



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг или 100 мг.

Международное непатентованное наименование

Calcium folinate.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество*: кальция фолинат гидрат (в пересчете на фолиновую кислоту) – 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых в составе необходимо учитывать:
метилпарагидроксibenзоат Е 218.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Пористая масса от светло-желтого до желтого цвета неоднородной окраски, гигроскопична.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- интоксикация антагонистами фолиевой кислоты, такими как метотрексат; в цитотоксической терапии и при передозировке у взрослых и детей (схема защитного применения кальция фолината);
- в составе комбинированной цитотоксической терапии с 5-фторурацилом.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Для внутримышечного или внутривенного введения.

Препарат нельзя вводить интратекально!

Учитывая содержание кальция в препарате, скорость внутривенного введения не должна превышать 160 мг/минуту.

Инструкции по разведению препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

Схема защитного применения кальция фолината в терапии метотрексатом

Схемы применения кальция фолината зависят от схем терапии высокими и средними дозами метотрексата, поэтому за необходимой информацией следует обращаться к соответствующим протоколам лечения метотрексатом.

Приведенные ниже рекомендации могут служить ориентиром для определения доз и схемы защитного применения кальция фолината у взрослых, детей и пациентов пожилого возраста.

Применение кальция фолината необходимо при лечении метотрексатом в дозе, превышающей 500 мг/м², и целесообразно при дозе 100-500 мг/м².

Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах, осуществляется путем парентерального введения у пациентов с синдромом

мальабсорбции или другими нарушениями желудочно-кишечного тракта, при которых нарушено всасывание. Дозы более 25-50 мг необходимо вводить только парентерально, учитывая эффект насыщения при абсорбции кальция фолината в желудочно-кишечном тракте.

Доза и длительность применения кальция фолината в первую очередь зависят от типа и доз терапии метотрексатом, возникновения симптомов токсичности и индивидуальных особенностей экскреции метотрексата. Как правило, первая доза кальция фолината составляет 15 мг ($6-12 \text{ мг/м}^2$) и назначается через 12-24 часа (самое позднее 24 часа) после начала инфузии метотрексата. Та же доза вводится каждые 6 часов в течение 72 часов. После нескольких парентеральных доз лечение можно перевести на оральную форму.

Также неотъемлемым дополнением к введению кальция фолината при профилактике токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах, являются мероприятия, способствующие ускорению экскреции метотрексата (обеспечение адекватности мочевыделительной функции и защелачивание мочи). Функция почек должна ежедневно контролироваться измерением уровня сывороточного креатинина.

Через 48 часов после начала инфузии метотрексата рекомендуется измерить остаточный уровень метотрексата в крови. Если остаточная концентрация метотрексата составляет $> 0,5 \text{ мкмоль/л}$, то режим дозирования кальция фолината следует адаптировать в соответствии со следующей таблицей:

Остаточная концентрация метотрексата в крови через 48 часов после начала введения метотрексата	Дополнительные дозы кальция фолината, которые вводятся каждые 6 часов в течение 48 часов, или до снижения уровня метотрексата ниже $0,05 \text{ мкмоль/л}$
$> 0,5 \text{ мкмоль/л}$	15 мг/м^2
$> 1,0 \text{ мкмоль/л}$	100 мг/м^2
$> 2,0 \text{ мкмоль/л}$	200 мг/м^2

Цитотоксическая терапия в комбинации с 5-фторурацилом

Применяют различные дозы и схемы.

Ниже описаны некоторые схемы лечения взрослых и пациентов пожилого возраста с распространенным или метастатическим колоректальным раком.

Двухмесячный режим: кальция фолинат 200 мг/м^2 путем внутривенной инфузии в течение двух часов с последующим внутривенным болюсом 400 мг/м^2 5-фторурацила и 22-х часовой внутривенной инфузией 5-фторурацила (600 мг/м^2) в течение двух последовательных дней, каждые 2 недели на 1 и 2 день.

Еженедельный режим: кальция фолинат 20 мг/м^2 внутривенно болюсно или от 200 мг/м^2 до 500 мг/м^2 инфузионно в течение 2-х часов и болюсное введение 500 мг/м^2 5-фторурацила в середине или в конце инфузии кальция фолината.

Ежемесячный режим: кальция фолинат в дозе 20 мг/м^2 вводят внутривенно болюсно или от 200 до 500 мг/м^2 инфузионно в течение 2-х часов, после чего сразу же 425 или 370 мг/м^2 5-фторурацила в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 последовательных дней.

