МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# И Н С Т Р У К Ц И Я

по применению лекарственного препарата по медицинскому применению

# КАЛЬЦИУМФОЛИНАТ-ЭБЕВЕ

**Регистрационный номер:**

**Международное непатентованное название:** кальция фолинат.

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий.

**Состав**

1 ампула по 3 мл содержит:

***Действующее вещество:*** кальция фолинат пентагидрат 38,1 мг (соответствует кальция фолинату безводному 32,4 мг или фолиновой кислоте 30,0 мг).

***Вспомогательные вещества:*** вода для инъекций до 3,0 мл.

1 ампула/флакон по 10 мл содержит:

***Действующее вещество:*** кальция фолинат пентагидрат 127,0 мг (соответствует кальция фолинату безводному 108,0 мг или фолиновой кислоте 100,0 мг).

***Вспомогательные вещества:*** вода для инъекций до 10,0 мл.

**Описание:** прозрачный раствор, от бесцветного до слегка желтого цвета, свободный от посторонних частиц.

**Фармакотерапевтическая группа**

Витамин, антидот антагонистов фолиевой кислоты и модификатор биологического действия фторурацила.

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014892/03-171013
СОГЛАСОВАНО

**Код АТХ:** V03AF03

**Фармакологическое действие**

***Фармакодинамика***

Кальция фолинат представляет собой 5-формилтетрагидрофолат кальция. Является активным метаболитом фолиевой кислоты и необходимым

коферментом для синтеза нуклеиновых кислот в цитотоксической терапии.

Кальция фолинат часто применяют для снижения токсичности и нейтрализации действия антагонистов фолиевой кислоты, таких как метотрексат. Кальция фолинат и антагонисты фолатов переносятся одними и теми же транспортными агентами и конкурируют за них друг с другом для переноса в клетку, что вызывает отток антагонистов фолатов. Это также защищает клетки от действия последних за счет снижения пула фолатов. Кальция фолинат служит источником Н4 фолата; поэтому в отличие от фолиевой кислоты не требует восстановления дигидрофолатредуктазой для превращения в тетрагидрофолат, что позволяет при его применении восстановить нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков. Защитное действие кальция фолината проявляется только в отношении здоровых клеток. Предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта, но не влияет существенно на уже оказанный нефротоксический эффект метотрексата.

Также кальция фолинат часто применяют для биохимической модуляции фторурацила для усиления его цитотоксического действия. Фторурацил подавляет тимидилатсинтетазу, ключевой фермент, участвующий в биосинтезе пиримидина. Кальция фолинат усиливает ингибирование тимидинсинтетазы, увеличивая внутриклеточный пул фолатов, таким образом, стабилизируя комплекс фторурацил-тимидинсинтетаза и повышая его активность.

Внутривенно кальция фолинат назначают для профилактики и лечения дефицита фолатов, когда данное состояние не может быть скорректировано пероральным применением препарата, например, при полном парентеральном питании и выраженном синдроме мальабсорбции. Также кальция фолинат показан для лечения мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, при невозможности перорального применения препарата.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

После внутримышечного введения водного раствора системная биодоступность сравнима с таковой после внутривенного введения. Однако, максимальные концентрации в плазме крови ниже при внутримышечном введении.

*Метаболизм*

Кальция фолинат является рацематом, где активным энантиомером является левовращающая форма (L-5-формилтетрагидрофолат).

Основным метаболитом кальция фолината является 5-метилтетрагидрофолиевая кислота, которая преимущественно образуется в печени и интерстициальной ткани.

*Распределение*

Объем распределения фолиновой кислоты неизвестен. Максимальные концентрации в плазме крови исходного соединения (формилтетрагидрофолиевая кислота, фолиновая кислота) достигаются через 10 минут после внутривенного введения.

Средняя концентрация для L-5-формилтетрагидрофолиевой кислоты и правовращающегося D-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты составили 28,4 ± 3,5 мг мин/л и 129 ± 11 мг мин/л после введения дозы 25 мг. Концентрация неактивного правовращающегося изомера больше, чем L-5-формилтетрагидрофолата.

Период *полувыведения* составляет 32 – 35 минут для активной L-формы и 352 – 485 минут – для неактивной D-формы. Весь период полувыведения активных метаболитов составляет около 6 часов (после внутривенного и внутримышечного введения).

80 – 90% *выводится* почками (5- и 10-формилтетрагидрофолаты как неактивные метаболиты), 5 – 8% – через кишечник.

