150 mm X 180 mm

Actifol®

Folinic Acid

Composition

Actifol® 5 Tablet: Each tablet contains Calcium Folinate Hydrate BP 6.249 mg equivalent to Folinic Acid 5 mg.
Actifol® 15 Tablet: Each tablet contains Calcium Folinate Hydrate BP 18.746 mg equivalent to Folinic Acid 15 mg.

Pharmacology

Actifol® is the preparation of Calcium Folinate Hydrate which is calcium salt of folinic acid (5-formyl derivative of tetrahydrofolic acid). It is a metabolite and active form of folic acid that is involved as a cofactor for 1-carbon transfer reactions in the biosynthesis of purine and pyrimidines of nucleic acids. Impairment of thymidylate synthesis in patients with folic acid deficiency is thought to account for the defective DNA synthesis that leads to megaloblast formation and megaloblastic and macrocytic anemias. Because of its ready conversion to other tetrahydrofolic acid derivatives, Folinate is a potent antidote for both hematopoietic and reticuloendothelia toxic effects of folic acid antagonists, (e.g. methotrexate, pyrimethamine, trimethoprim). It is postulated that in some cancers, folinate enters and "rescues" normal cells from the toxic effects of folic acid antagonists, in preference to tumour cells, because of a difference in membrane transport mechanisms; this principle is the basis of high-dose methotrexate therapy with "Folinate rescue".

Indication

Actifol® is indicated in:

- Neutralising the immediate toxic effects of folic acid antagonists, e.g. methotrexate.
- Calcium folinate rescue - a treatment technique using calcium folinate in conjunction with folic acid antagonists, e.g. methotrexate, to minimise systemic toxicity.
- The treatment of megaloblastic anaemias due to sprue, nutritional deficiency, pregnancy, infancy, liver disease and malabsorption syndrome.

Dose and administration

***Route of administration:* Actifol®** should be taken in oral route.

Adults and children:

Calcium folinate rescue: Calcium folinate rescue should begin as soon as possible after an inadvertent overdosage and within 24 hours of methotrexate administration when there is delayed excretion. There are no fixed guidelines regarding the dose of methotrexate that triggers an automatic subsequent **Actifol®** administration, since tolerance to this folate antagonist depends on various factors. The dose of methotrexate varies, nevertheless folinate rescue is necessary when methotrexate is given at doses exceeding 500 mg/m² and has to be considered with doses of 100 mg - 500 mg/m². Calcium folinate rescue treatment should commence approximately 24 hours after the beginning of methotrexate infusion. Dosage regimens vary depending upon the dose of methotrexate administered. In general, **Actifol®** should be administered at a dose of 15 mg (approximately 10 mg/m²) every 6 hours for 10 doses.
The recommended dose of **Actifol®** to counteract hematologic toxicity from folic acid antagonists with less affinity for mammalian dihydrofolate reductase than methotrexate (i.e., trimethoprim, pyrimethamine) is substantially less and 5 mg to 15 mg of **Actifol®** per day has been recommended.

Neutralising the immediate toxic effects of folic acid antagonists: If overdosage of methotrexate is suspected, the dose of **Actifol®** should be equal to or greater than the dose of methotrexate and should be administered within one hour of the methotrexate administration.

Megaloblastic anaemia (folate deficiency): 5 mg to 15 mg of **Actifol®** per day.

Contraindication

It is contraindicated to patients with known hypersensitivity to calcium folinate or any other components of this product. It is also contraindicated in pernicious anemia or other megaloblastic anemia where vitamin B_{12} is deficient. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take calcium folinate tablets.

Warning and precaution

Calcium folinate should only be used with methotrexate or 5-FU under the direct supervision of a clinician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. In the treatment of inadvertent overdosage of a folic acid antagonist, folinate should be administered as soon as possible; if a period exceeding 4 hours intervenes, the treatment may not be effective. In general, calcium folinate should not be given simultaneously with folic acid antagonists, e.g. methotrexate, to abort clinical toxicity as the therapeutic effect of the antagonist may be nullified. However, calcium folinate given concurrently with folate antagonists, such as pyrimethamine and trimethoprim does not inhibit their antibacterial activity. Measures to ensure the prompt excretion of methotrexate are important as part of Calcium Folinate Rescue Therapy. These measures include:

- Alkalinisation of urine so that the urinary pH is greater than 7.0 before methotrexate infusion (to increase solubility of methotrexate and its metabolites).
- Maintenance of urine output of 1800-2000 cc/m²/24 hour by increased oral or intravenous fluids on days 2, 3 and 4 following methotrexate therapy.
- Plasma methotrexate concentration, BUN and creatinine should be measured on days 2, 3 and 4. These measures must be continued until the plasma methotrexate level is less than 10^{-7} molar (0.1µM).