При применении комбинации с фторурацилом может возникать необходимость коррекции доз 5-фторурацила и интервалов между приемами в зависимости от состояния пациента, клинического ответа и дозопонижающих токсических эффектов, как заявлено в информации по препарату фторурацил. Уменьшение дозы кальция фолината не требуется.

Дети

Данные о применении комбинации кальция фолината с 5-фторурацилом у детей отсутствуют.

Применение кальция фолината в качестве антиметаболита антагонистов
триметрексата, триметоприма, пириметамин

Токсичность триметрексата

- *профилактика*: кальция фолинат следует вводить ежедневно во время лечения триметрексатом в течение 72 часов после последней дозы триметрексата. Кальция фолинат можно вводить либо внутривенно в дозе 20 мг/м² в течение 5-10 минут каждые 6 часов (общая суточная доза 80 мг/м²), либо перорально четыре дозы 20 мг/м² через равные промежутки времени. Суточные дозы кальция фолината следует корректировать в зависимости от гематологической токсичности триметрексата.
- *передозировка триметрексатом* (возможна при применении триметрексата в дозах свыше 90 мг/м² без совместного назначения кальция фолината): препарат вводят внутривенно в дозе 40 мг/м² каждые 6 часов в течение 3 дней после прекращения лечения триметрексатом.

Токсичность триметоприма

После прекращения введения триметоприма кальция фолинат вводят внутривенно в дозе 3-10 мг в день до нормализации показателей крови.

Токсичность пириметамин

При применении высоких доз пириметамин или длительного лечения низкими дозами, одновременно следует вводить кальция фолинат в дозе от 5 до 50 мг в день, в зависимости от количества форменных элементов периферической крови.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к кальция фолинату или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- пернициозная и другие виды анемий, обусловленные дефицитом витамина В₁₂.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Кальция фолинат следует вводить только внутримышечно или внутривенно и не следует вводить интратекально.

Отмечались случаи смерти пациентов при интратекальном введении фолиновой кислоты в результате передозировки, вызванной интратекальным введением метотрексата.

Общие

Применение кальция фолината в сочетании с метотрексатом или 5-фторурацилом должно осуществляться под контролем опытного врача-онколога.

Кальция фолинат может маскировать клиническую картину пернициозной анемии и других анемий, обусловленных дефицитом витамина В₁₂.

Многие цитотоксические препараты вызывают развитие макроцитоза (в частности прямые или косвенные ингибиторы синтеза ДНК – гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Такой макроцитоз не следует лечить фолиновой кислотой.

У пациентов с эпилепсией, принимающих фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинимиды, при терапии кальция фолинатом имеется риск повышения частоты эпилептических припадков вследствие снижения концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови. В данном случае рекомендуется клинический мониторинг, контроль концентрации препаратов в плазме крови и, если необходима, коррекция дозы противоэпилептических средств во время применения кальция фолината и после окончания курса терапии (см. также раздел 4.5).

Применение кальция фолината в сочетании с 5-фторурацилом

Кальция фолинат может усиливать токсическое действие 5-фторурацила, особенно у пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов. Частыми проявлениями токсического действия являются лейкопения, воспаление слизистых оболочек, стоматит, диарея. Они могут быть дозозимитирующими. При необходимости снижения доз

вследствие токсических эффектов при комбинированном применении 5-фторурацила и кальция фолината дозы 5-фторурацила следует снижать значительно, чем при монотерапии 5-фторурацилом.

Комбинированную терапию 5-фторурацилом в сочетании с кальция фолином не следует начинать или продолжать, если у пациента наблюдаются признаки токсического поражения желудочно-кишечного тракта, независимо от их тяжести. Комбинированную терапию можно применять только после полного исчезновения симптомов желудочно-кишечной токсичности. Поскольку диарея может быть признаком желудочно-кишечной токсичности (которая может привести к быстрому клиническому ухудшению состояния пациента, вплоть до летального исхода), пациенты с диареей должны находиться под пристальным наблюдением до полного исчезновения соответствующих симптомов. Если при лечении у пациента наблюдается диарея и/или стоматит, рекомендуется уменьшить дозы 5-фторурацила до полного их исчезновения. Особая осторожность необходима при лечении ослабленных пациентов и лиц пожилого возраста.

