি.^২ ৫-ফ্লুরোইউরাসিল প্রয়োগ করতে হবে।

ও ৫-ফ্লুরোইউরাসিল এবং লিউকোভোরিন আলাদা ভাবে প্রয়োগ করতে হবে যাতে তলানি না পড়ে

ও একই চিকিৎসা ৫ দিন ধরে চালাতে হবে। ৫ দিনের কোর্সটি ৪ সপ্তাহের (২৮ দিনের) ব্যবধানে পুনরায় ২ কোর্সের জন্য প্রয়োগ করা যেতে পারে। এরপর কোর্সটি ৪ থেকে ৫ সপ্তাহের (২৮ থেকে ৩৫ দিনের) ব্যবধানে প্রয়োগ করা যেতে পারে

হাই ডোজ মেথোটেস্টের থেরাপি

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউ ডোজ নির্ভর করে মেথোটেস্টের ১২ থেকে ১৫ গ্রা./মি.^২ ডোজের উপর যা ৪ ঘণ্টা ধরে ইন্ট্রাভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে প্রয়োগ করতে হবে

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেট দ্বারা রেসকিউ প্রতি ৬ ঘণ্টায় ১৫ মি. গ্রা. করে ১০ ডোজের জন্য প্রয়োগ করতে হবে মেথোটেস্টের ইনফিউশন শুরু ২৪ ঘণ্টা পর

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেটের প্রয়োগ, হাইড্রেশন এবং প্রস্রাবের অ্যালকোলাইজেশন চালাতে হবে যতক্ষণ না মেথোটেস্টের পরিমাণ ৫^১ ১০^{-৬} গ এর কম হয়

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেটের ডোজ নিম্নোক্ত নিয়ম অনুযায়ী অ্যাডজাস্ট করতে হবে:

ক্রমিকাল পরিষ্কার	ল্যাবরেটরির অনুসন্ধান	ক্যালসিয়াম ফলিনেটের ডোজেজ এবং প্রয়োগের সময়কাল
মেথোটেস্টের নরমাল এলিমিনেশন	মেথোটেস্ট প্রয়োগ করার ২৪ ঘণ্টার পর সিরামে পরিমাণ ১০ মাইক্রোমোলার, ৪৮ ঘণ্টায় ১ মাইক্রোমোলার এবং ৭২ ঘণ্টায় ০.২ মাইক্রোমোলার এর কম	১৫ মি. গ্রা. ৩৭/৩৮ প্রতি ৬ ঘণ্টায় ৬০ ঘণ্টার জন্য (মেথোটেস্ট ইনফিউশন শুরু ২৪ ঘণ্টা পর থেকে ১০টি ডোজ) প্রয়োগ করতে হবে
মেথোটেস্টের ডিলেইড লেইট এলিমিনেশন	মেথোটেস্ট প্রয়োগ করার ৭২ ঘণ্টার পর সিরামে পরিমাণ ০.২ মাইক্রোমোলারের বেশি, এবং ৯৬ ঘণ্টায় ০.০৫ মাইক্রোমোলারের বেশি	মেথোটেস্টের পরিমাণ ০.০৫ মাইক্রোমোলারের কম না হওয়া পর্যন্ত ১৫ মি. গ্রা. ৩৭/৩৮ প্রতি ৬ ঘণ্টায় চালিয়ে যেতে হবে
মেথোটেস্টের ডিলেইড আরলি এলিমিনেশন এবং/অথবা তীব্র রেনাল ইনজুরির প্রমাণ	মেথোটেস্ট প্রয়োগ করার ২৪ ঘণ্টার পর সিরামে পরিমাণ ৫০ মাইক্রোমোলার বা তার বেশি, অথবা ৪৮ ঘণ্টায় ৫ মাইক্রোমোলার বা তার বেশি অথবা মেথোটেস্টে প্রয়োগ করার ২৪ ঘণ্টার পর ১০০% বা তার বেশি সিরামে ক্রিয়েটিনিনের বৃদ্ধি (যেমন ০.৫ মি. গ্রা./ডে.লি. থেকে বেড়ে ১ মি. গ্রা./ডে.লি.)	মেথোটেস্টের পরিমাণ ১ মাইক্রোমোলারের-এর কম না হওয়া পর্যন্ত ১৫০ মি. গ্রা. ৩৮ প্রতি ৩ ঘণ্টায়, এরপর মেথোটেস্টের পরিমাণ ০.০৫ মাইক্রোমোলারের কম না হওয়া পর্যন্ত প্রতি ৩ ঘণ্টায় ১৫ মি. গ্রা. প্রয়োগ করতে হবে

মেথোটেস্টের শরীর থেকে ঠিকমত ত্যাগ না হওয়া বা অত্যধিক মাত্রায় মেথোটেস্টের প্রয়োগ

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেট ১০ মি. গ্রা./মি.^২ প্রতি ৬ ঘণ্টায় ৩৮/৩৭ দ্বারা প্রয়োগ করতে হবে যতক্ষণ না সিরামে মেথোটেস্টের ১০^{-৬} গ এর কম হয়

ও সিরামে ক্রিয়েটিনিন এবং মেথোটেস্টের পরিমাণ প্রতি ২৪ ঘণ্টার ব্যবধানে নির্ধারণ করতে হবে। ২৪ ঘণ্টায় সিরামে ক্রিয়েটিনিন যদি বেইসলাইন থেকে ৫০% বাড়ে অথবা মেথোটেস্টের পরিমাণ যদি ৫^১ ১০^{-৬} গ এর বেশি হয় অথবা ৪৮ ঘণ্টায় ৯^১ ১০^{-৭} গ এর বেশি হয় তবে ক্যালসিয়াম ফলিনেটের ডোজ প্রতি ৩ ঘণ্টায় ১০০ মি. গ্রা./মি.^২ ৩৮ পর্যন্ত বাড়েতে হবে যতক্ষণ না মেথোটেস্টের পরিমাণ ১০^{-৬} গ এর কম হয়

ফলিক অ্যাসিডের ঘাটতির কারণে মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়ার চিকিৎসায় প্রতিদিন ১ মি. গ্রা পর্যন্ত দেওয়া যাবে

ঔষধ প্রয়োগ করার পদ্ধতি

ক্যালসিয়াম ফলিনেট শিরা বা পেশীর মধ্যে প্রয়োগ করতে হবে। ব্যাকটেরিওস্ট্যাটিক ওয়াটার অথবা স্টেরাইল ওয়াটারের সাথে মিশিয়ে প্রয়োগ করতে হবে।

প্রতি নির্দেশনা

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেট প্রতি সংবেদনশীলতা আছে এমন রোগীদের ক্ষেত্রে ইহা প্রতি নির্দেশিত

ও পারনিসিয়াস অ্যানিমিয়া এবং অন্যান্য মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়া যেগুলো ভিটামিন ভি১২ এর অভাবের কারণে হয়

সতর্কতা

ও অত্যধিক পরিমাণের ফলিক অ্যাসিডের চিকিৎসার ক্ষেত্রে, ক্যালসিয়াম ফলিনেট যত তাড়াতাড়ি সম্ভব প্রয়োগ করতে হবে

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেট ইন্ট্রাথ্যাকালে প্রয়োগ করলে তা ক্ষতিকর বা মারাত্মক হতে পারে

ও ক্যালসিয়াম ফলিনেটের সর্বোত্তম ডোজ এবং চিকিৎসার সময়কাল নির্ধারণের সিরামে মেথোটেস্টের পরিমাণ পর্যবেক্ষণ করতে হবে

ও ডোজ যদি ১০ মি. গ্রা./মি.^২ এর বেশি প্রয়োজন হয়, তখন ক্যালসিয়াম ফলিনেট স্টেরাইল ওয়াটারের সঙ্গে মিশিয়ে সাথে সাথে প্রয়োগ করতে হবে

ও খুব বিরল ক্ষেত্রে ত্বকের খোলস উঠে যেতে পারে

ও প্রতি মিনিটে ১৬০ মি. গ্রা. এর বেশি ক্যালসিয়াম ফলিনেট ইঞ্জেক্ট করা যাবেনা

ও অ্যাডভান্সড কলোরেক্টাল ক্যান্সার থেরাপিতে ক্যালসিয়াম ফলিনেট এবং ৫-ফ্লুরোইউরাসিলের সংমিশ্রণটিতে ৫-ফ্লুরোইউরাসিলের ডোজে কমিয়ে প্রয়োগ করতে হবে

ও অ্যাডভান্সড কলোরেক্টাল ক্যান্সারের জন্য ক্যালসিয়াম ফলিনেট /৫-ফ্লুরোইউরাসিল সংমিশ্রণ থেরাপি একজন অভিজ্ঞ চিকিৎসকের তত্ত্বাবধানে প্রয়োগ করতে হবে

ও বয়স্ক বা দুর্বল কলোরেক্টাল ক্যান্সারের রোগীদের চিকিৎসার ক্ষেত্রে বিশেষ যত্ন নেওয়া উচিত

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

সাধারণ: বমি বমি ভাব, বমি করা, ডায়রিয়া, হ্যান্ড এন্ড ফুট সিনড্রোম।

বিরল: খিঁচুনি, সংজ্ঞানাশ।

গর্ভাবস্থায় এবং মাতৃদুগ্ধদানকালীন সময়ে ব্যবহার

গর্ভবতী সময়ে: প্রেগন্যান্সি ক্যাটেগরি সি

মাতৃদুগ্ধদানকালীন সময়ে: দুগ্ধদানকারী মায়েরদের ক্ষেত্রে নির্দেশিত না

শিশু এবং পূর্ণবয়স্কদের ক্ষেত্রে ব্যবহার

শিশুদের ক্ষেত্রে ফলিক অ্যাসিড অত্যধিক মাত্রায় দেওয়া হলে খিঁচুনি মাত্রা বাড়িয়ে তুলতে পারে। পূর্ণবয়স্কদের জন্য ক্যালসিয়াম ফলিনেট নিরাপদ তবে রেনাল ফাংশন নাজরে রাখতে হবে।

ঔষধের মিথক্রিয়া

ফলিক অ্যাসিড অত্যধিক মাত্রায় দেওয়া হলে তা ফেনোবারবিটাল, ফেনিটয়েন এবং প্রিমিডনের প্রভাবকে বাধা দেয়।

মাত্রাধিক্য

অত্যধিক মাত্রার ক্যালসিয়াম ফলিনেট ফলিক অ্যাসিড এন্টাগোনিস্টের প্রভাব নষ্ট করতে পারে।

সংরক্ষণ

২-৭°C সে তাপমাত্রায় সংরক্ষণ করতে হবে। আলো ও অদ্রতা থেকে দূরে রাখুন।

উপস্থাপনা এবং প্যাকেজিং

লিউফল® ৫০ মি. গ্রা./৫ মি. লি.: প্রতি বাল্বে প্রাস্টিকের ট্রেতে রয়েছে ১টি ইনজেকশন ভায়াল।

লিউফল® ১০০ মি. গ্রা./১০ মি. লি.: প্রতি বাল্বে প্রাস্টিকের ট্রেতে রয়েছে ১টি ইনজেকশন ভায়াল।

ঔষধ: শিশুদের নাগালের বাহিরে রাখুন।



Healthcare

প্রস্তুতকারক

হেলথকেয়ার ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড

গজারিয়াপাড়া, রাজেন্দ্রপুর

গাজীপুর-১৭০৩, বাংলাদেশ



COMPOSITION

Leufol[®] 50 mg/5 ml vial for injection: Each vial contains 5 ml solution of Calcium folinate BP 50 mg.

Leufol[®] 100 mg/10 ml vial for injection: Each vial contains 10 ml solution of Calcium folinate BP 100 mg.

PHARMACOLOGY

Calcium folinate is a mixture of the diastereoisomers of the 5-formyl derivative of tetrahydrofolic acid (THF). The biologically active compound of the mixture is the (-)-L-isomer, known as Citrovorum factor or (-)-folic acid. Administration of Calcium folinate can counteract the therapeutic and toxic effects of folic acid antagonists such as methotrexate, which act by inhibiting dihydrofolate reductase.

INDICATIONS

- To diminish the toxicity and counteract the effect of impaired methotrexate elimination
- To treat inadvertent overdosage of folic acid antagonist
- After high dose methotrexate therapy in osteosarcoma
- To treat megaloblastic anemia due to folic acid deficiency
- To treat megaloblastic anemia of pregnancy and infancy
- For use in combination with 5-fluorouracil to prolong survival in the palliative treatment of patients with advanced colorectal cancer

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Advanced Colorectal Cancer: Either of the following two regimens is recommended:-

i) Administration of 200 mg/m² by slow intravenous injection over a minimum of 3 minutes, followed by 5-fluorouracil at 370 mg/m² by intravenous injection

ii) Administration of 20 mg/m² by intravenous injection followed by 5-fluorouracil at 425 mg/m² by intravenous injection

- 5-Fluorouracil and Calcium folinate should be administered separately to avoid the formation of a precipitate

- Treatment is repeated daily for 5 days. This 5-day treatment course may be repeated at 4 week (28-day) intervals, for 2 courses and then repeated at 4 to 5 week (28 to 35 day) intervals provided that the patient has completely recovered from the toxic effects of the prior treatment course

High-Dose Methotrexate Therapy:

- The recommendations for Calcium folinate rescue are based on a methotrexate dose of 12 to 15 grams/m² administered by IV infusion over 4 hours

- Calcium folinate rescue at a dose of 15 mg (approximately 10 mg/m²) every 6 hours for 10 doses starts 24 hours after the beginning of the methotrexate infusion

- Calcium folinate administration, hydration and urinary alkalinization (pH of 7.0 or greater) should be continued until the methotrexate level is below 5 x 10⁻⁸ M (0.05 μM)

- Calcium folinate dose should be adjusted or rescue extended based on the following guidelines:

Table: Dosage & administration guideline for Calcium folinate rescue

Clinical Situation	Laboratory Findings	Calcium folinate Dosage & Duration
Normal Methotrexate Elimination	Serum methotrexate level approximately 10 micromolar at 24 hours after administration, 1 micromolar at 48 hours, and less than 0.2 micromolar at 72 hours	15 mg IM/IV every 6 hours for 60 hours (10 doses starting at 24 hours after start of methotrexate infusion)
Delayed Late Methotrexate Elimination	Serum methotrexate level remaining above 0.2 micromolar at 72 hours, & more than 0.05 micromolar at 96 hours after administration	Continue 15 mg IM, or IV every 6 hours, until methotrexate level is less than 0.05 micromolar
Delayed Early Elimination Methotrexate Elimination and/or Evidence of Acute Renal Injury	Serum methotrexate level of 50 micromolar or more at 24 hours, or 5 micromolar or more at 48 hours after administration, OR; a 100% or greater increase in serum creatinine level at 24 hours after methotrexate administration (e.g., an increase from 0.5 mg/dl to a level of 1 mg/dl or more)	150 mg IV every 3 hours, until methotrexate level is less than 1 micromolar; then 15 mg IV every 3 hours until methotrexate level is less than 0.05 micromolar

Impaired Methotrexate Elimination or Inadvertent Overdosage:

- Calcium folinate 10 mg/m² should be administered by IV/IM every 6 hours until the serum methotrexate level is less than 10⁻⁶ M

- Serum creatinine & methotrexate levels should be determined at 24 hour intervals. If the 24 hour serum creatinine has increased 50% over baseline or if the 24 hour methotrexate level is greater than 5 x 10⁻⁶ M or the 48 hour level is greater than 9 x 10⁻⁷ M, the dose of Calcium folinate should be increased to 100 mg/m² IV every 3 hours until the methotrexate level is less than 10⁻⁸ M

Megaloblastic Anemia Due to Folic Acid Deficiency:

Up to 1 mg daily

METHOD OF ADMINISTRATION

Calcium folinate is administered into a vein (IV) or into a muscle (IM). Reconstitute with Bacteriostatic Water for Injection, USP, which contains benzyl alcohol or with Sterile Water for Injection, USP.

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

- Pernicious anemia & other megaloblastic anemias secondary to the lack of vitamin B12

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- In the treatment of accidental overdosages of folic acid antagonists, intravenous Calcium folinate should be administered as promptly as possible

- Calcium folinate may be harmful or fatal if given intrathecally

- Monitoring of the serum methotrexate concentration is essential in determining the optimal dose and duration of treatment with Calcium folinate

- When doses greater than 10 mg/m² are administered, Calcium folinate for injection should be reconstituted with sterile water for injection, USP and used immediately

- In very rare cases sloughing of the skin, rarely leading to death, has been reported in patients receiving Calcium folinate along with other medications known to have similar side-effects

- No more than 160 mg/min of Calcium folinate should be injected intravenously

- When Calcium folinate and 5-fluorouracil are administered concurrently in the palliative therapy of advanced colorectal cancer, the dosage of 5-fluorouracil must be lower than usually administered to avoid gastrointestinal toxicities

- Calcium folinate/5-fluorouracil combination therapy for advanced colorectal cancer should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antimetabolite cancer chemotherapy

- Particular care should be taken in the treatment of elderly or debilitated colorectal cancer patients, as these patients may be at increased risk of severe toxicity

SIDE EFFECTS

Common: Nausea, vomiting, diarrhea, hand and foot syndrome

Rare: Seizures /syncope

USE IN PREGNANCY & LACTATION

Pregnancy: Pregnancy Category C

Nursing Mothers: Not recommended

PEDIATRIC AND GERIATRIC USE

Pediatric Use: Folic acid in large amounts may counteract the antiepileptic effect of phenobarbital, phenytoin, primidone & increase the frequency of seizures in susceptible pediatric patients

Geriatric Use: Safe but renal function needs to be monitored

DRUG INTERACTION

Folic acid in large amounts may counteract the antiepileptic effect of phenobarbital, phenytoin and primidone

OVERDOSAGE

Excessive amounts of Calcium folinate may nullify the chemotherapeutic effect of folic acid antagonists.

STORAGE

Store in a refrigerator at 2- 8°C. Protect from light.

PRESENTATION AND PACKAGING

Leufol[®] 50 mg/5 ml vial for injection: Each box contains 1 vial in a plastic tray.

Leufol[®] 100 mg/10 ml vial for injection: Each box contains 1 vial

Medicine: Keep out of reach of children



Manufactured by
Healthcare Pharmaceuticals Ltd.
Gazariapara, Rajendrapur
Gazipur-1703, Bangladesh