Side effects

The most common side effects are mucositis, stomatitis, leukopenia and/or diarrhea, which may be dose-limiting.

Use in pregnancy and lactation

Pregnancy: There are no adequate and well-controlled clinical studies conducted in pregnant women. Calcium folinate should only be used in pregnant women if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Lactation: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when calcium folinate is administered to a nursing mother.

Use in children and adolescents

The safety and efficacy of folinic acid in children and adolescents have not been established.

Drug interaction

Drug interaction with medication: Folinates given in large amounts may counteract the antiepileptic effect of phenobarbitone, phenytoin and primidone and increase the frequency of seizures in susceptible patients. Caution is required during concurrent administration of calcium folinate with fluoropyrimidine as this has been associated with seizures and syncope.
Drug interaction with food and others: Not applicable.

Overdose

There have been no reported sequelae in patients who have received significantly more calcium folinate than the recommended dosage. However, excessive amounts of calcium folinate may nullity the chemotherapeutic effect of folic acid antagonists. There is no specific antidote to calcium folinate overdose. In cases of overdosage patients should be given appropriate supportive care.

Storage

Store in a cool (below 30°C) and dry place protected from light. Keep away from the reach of children.

Packing

Actifol® 5 Tablet: Each box contains 30 tablets in blister pack.
Actifol® 15 Tablet: Each box contains 30 tablets in blister pack.

® Registered Trade Mark

Advanced Chemical Industries Limited
7, Hajeegonj Road, Godnyl
Narayangonj, Bangladesh

031042

অ্যাক্টিফল®

ফলিনিক এসিড

উপাদান

অ্যাক্টিফল® ৫ ট্যাবলেটঃ প্রতি ট্যাবলেটে আছে ক্যালসিয়াম ফলিনেট হাইড্রেট বিপি ৬.২৪৯ মিগ্রা যা ফলিনিক এসিড ৫ মিগ্রা এর সমতুল্য।
অ্যাক্টিফল® ১৫ ট্যাবলেটঃ প্রতি ট্যাবলেটে আছে ক্যালসিয়াম ফলিনেট হাইড্রেট বিপি ১৮.৭৪৬ মিগ্রা যা ফলিনিক এসিড ১৫ মিগ্রা এর সমতুল্য।

ফার্মাকোলজি

অ্যাক্টিফল® হলো ক্যালসিয়াম ফলিনেট হাইড্রেট দ্বারা তৈরি যা ফলিনিক এসিড (টেট্রাহাইড্রোফলিক এসিডের ৫-ফর্মাইল ডেরিভেটিভ) এর ক্যালসিয়াম লবণ। এটি ফলিক এসিডের একটি বিপাকীয় এবং সক্রিয় উপাদান যা নিউক্লিক এসিডের পিউরিন এবং পাইরিমিডিনগুলির জৈব সংশ্লেষণে ১-কার্বন স্থানান্তর প্রক্রিয়ার জন্য কোফ্যাক্টর হিসাবে কাজ করে। ফলিক এসিডের ঘাটতিতে আক্রান্ত রোগীদের মধ্যে থাইমিডাইলেট সংশ্লেষণের ত্রুটিকে ত্রুটিপূর্ণ ডিএনএ সংশ্লেষণের জন্য দায়ী বলে মনে করা হয় যা মেগালোব্লাস্ট গঠন এবং মেগালোব্লাস্টিক এবং ম্যাক্রোসাইটিক অ্যানিমিয়া তৈরিতে ভূমিকা পালন করে থাকে। অন্যান্য টেট্রাহাইড্রোফলিক এসিড ডেরিভেটিভে এর দ্রুত রূপান্তরের কারণে, ফলিনেট হলো হেমাটোপয়েটিক এবং রেটিকুলোএন্ডোথেলিয়া উভয়ের জন্যই ফলিক এসিড বিরোধীদের বিষাক্ত প্রভাবগুলির জন্য একটি শক্তিশালী প্রতিষেধক (যেমন-মেথোট্রেক্সেট, পাইরিমিথামিন, ট্রাইমিথোপ্রিম)। এটা অনুমান করা হয় যে কিছু ক্যান্সারের ক্ষেত্রে, কোষ ঝিল্লীর পরিবহন ব্যবস্থায় ভিন্নতার কারণে, স্বাভাবিক কোষে ফলিনেট প্রবেশ করে এবং ফলিক এসিড বিরোধীদের বিষাক্ত প্রভাব থেকে কোষকে "উদ্ধার" করে যা টিউমারযুক্ত কোষে কম ঘটে। এই নীতিটি হলো উচ্চ-মাত্রায় মেথোট্রেক্সেট থেরাপির ক্ষেত্রে "ফলিনেট রেসকিউ" এর ভিত্তি।

নির্দেশনা

অ্যাক্টিফল® নিম্নোক্ত ক্ষেত্রে নির্দেশিত-

- ফলিক এসিড বিরোধীদের সদ্য নির্গত বিষাক্ত প্রভাব নিরপেক্ষ করা, যেমন মেথোট্রেক্সেট।
- ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউ - সিস্টেমিক বিষাক্ততা কমানোর একটি চিকিৎসা কৌশল যেখানে ক্যালসিয়াম ফলিনেট ব্যবহার করা হয় ফলিক এসিড বিরোধীদের সাথে, যেমন-মেথোট্রেক্সেট।
- স্প্রু, পুষ্টির ঘাটতি, গর্ভাবস্থা, অপ্রাপ্তবয়স্কতা, যকৃতের রোগ এবং পুষ্টিহীনতাজনিত লক্ষণের কারণে মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়ার চিকিৎসায়।

সেবনমাত্রা ও প্রয়োগবিধি

***ওষুধ গ্রহণের পথঃ* অ্যাক্টিফল®** মুখে গ্রহণ করা হয়ে থাকে।

প্রাপ্তবয়স্ক এবং শিশুঃ

ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউঃ অসাবধানতাবশত মাত্রাধিক্যের পরে এবং মেথোট্রেক্সেট গ্রহণের ২৪ ঘণ্টার মধ্যে যদি তা দেরীতে নিঃসরিত হয় তখন ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউ যত তাড়াতাড়ি সম্ভব শুরু করতে হবে। মেথোট্রেক্সেটের মাত্রা সম্পর্কিত কোন নির্দিষ্ট নির্দেশিকা নেই যা দ্বারা স্বয়ংক্রিয়ভাবে পরবর্তী **অ্যাক্টিফল®** প্রয়োগ শুরু করা যায়, যেহেতু এই ফলেট বিরোধীর সহনশীলতা বিভিন্ন কারণের উপর নির্ভর করে। মেথোট্রেক্সেটের মাত্রা পরিবর্তিত হয়, তবুও যখন মেথোট্রেক্সেট ৫০০ মিগ্রা/মি^{২} এর বেশি মাত্রায় দেওয়া হয় তখন এবং ১০০ মিগ্রা - ৫০০ মিগ্রা/মি^{২} মাত্রায় দিলেও ফলিনেট রেসকিউ এর প্রয়োজনীয়তা বিবেচনা করতে হবে। ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউ ট্রিটমেন্ট মেথোট্রেক্সেট ইনফিউসন শুরু হওয়ার প্রায় ২৪ ঘণ্টা পরে শুরু করতে হবে। মেথোট্রেক্সেটের মাত্রার উপর নির্ভর করে মাত্রার রেজিমেন পরিবর্তিত হয়। সাধারণত, **অ্যাক্টিফল®** ১৫ মিগ্রা (প্রায় ১০ মিগ্রা/মি^{২}) করে প্রতি ৬ ঘণ্টায় ১০টি মাত্রায় দিতে হয়।
মেথোট্রেক্সেটের (যেমন-ট্রাইমিথোপ্রিম, পাইরিমিথামিন) তুলনায় ম্যামালিয়ান ডাইহাইড্রোফলেট রিডাক্টেসের প্রতি কম আকর্ষণযুক্ত ফলিক এসিড বিরোধীদের থেকে হেমাটোলজিক বিষাক্ততা প্রতিরোধের জন্য **অ্যাক্টিফল®** এর প্রস্তাবিত মাত্রা যথেষ্ট পরিমাণে কম এবং প্রতিদিন ৫ মিগ্রা থেকে ১৫ মিগ্রা **অ্যাক্টিফল®** নির্দেশিত।