Рекомендовано назначать низкие начальные дозы 5-фторурацила пациентам пожилого возраста и тем пациентам, которые ранее получали лучевую терапию.

Кальция фолилат нельзя смешивать с 5-фторурацилом при одновременном внутривенном введении (инъекция или инфузия).

При комбинированной терапии 5-фторурацилом и кальция фолином у пациентов следует контролировать уровень кальция в крови и, при необходимости, проводить сопутствующую терапию препаратами кальция.

Применение кальция фолината в сочетании с метотрексатом

Кальция фолилат не защищает от токсичных эффектов не гематологического характера во время терапии метотрексатом (например, от нефротоксического действия вследствие выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах). У пациентов с задержкой элиминации метотрексата на ранней фазе выше вероятность развития обратимой почечной недостаточности и других токсических эффектов, связанных с применением метотрексата. Наличие предшествующей или вызванной метотрексатом почечной недостаточности, которая связана с замедленной экскрецией метотрексата, может требовать применения более высоких доз или большей продолжительности курса терапии кальция фолином.

Следует избегать применения чрезмерных доз кальция фолината, поскольку это может привести к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно в случае опухолей центральной нервной системы, в которых наблюдается накопление кальция фолината после нескольких курсов лечения.

В случае развития резистентности к метотрексату вследствие ухудшения мембранного транспорта также развивается резистентность к кальция фолилату, поскольку оба вещества переносятся одной и той же транспортной системой.

При случайной передозировке антагонистами фолиевой кислоты (например, метотрексатом) необходимо оказать неотложную медицинскую помощь. Увеличение интервала времени между введением метотрексата и кальция фолината приводит к снижению эффективности последнего.

При выявлении отклонений лабораторных показателей или клинических проявлений токсичности необходимо удостовериться, не принимает ли пациент другие лекарственные препараты, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, влияют на элиминацию метотрексата или его связывание с белками плазмы крови).

Важная информация о вспомогательных веществах

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат Е 218, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другими видами взаимодействия

При одновременном применении кальция фолината с *антагонистами фолиевой кислоты* (например, с ко-тримоксазолом, пириметамином) эффективность антагонистов фолиевой кислоты может снижаться или полностью устраняться.

Кальция фолинат может снизить действие *противоэпилептических препаратов* (фенобарбитала, примидона, фенитоина и сукцинимидов) и повышать частоту приступов (вследствие снижения уровня ферментативных индукторов противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени, т.к. фолаты являются одним из кофакторов) (см. также разделы 4.4 и 4.8).

При комбинированном применении кальция фолината и фторурацила эффективность действия и токсичность последнего повышаются (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований на животных и контролируемых исследований у беременных и кормящих женщин не проводилось. Не доказано, что фолиевая кислота оказывает вредное воздействие при применении во время беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли кальция фолинат в молоко матери. Кальция фолинат может применяться во время кормления грудью, когда это считается необходимым в соответствии с терапевтическими показаниями.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Кальция фолинат не влияет на способность к управлению транспортными средствами или работе с потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактические реакции и крапивницу.

Психические нарушения: редко – бессонница, возбуждение и депрессия (при применении высоких доз).

Нарушения со стороны нервной системы: редко – увеличение частоты приступов при эпилепсии.

Желудочно-кишечные нарушения: редко – желудочно-кишечные расстройства после применения высоких доз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – лихорадка.

Комбинированная терапия с 5-фторурацилом

Как правило, профиль безопасности зависит от применяемой схемы терапии 5-фторурацилом, поскольку при таком комбинированном применении может усиливаться его токсичность.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – недостаточность костного мозга, включая смертельные случаи.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна – гипераммониемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пальмарно-подошвенная эритродизестезия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – мукозит, включая стоматит и хейлит. Сообщалось о летальных случаях в результате мукозита.

Ежемесячный режим:

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота. Не наблюдалось других 5-фторурацил-индуцированных проявлений токсичности (например, нейротоксичности).

Еженедельный режим:

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея, обезвоживание, требующее госпитализации, включая случаи летального исхода.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

О последствиях применения кальция фолината в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, не сообщалось. Однако высокие дозы кальция фолината могут нейтрализовать химиотерапевтический эффект антагонистов фолиевой кислоты. При передозировке 5-фторурацила в сочетании с кальция фолинатом необходимо принимать меры, рекомендованные при передозировке 5-фторурацила.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие разные лекарственные средства. Средства для снижения токсичности цитостатической терапии.