**Показания к применению**

- Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах.
- Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом, пириметамином).
- Колоректальный рак (в составе комбинированной терапии с фторурацилом).
- Мегалобластная анемия, вызванная дефицитом фолиевой кислоты (в т.ч. на фоне синдрома мальабсорбции, недостаточности питания, беременности, спру, в раннем детском возрасте при врожденной недостаточности дигидрофолатредуктазы).

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кальция фолинату или любому другому компоненту препарата;
- мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом цианокобаламина (витамина $B_{12}$).

**С осторожностью**

Алкоголизм, эпилепсия, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 2 лет (безопасность и эффективность для детей не установлена).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Поскольку контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, то применение во время беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко, поэтому при необходимости применения кальция фолината в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы**

Раствор вводится внутримышечно или внутривенно.

При внутривенном введении в одну минуту следует вводить не более 160 мг

кальция фолината из-за содержащегося в растворе кальция.

*Перед применением при внутривенном пути введения* кальция фолинат можно разводить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы.

*При приготовлении раствора для инъекций* кальция фолинат можно разводить раствором Рингера, раствором Рингера с лактатом, 10% раствором декстрозы, 5% раствором декстрозы, 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 0,06 мг/мл до 1 мг/мл. Полученный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов. Оставшийся раствор не использовать.

*Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах*

Схемы лечения кальция фолинатом зависят от схем терапии средними и высокими дозами метотрексата, поэтому за необходимой информацией целесообразно обратиться к соответствующему протоколу лечения метотрексатом.

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

Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах осуществляется путем парентерального введения у пациентов с синдромом мальабсорбции или другой патологией пищеварительного тракта, когда всасывание в кишечнике может быть затруднено. Дозы 25 – 50 мг следует вводить парентерально из-за насыщаемой абсорбции кальция фолината в кишечнике.

Доза и длительность применения кальция фолината, прежде всего, зависят от типа и доз терапии метотрексатом, возникновения признаков токсичности и индивидуальных особенностей экскреции метотрексата. Как правило, первая доза кальция фолината составляет 15 мг (6 – 12 мг/м$^2$), вводимые через 12 – 24 часов (не позднее 24 часов) после начала инфузии метотрексата. Эту же дозу назначают каждые 6 часов на протяжении 72 часов. После парентерального

введения нескольких доз препарата можно заменить применением пероральных форм.

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 концентрации креатинина сыворотки крови.

Рекомендуется измерить концентрацию метотрексата в сыворотке крови через 48 часов после начала инфузии. Если остаточная концентрация метотрексата более 0,5 мкмоль/л, то режим дозирования кальция фолината должен быть адаптирован согласно следующей таблице:

*Рекомендуемая коррекция терапии кальция фолинатом при профилактике токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах в зависимости от остаточной его концентрации*

| Остаточная концентрация метотрексата в крови спустя 48 часов после начала введения метотрексата: | Дополнительные дозы кальция фолината, назначаемые каждые 6 часов в течение 48 часов или до снижения концентрации метотрексата ниже 0,05 мкмоль/л: |
|---|---|
| > 0,5 мкмоль/л | 15 мг/м$^2$ |
| > 1,0 мкмоль/л | 100 мг/м$^2$ |
| > 2,0 мкмоль/л | 200 мг/м$^2$ |

*Цитотоксическая терапия в комбинации с фторурацилом*

Применяют различные дозы и схемы применения препарата.

Дозы свыше 50 мг следует вводить парентерально. Применение более высоких доз не приводит к более высоким концентрациям в крови из-за насыщаемой абсорбции кальция фолината.

*Двухмесячный режим:* внутривенная инфузия кальция фолината в дозе 200

мг/м$^2$ в течение двух часов, с последующим болюсным введением 400 мг/м$^2$ фторурацила и 22-часовой инфузией фторурацила (600 мг/м$^2$) в течение 2 последовательных дней каждые 2 недели.

*Месячный режим:* кальция фолинат в дозе 20 мг/м$^2$ вводят внутривенно болюсно или 200 - 500 мг/м$^2$ инфузионно в течение 2 часов сразу же после внутривенного болюсного введения 425 мг/м$^2$ или 370 мг/м$^2$ фторурацила, на протяжении 5 последовательных дней.

*Недельный режим:* кальция фолинат в дозе 20 мг/м$^2$ вводят внутривенно болюсно или от 200 - 500 мг/м$^2$ инфузионно в течение 2 часов и болюсное введение в середине или конце инфузии кальция фолината 500 мг/м$^2$ фторурацила.

При применении комбинации с фтороурацилом может потребоваться модификация схемы лечения путем чередования периодов терапии с интервалами без лечения. Это зависит от состояния пациента, клинического ответа и дозы, ограничивающей проявление токсичности, как заявлено в информации по препарату фтороурацил. Уменьшение дозы кальция фолината не требуется.

Число повторного проведения циклов – по усмотрению лечащего врача.

Данных по применению этих комбинаций у детей не имеется:

*Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексата, триметоприма, пириметамина).*

Передозировка метотрексатом

Кальция фолинат вводится в дозе равной или превышающей дозу введенного метотрексата не позднее 1 часа после введенной дозы метотрексата, далее препарат вводится по 10 мг/м$^2$ каждые 3 часа до исчезновения признаков токсичности.

Токсичность триметоприма

После прекращения введения триметоприма, кальция фолинат в дозе 3 – 10 мг/сутки до восстановления показателей клинического анализа крови.

Токсичность пириметамина

В случае применения высоких доз пириметамина или при продолжительном периоде лечения низкими дозами, одновременно следует вводить кальция фолинат в дозе 5 – 50 мг/сутки, в зависимости от показателей клинического анализа крови.

Терапия должна быть прекращена при количестве лейкоцитов и тромбоцитов крови менее 3,5 тыс. и 100,0 тыс., соответственно. Также терапию необходимо прекратить при возникновении кровотечения из желудочно-кишечного тракта, тяжелой диареи (≥ 7 раз в день), эксфолиативного дерматита.

*При мегалобластной анемии,* вызванной дефицитом фолиевой кислоты, кальция фолинат назначают в дозе до 5 мг (максимум 15 мг) в сутки.

**Побочное действие**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые - ≥10%, частые - ≥1%<10%, нечастые - ≥0,1%<1%, редкие - ≥0,01%<0,1%, очень редкие - <0,01%, включая единичные случаи.

***Со стороны иммунной системы:***

*очень редкие*: аллергические реакции, включая анафилактический шок и крапивницу.

***Психические расстройства:***

*редкие*: бессонница, тревожность, депрессия при применении высоких доз.

***Со стороны пищеварительной системы:***

*редкие:* тошнота, диспепсия (при применении высоких доз).

***Со стороны нервной системы:***

*редкие:* повышение частоты возникновения эпилептических приступов.

***Общие нарушения:***

*нечастые*: лихорадка.

При применении в комбинации с фторурацилом:

Месячный режим:

***Со стороны пищеварительной системы:***

*очень частые*: тошнота, рвота.

***Общие нарушения***

*очень частые:* выраженное токсическое поражение слизистых оболочек.

Недельный режим:

***Со стороны пищеварительной системы:***

*очень частые:* диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации для медикаментозной коррекции (может привести к летальному исходу).

**Передозировка**

О последствиях применения значительно большей, чем рекомендуемая, дозы кальция фолината не сообщалось. Однако, высокие дозы кальция фолината могут нивелировать химиотерапевтический эффект антагонистов фолиевой кислоты.

Если произошла передозировка при применении комбинации фторурацила с кальция фолинатом, необходимо следовать инструкции для фторурацила по проведению необходимых мероприятий.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 снижать эффективность *противоэпилептических препаратов* (фенобарбитала, примидона и фенитоина, сукцинимидов) и повышать частоту эпилептических приступов (вследствие снижения концентрации ферментных индукторов противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени, так как фолаты являются одним из ко-факторов).

При комбинированном применении кальция фолината и *фторурацила* эффективность действия и токсичность последнего повышаются.

Имеются сообщения о несовместимости инъекционных форм кальция фолината при одновременном применении с инъекционными формами *дроперидола, фторурацила, фоскарнета и метотрексата,* вследствие образования преципитата или помутнения вводимых растворов.

**Особые указания**

Перед введением следует визуально проверить флакон или ампулу с кальция фолинатом. Раствор для внутримышечного и внутривенного введения должен быть прозрачным и иметь желтоватую окраску. Если наблюдается помутнение или наличие включений, то такой раствор использовать нельзя. Раствор кальция фолината для инъекций или инфузий предназначен для однократного применения. Любые неиспользованные порции раствора следует уничтожать в соответствии с требованиями инструкции.

***Кальция фолинат следует вводить внутримышечно или внутривенно (инъекции или инфузии), но нельзя вводить интратекально.*** При интратекальном введении фолиновой кислоты после интратекальной передозировке метотрексатом возможен летальный исход.

Лечение метотрексатом и кальция фолинатом, а также фторурацилом и кальция фолинатом должен проводить квалифицированный врач-онколог при наличии необходимых средств контроля.