ফলিক এসিড বিরোধীদের তাৎক্ষণিক বিষাক্ত প্রভাবগুলিকে নিরপেক্ষ করাঃ যদি মেথোট্রেক্সেটের মাত্রাধিক্য সন্দেহ করা হয়, তাহলে **অ্যাক্টিফল®** এর মাত্রা মেথোট্রেক্সেটের সমান বা তার চেয়ে বেশি মাত্রায় ব্যবহার করতে হবে এবং মেথোট্রেক্সেট প্রয়োগের এক ঘণ্টার মধ্যে দিতে হবে।

মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়া (ফলেটের ঘাটতি)ঃ প্রতিদিন ৫ মিগ্রা থেকে ১৫ মিগ্রা **অ্যাক্টিফল®** ।

প্রতিনির্দেশনা

যাদের ক্যালসিয়াম ফলিনেট বা এই ওষুধের অন্যান্য উপাদানের প্রতি অতিসংবেদনশীলতা রয়েছে তাদের ক্ষেত্রে এটি প্রতিনির্দেশিত। এছাড়াও যাদের পারনিসিয়াস অ্যানিমিয়া বা অন্যান্য মেগালোব্লাস্টিক অ্যানিমিয়া যেখানে ভিটামিন বি$_{১২}$ এর অভাব রয়েছে তাদের ক্ষেত্রেও এটি প্রতিনির্দেশিত। গ্যালাকটোজ অসহনশীলতা, ল্যাপ ল্যাকটেজের ঘাটতি বা বিরল ক্ষেত্রে গ্লুকোজ-গ্যালাকটোজ শোষণে ত্রুটিজনিত বংশগত সমস্যা থাকলে রোগীদের ক্যালসিয়াম ফলিনেট ট্যাবলেট সেবন করা যাবে না।

সাবধানতা ও সচেতনতা

ক্যালসিয়াম ফলিনেট শুধুমাত্র ক্যান্সার কেমোথেরাপিউটিক এজেন্ট ব্যবহারে অভিজ্ঞ একজন চিকিৎসকের সরাসরি তত্ত্বাবধানে মেথোট্রেক্সেট বা ৫-এফইউ এর সাথে ব্যবহার করা উচিত। ফলিক এসিড বিরোধীর অসাবধানতাবশত মাত্রাধিক্যের চিকিৎসার ক্ষেত্রে, যত তাড়াতাড়ি সম্ভব ফলিনেট ব্যবহার করা উচিত; যদি ৪ ঘণ্টার বেশি সময় অতিবাহিত হয় তবে চিকিৎসা কার্যকর নাও হতে পারে। সাধারণভাবে, ক্লিনিক্যাল বিষাক্ততা নষ্ট করতে ক্যালসিয়াম ফলিনেট, ফলিক এসিড বিরোধীদের সাথে একযোগে দেওয়া উচিত নয়, যেমন-মেথোট্রেক্সেট, কারণ প্রতিপক্ষের থেরাপিউটিক প্রভাব নষ্ট করে ফেলে। যাইহোক, ক্যালসিয়াম ফলিনেট ফলেট বিরোধীদের সাথে একযোগে দেওয়া হয়, যেমন-পাইরিমিথামিন এবং ট্রাইমিথোপ্রিম যা তাদের ব্যাকটেরিয়ারোধী কার্যকলাপকে বাধা প্রদান করে না। ক্যালসিয়াম ফলিনেট রেসকিউ থেরাপির অংশ হিসাবে মেথোট্রেক্সেটের দ্রুত নির্গমন নিশ্চিত করার ব্যবস্থাগুলি গুরুত্বপূর্ণ। এই ব্যবস্থাগুলির মধ্যে রয়েছেঃ

- প্রস্রাবের ক্ষারীয়করণ যাতে মেথোট্রেক্সেট ইনফিউসনের আগে প্রস্রাবের পিএইচ-৭.০ এর বেশি হয় (মেথোট্রেক্সেট এবং এর বিপাকীয় উপাদানগুলির দ্রবণীয়তা বাড়াতে)।
- মেথোট্রেক্সেট থেরাপির পরে ২য়, ৩য় এবং ৪র্থ দিনে বর্ধিত মৌখিক বা শিরায় তরল দ্বারা ১৮০০-২০০০ সিসি/মি^{২}/২৪ ঘণ্টা প্রস্রাবের পরিমাণ বজায় রাখা।
- প্লাজমা মেথোট্রেক্সেটের ঘনত্ব, বিইউএন (BUN) এবং ক্রিয়েটিনিন ২য়, ৩য় এবং ৪র্থ দিনে পরিমাপ করা উচিত। এই পরিমাপগুলি অবশ্যই চালিয়ে যেতে হবে যতক্ষণ না প্লাজমা মেথোট্রেক্সেট স্তর ১০$^{-৭}$ মোলার (০.১ মাইক্রোমোল) এর কম হয়।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

সাধারণ পার্শ্ব প্রতিক্রিয়াগুলি হলো মিউকোসাইটিস, স্টোমাটাইটিস, লিউকোপেনিয়া এবং/অথবা ডায়রিয়া, যার ফলে মাত্রা-সীমিত করতে হতে পারে।

গর্ভাবস্থায় ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

গর্ভাবস্থায়ঃ গর্ভবতী মহিলাদের ব্যবহারের ক্ষেত্রে কোন পর্যাপ্ত এবং সুনির্দিষ্ট তথ্য নেই। ক্যালসিয়াম ফলিনেট গর্ভাবস্থায় দেওয়া যেতে পারে যদি মায়ের সম্ভাব্য সুবিধা ভ্রূণের সম্ভাব্য ঝুঁকির চেয়ে বেশি বলে বিবেচিত হয়।
স্তন্যদানকালেঃ এটির মাতৃদুগ্ধে নিঃসরণের কোন তথ্য জানা নেই। যেহেতু অন্যান্য ওষুধ মাতৃদুগ্ধে নিঃসরণ হয় তাই স্তন্যদানকালে ক্যালসিয়াম ফলিনেট সতর্কতার সাথে ব্যবহার করতে হবে।

শিশু ও কিশোরদের ক্ষেত্রে ব্যবহার

শিশু ও কিশোরদের ক্ষেত্রে ফলিনিক এসিডের নিরাপদ ব্যবহার এবং কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

ওষুধের প্রতিক্রিয়া

অন্য ওষুধের সাথেঃ প্রচুর পরিমাণে দেওয়া ফলিনেটগুলি ফেনোবারবিটোন, ফিনাইটোইন এবং প্রিমিডোনের অ্যান্টিইপিলেপটিক প্রভাবকে প্রতিহত করে এবং সংবেদনশীল রোগীদের মধ্যে খিঁচুনি বৃদ্ধি করে। ফ্লুরোপাইরিমিডিনের সাথে ক্যালসিয়াম ফলিনেটের একযোগে ব্যবহার করার সময় সতর্কতা প্রয়োজন কারণ এটি খিঁচুনি এবং সিনকোপ ঘটাতে পারে।
খাবার ও অন্য কিছুর সাথেঃ প্রযোজ্য নয়।

মাত্রাধিক্য

সুনির্দিষ্ট মাত্রা থেকে উল্লেখযোগ্যভাবে বেশি ক্যালসিয়াম ফলিনেট গ্রহণ করা রোগীদের পরিণতি সম্পর্কে তেমন কোন উল্লেখযোগ্য তথ্য পাওয়া যায়নি। যাইহোক, ক্যালসিয়াম ফলিনেটের অত্যধিক পরিমাণ ফলিক অ্যাসিড বিরোধীদের কেমোথেরাপিউটিক প্রভাবকে নষ্ট করে দিতে পারে। ক্যালসিয়াম ফলিনেট মাত্রাধিক্যের নির্দিষ্ট কোন প্রতিষেধক নেই। অতিরিক্ত মাত্রার ক্ষেত্রে রোগীদের যথাযথ সহায়ক চিকিৎসা দিতে হবে।

সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে, ঠাণ্ডা (৩০°সে. এর নিচে) ও শুষ্ক স্থানে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন ।

প্যাকিং

অ্যাক্টিফল® ৫ ট্যাবলেটঃ প্রতি বক্সে ৩০ টি ট্যাবলেট ব্লিস্টার প্যাকে সরবরাহ করা হয়।
অ্যাক্টিফল® ১৫ ট্যাবলেটঃ প্রতি বক্সে ৩০ টি ট্যাবলেট ব্লিস্টার প্যাকে সরবরাহ করা হয়।

® রেজিস্টার্ড ট্রেড মার্ক

এডভান্সড কেমিক্যাল ইন্ডাস্ট্রিজ লিমিটেড
৭, হাজীগঞ্জ রোড, গোদনাইল
নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