Код АТХ: V03AF03.

Кальция фолинат является кальциевой солью 5-формилтетрагидрофолиевой кислоты. Это активный метаболит фолиевой кислоты и необходимый кофермент для синтеза нуклеиновых кислот.

Кальция фолинат часто применяется для снижения токсичности или нейтрализации действия антагонистов фолиевой кислоты (в частности метотрексата). Кальция фолинат и антагонисты фолатов переносятся одними и теми же мембранными транспортными агентами и конкурируют за них друг с другом для переноса в клетку, что вызывает отток антагонистов фолатов. Кальция фолинат также защищает клетки от действия антагонистов фолиевой кислоты благодаря пополнению пониженного резерва фолатов в организме. Он является источником восстановленного тетрагидрофолата, благодаря чему может обходить блокаду антагонистов фолатов и быть источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

Кальция фолинат часто используется как биохимический модулятор для повышения цитотоксической активности 5-фторурацила, который ингибирует тимидилатсинтазу (ключевой фермент, участвующий в биосинтезе пиримидина), а кальция фолинат усиливает ингибирование тимидилатсинтазы за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов, тем самым стабилизируя комплекс 5-фторурацил-тимидилатсинтаза и увеличивая цитотоксическую активность.

Внутривенно кальция фолинат применяют для профилактики и лечения дефицита фолатов, когда данное состояние не может быть скорректировано пероральным введением фолиевой кислоты, например, при парентеральном питании и тяжелых нарушениях мальабсорбции. Кальция фолинат также показан для лечения мегалобластной анемии из-

за дефицита фолиевой кислоты, при невозможности перорального применения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутримышечном введении водного раствора системная биодоступность кальция фолината сопоставима с внутривенным введением, однако максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) при внутривенном введении ниже.

Метаболизм

Кальция фолинат представляет собой рацемат, где L-форма (L-5-формилтетрагидрофолат) является активным энантиомером. Основным метаболитом фолиевой кислоты является 5-метилтетрагидрофолат, который преимущественно образуется в печени и слизистой оболочке кишечника.

Распределение

Объем распределения кальция фолината неизвестен. Максимальная концентрация исходного соединения (фолиевой кислоты, D/L-формилтетрагидрофолиевой кислоты) в плазме крови достигается через 10 минут после введения. После введения дозы 25 мг площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для L-5-формилтетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата составляет соответственно $28,4 \pm 3,5$ мг мин/л и 129 ± 11 мг мин/л. Неактивный D-изомер присутствует в более высокой концентрации, чем L-5-формилтетрагидрофолат.

Элиминация

Период полувыведения составляет 32-35 минут для активной L-формы и 5,8-6,0 часов для неактивной D-формы. Общий период полувыведения активных метаболитов составляет около 6 часов (при внутривенном и внутримышечном введении).

Экскреция

80-90% выводится с мочой (в виде 5- и 10-формил-тетрагидрофолатов, неактивных метаболитов), 5-8% – с каловыми массами.

5.3 Данные доклинической безопасности

Дополнительные данные, помимо описанных ранее, в данной общей характеристике лекарственного препарата, не приводятся.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Метилпарагидроксибензоат (Е 218).

6.2 Несовместимость

Сообщалось о несовместимости инъекционных форм кальция фолината с инъекционными формами дроперидола, фторурацила, метотрексата и фоскарнета.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Хранение готовых растворов препарата

С микробиологической точки зрения растворы препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Приготовленный раствор для инъекций пригоден к использованию в течение 12 часов при хранении в асептических условиях при температуре не выше 25°C.

Растворы для инфузий, приготовленные с использованием 5% раствора декстрозы или 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, сохраняют физическую и химическую стабильность в течение 12 часов при хранении в асептических условиях при температуре

не выше 25°C.

Если раствор не использован сразу после приготовления, за продолжительностью и условиями его хранения должен следить медицинский персонал.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения раствора лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл или 100 мг во флаконы стеклянные вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением и другие манипуляции с препаратом

Для приготовления раствора для инъекций содержимое флакона массой 50 мг или 100 мг растворяют в 5 или 10 мл стерильной воды для инъекций соответственно, до концентрации 10 мг/мл.

Перед внутривенным введением препарата в виде инфузий приготовленный раствор разводят 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 2 ноября 2010 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА