МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014892/03-190815
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кальциумфолинат-Эбеве

раствор для внутривенного и внутримышечного введения

30 мг/3 мл, 100 мг/10 мл

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия

Изменение № 3

Срок введения изменений с «__»_190815_20___г.

Старая редакция	**Новая редакция**
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:***	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Нарушения со стороны иммунной*

очень редкие: аллергические реакции, включая анафилактический шок и крапивницу.	*системы:* *очень редко*: анафилактоидные/анафилактические реакции (включая шок), аллергические реакции, крапивница.
Психические расстройства: *редкие*: бессонница, тревожность, депрессия при применении высоких доз.	*Нарушения психики:* *редко*: бессонница, тревожность, депрессия при применении высоких доз.
Со стороны пищеварительной системы: *редкие:* тошнота, диспепсия (при применении высоких доз).	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* *редко:* тошнота, диспепсия (при применении высоких доз).
Со стороны нервной системы: *редкие:* повышение частоты возникновения эпилептических приступов.	*Нарушения со стороны нервной системы:* *редко:* повышение частоты возникновения эпилептических приступов.
Общие нарушения: *нечастые*: лихорадка.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *нечасто*: лихорадка. При использовании с другими препаратами для лечения сопутствующих заболеваний были отмечены случаи возникновения синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, иногда фатальные, в развитии которых нельзя исключить

	роль кальция фолината.
При применении в комбинации с фторурацилом:	При применении в комбинации с фторурацилом:
Месячный режим:	Месячный режим:
Со стороны пищеварительной системы:	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*
очень частые: тошнота, рвота.	*очень часто*: тошнота, рвота, диарея.
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
	очень часто: пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром).
Общие нарушения	*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*
очень частые: выраженное токсическое поражение слизистых оболочек.	*очень часто:* мукозиты, включая стоматит, хейлит, фарингит, эзофагит, проктит.
	Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта (главным образом мукозиты и диарея) и миелосупрессия могут вести к смерти. У пациентов с диареей клиническое ухудшение может незамедлительно привести к летальному исходу. Отсутствие улучшения состояния может быть связано с другими токсическими эффектами фторурацила (например, нейротоксичностью).

Недельный режим: ***Со стороны пищеварительной системы:*** *очень частые:* диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации для медикаментозной коррекции (может привести к летальному исходу). **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	Недельный режим: *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* *очень часто:* диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации для медикаментозной коррекции (может привести к летальному исходу). **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,	интратекальном введении фолиновой кислоты после интратекальной передозировки 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.	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	*Кальция 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	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.	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.	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).	*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.	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/метотрексат*
Кальция фолинат не защищает от токсических эффектов не гематологического характера во	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.	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.	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	В случае развития резистентности к метотрексату вследствие ухудшения функционирования мембранного транспорта также развивается резистентность к кальция фолинату, 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	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.	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.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.