Применение кальция фолината может маскировать клиническую картину пернициозной или другой разновидности анемии, вызванной дефицитом витамина $B_{12}$.

Многие цитотоксические препараты вызывают развитие макроцитоза (в частности, прямые и непрямые ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты — гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Считается, что такой макроцитоз не требует лечения фолиновой кислотой.

У пациентов с эпилепсией, получающих лечение фенобарбиталом,

примидоном, фенитоином или сукцинимидами, имеется риск повышения частоты эпилептических приступов из-за снижения в плазме крови концентраций противоэпилептических средств. В данном случае, рекомендуется клинический мониторинг, контроль концентрации препаратов в плазме крови и, если необходимо, коррекция дозы противоэпилептических средств во время применения кальция фолината и после окончания курса терапии.

*Кальций фолинат/фторурацил*

При комбинированном применении фторурацила и кальция фолината токсическое действие фторурацила усиливается и риск развития токсических эффектов возрастает. Особенно это касается пациентов пожилого возраста и ослабленных больных. Чаще всего наблюдаются такие побочные явления, как лейкопения, воспаление слизистых оболочек и диарея. Они могут быть дозолимитирующими. При применении фторурацила в сочетании с кальция фолинатом дозы фторурацила в случае возникновения токсических эффектов следует снижать значительнее, чем при монотерапии фторурацилом. Не следует начинать или продолжать комбинированную терапию фторурацилом и кальция фолинатом, если у пациента имеются признаки токсического поражения пищеварительного тракта, независимо от тяжести поражения. Комбинированную терапию можно применять только после полного исчезновения всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (напр., воспаление слизистых оболочек, диарея).

Так как диарея может являться проявлением токсического влияния на пищеварительную систему, пациенты с данным побочным эффектом должны находиться под тщательным контролем до полного исчезновения признаков диареи. Это необходимо из-за возможного быстрого ухудшения клинической картины, приводящего к летальному исходу. Если при лечении у пациента возникает диарея и/или стоматит, рекомендуется снижать дозу фторурацила до их полного исчезновения. Особенно это касается пожилых и ослабленных

пациентов, которые наиболее уязвимы для токсического действия данного препарата.

У пациентов, которым проводилась предшествующая лучевая терапия, а также у пожилых пациентов рекомендовано начинать терапию уменьшенными дозами фторурацила.

*Кальция фолинат нельзя смешивать с фторурацилом при одновременном внутривенном введении (инъекция или инфузия).*

У пациентов, получающих комбинированную терапию фторурацила с кальция фолинатом, следует контролировать концентрацию ионов кальция в плазме. При определении низких концентраций необходимо проводить сопутствующую терапию соответствующими препаратами кальция.

*Кальций фолинат/метотрексат*

Кальция фолинат не защищает от токсических эффектов не гематологического характера во время терапии метотрексатом (например, от нефротоксического действия вследствие выпадения осадка метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах). 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 фолинатом.

Следует избегать применения высоких доз кальция фолината, поскольку это может приводить к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно при опухолях центральной нервной системы, когда наблюдается накопление кальция фолината после нескольких курсов лечения.

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

При случайной передозировке антагонистом фолиевой кислоты, таким как метотрексат, нужно оказывать неотложную медицинскую помощь, так как

увеличение временного интервала между введением метотрексата и кальция фолината приводит к снижению эффективности последнего.

При возникновении клинических проявлений токсичности или отклонений показателей в лабораторных анализах всегда должна учитываться вероятность применения пациентом других лекарственных средств, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, препараты, которые могут влиять на элиминацию метотрексата или связываться с белками плазмы крови).

При работе с кальция фолинатом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорида натрия (содержащим 1% хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия гидрокарбоната; при попадании в глаза – оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение 15 минут.

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инъекции и инфузии препарата Кальциумфолинат-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.**

При применении кальция фолината не наблюдалось никакого влияния на способность управлять транспортными средствами и на занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

*Раствор для инфузий, 30 мг/3 мл или 100 мг/10 мл*

Ампулы

По 30 мг/3 мл или по 100 мг/10 мл в ампулах коричневого стекла , тип 1 Евр. Ф. 5 ампул по 10 мл или 5 ампул по 3 мл в закрытый или открытый блистер из ПВХ.

Один блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Флаконы

По 100 мг/10 мл во флакон из коричневого стекла ,тип 1 Евр. Ф., укупоренный резиновой пробкой из хлорбутилкаучука под алюминиевой предохранительной обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытый защитной пластмассовой крышкой. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, А-4866, Унтерах, Австрия

**Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»**

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1

Телефон: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию Геворкян А.Е.