МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N014892/03- 020317
СОГЛАСОВАНО

Инструкция
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кальциумфолинат-Эбеве

раствор для внутривенного и внутримышечного введения

10 мг/мл

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

Изменение № 5

Срок введения изменений с «__»_020317_ 20___г.

Старая редакция	**Новая редакция**
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** <u>*Беременность*</u> Не проводилось достоверных и хорошо контролируемых клинических исследований у беременных и кормящих женщин. Не доказано, что кальция фолинат оказывает вредное влияние при применении во время беременности. <u>*Период грудного вскармливания*</u> Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко. Кальция фолинат может быть использован в период грудного вскарливания только при

прекращении грудного вскармливания.	крайней необходимости в строгом соответствии с терапевтическими показаниями.
Побочное действие	**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.	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 системы:	*Нарушения со стороны иммунной системы*
очень редко: анафилактоидные/анафилактические реакции (включая шок), аллергические реакции, крапивница.	*очень редко*: аллергические реакции, включая анафилактоидные/анафилактические реакции, крапивница.
Нарушения психики:	*Нарушения психики*
редко: бессонница, тревожность, депрессия при применении высоких доз.	*редко*: бессонница, тревожность, депрессия (при применении высоких доз).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

редко: тошнота, диспепсия (при применении высоких доз). *Нарушения со стороны нервной системы:* *редко:* повышение частоты возникновения эпилептических приступов. *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: Месячный режим: *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* *очень часто*: тошнота, рвота, диарея. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* *очень часто:* пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-	*редко:* тошнота, диспепсия (при применении высоких доз). *Нарушения со стороны нервной системы* *редко:* повышение частоты возникновения эпилептических приступов. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *нечасто*: лихорадка. При применении в комбинации с фторурацилом: *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *очень часто*: недостаточность костного мозга, включая случаи летального исхода. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *частота неизвестна*: гипераммониемия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто*: тошнота, рвота (месячный режим), диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации для медикаментозной коррекции (включая случаи летального исхода)

подошвенный синдром). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* *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: *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	(недельный режим). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *часто:* ладонно-подошвенная эритродизестезия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто:* мукозиты, в том числе стоматит, хейлит, включая случаи летальных исходов. Отсутствие улучшения состояния может быть связано с другими токсическими эффектами фторурацила (например, нейротоксичностью). **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 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 передозировки метотрексатом возможен летальный исход.	***Кальция фолинат следует вводить внутримышечно или внутривенно (инъекции или инфузии), но нельзя вводить интратекально***. При интратекальном введении кальция фолината 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.	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	Применение кальция фолината может маскировать клиническую картину

пернициозной или другой разновидности анемии, вызванной дефицитом витамина B_{12}.	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.	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 кальция фолинатом.
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	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.

терапии. *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	*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 (в т.ч. стоматит) 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*	исчезновения всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (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 сниженными 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. *Кальция 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	*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 крови. При определении низких концентраций необходимо проводить сопутствующую терапию соответствующими препаратами кальция. *Кальция 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). Пациенты со сниженным ранним выведением метотрексата подвержены развитию обратимой почечной недостаточности и токсических эффектов, связанных с метотрексатом. Наличие предшествующей или вызванной

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 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	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 кальция фолинату, поскольку оба вещества переносятся одной и той же транспортной системой. При случайной передозировке антагонистом фолиевой кислоты, таким как метотрексат, нужно оказать неотложную медицинскую помощь, так как увеличение

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	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

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.	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.

Эксперт по регистрации
ЗАО «Сандоз» Слизкова К.Ш.