

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ-ВИАЛ**Регистрационный номер:****Торговое название:** Кальция фолинат-Виал.**Международное непатентованное название (МНН):** кальция фолинат.**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.**Состав на один флакон:***Активное вещество:* кальция фолината моногидрат – 55,9 мг (в пересчете на фолиниевую кислоту - 50,0 мг).*Вспомогательное вещество:* метилпарагидроксibenzoат – 0,50 мг.**Описание:** пористая масса от светло-желтого до желтого цвета неоднородной окраски. Гигроскопична.**Фармакотерапевтическая группа:** витамин, антидот антагонистов фолиевой кислоты, модификатор биологического действия фторурацила.**Код АТХ:** V03AF03**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Кальция фолинат является восстановленной формой фолиевой кислоты и используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как антагонисты фолиевой кислоты. Это соединение известно также как фолиниевая кислота. Антагонист фолиевой кислоты, такой как метотрексат, ингибирует дигидрофолатредуктазу и, тем самым, препятствует образованию из фолиевой кислоты тетрагидрофолата, который служит важным кофактором переноса одноуглеродных остатков в биосинтезе нуклеиновых кислот. В результате происходит блокирование синтеза нуклеиновых кислот и клеточного деления. Кальция фолинат, 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003462 - 160216

Способствует восполнению дефицита фолиевой кислоты в организме. Также может усиливать противоопухолевое действие фторурацила. При взаимодействии этих двух препаратов образуется стабильный комплекс, содержащий тимидилат синтетазу, что ингибирует и подавляет синтез ДНК.

Начало действия препарата: при внутримышечном введении - через 10-20 мин, при внутривенном введении - менее чем через 5 мин. Продолжительность действия препарата, независимо от способа введения, составляет 3-6 часов.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация восстановленного фолата в сыворотке крови достигается при внутримышечном введении препарата в среднем через 40 мин, при внутривенном введении - через 10 мин. Проникает через гематоэнцефалический барьер в умеренных количествах; в большей степени накапливается в печени. Метаболизируется в печени и слизистой оболочке кишечника преимущественно в активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат. Период полувыведения - 6 часов независимо от способа введения. Выводится, в основном, почками - 80-90%, кишечником - 5-8%.

Показания к применению

- Профилактика токсического действия метотрексата при применении его в высоких дозах;
- Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом, пириметамином);
- Колоректальный рак (в составе комплексной терапии с фторурацилом);
- Мегалобластная анемия на фоне дефицита 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 веществу, входящему в состав препарата;
- Мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом цианокобаламина (витамина B12).

С осторожностью: алкоголизм, эпилепсия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), детский возраст до 2-х лет (безопасность и эффективность для детей не установлены).

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003462 - 160216

СОГЛАСОВАНО

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования кальция фолината на репродуктивную функцию у животных и людей не проводились. Неизвестно, оказывает ли кальция фолинат вредное воздействие на плод при назначении препарата беременным и может ли он влиять на репродуктивную функцию. Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

Способ применения и дозы

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. Остатки утилизировать.

В связи с тем, что используются разные схемы применения кальция фолината, при выборе конкретной дозы врач должен руководствоваться специальной медицинской литературой.

Профилактика токсического действия метотрексата при применении его в высоких дозах

Приведенные ниже рекомендации могут служить ориентиром для определения доз и схемы применения кальция фолината у взрослых, пожилых пациентов (≥ 65 лет) и детей.

Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах, осуществляется путём 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 схемы терапии и доз метотрексата, возникновения признаков токсичности и индивидуальных особенностей экскреции метотрексата. Как правило, первая доза кальция фолината составляет 15 мг ($6-12 \text{ мг/м}^2$), введение начинают через 12-24 часа (не позднее 24 часов) после начала инфузий метотрексата. Эту же дозу вводят каждые 6 часов в течение 72 часов. После парентерального введения нескольких доз препарата можно перейти на применение пероральных форм кальция фолината.

В дополнение к введению кальция фолината при профилактике токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах, являются мероприятия, способствующие ускорению выведения метотрексата (обеспечение усиленного диуреза 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 $0,5 \text{ мкмоль/л}$, то необходима коррекция режима дозирования кальция фолината.

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

Остаточная концентрация метотрексата в крови спустя 48 часов после начала введения метотрексата	Доза кальция фолината, применяемая каждые 6 часов в течение 48 часов или до снижения концентрации метотрексата ниже $0,05 \text{ мкмоль/л}$
$\geq 0,5 \text{ мкмоль/л}$	15 мг/м^2
$\geq 1,0 \text{ мкмоль/л}$	100 мг/м^2
$\geq 2,0 \text{ мкмоль/л}$	200 мг/м^2

Цитотоксическая терапия в комбинации с фторурацилом

Используются различные дозы и схемы применения кальция фолината.

Ниже приведены примеры схем введения кальция фолината, которые применялись у взрослых и пожилых пациентов с колоректальным раком.

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

Месячный режим: кальций фолинат в дозе 20 мг/м^2 вводят внутривенно болюсно или в дозе $200 - 500 \text{ мг/м}^2$ инфузионно в течение 2-х часов, с последующим болюсным

введением фторурацила в дозе 425 мг/м² или 370 мг/м² в течение 5-ти последовательных дней.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003462 - 160216

СОГЛАСОВАНО

Двухмесячный режим: внутривенное введение кальция фолината в дозе 200 мг/м² в течение 2 часов, с последующим болюсным введением фторурацила в дозе 400 мг/м² и 22-часовой инфузией фторурацила в дозе 600 мг/м² в течение 2-х последовательных дней каждые 2 недели.

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.

В зависимости от состояния пациента, клинического ответа и проявлений токсичности терапии может потребоваться коррекция дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила). Уменьшения дозы кальция фолината не требуется.

Количество повторных циклов – по усмотрению лечащего врача.

Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом, пириметамином)

Передозировка метотрексатом

При случайной передозировке метотрексатом препарат вводится в дозе, равной или превышающей дозу введенного метотрексата не позднее, чем через 1 час после инъекции метотрексата, далее препарат вводится каждые 3 часа по 10 мг/м² до исчезновения признаков токсичности.

Токсичность триметоприма

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

Токсичность пириметамин

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

При лечении мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, препарат применяют в дозе 5 мг (максимум до 15 мг) в сутки.

Побочное действие

Побочные действия перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: *очень часто* ($> 10\%$), *часто* (от $> 1\%$ и $< 10\%$), *нечасто* ($> 0,1\%$ и $< 1\%$),

редко ($>0,01\%$ и $<0,1\%$), очень редко ($<0,01\%$), частота неизвестна для упоминающихся
данным установить частоту возникновения не представляется возможным

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко –
анафилактоидные/анафилактические реакции (включая анафилактический шок),
аллергические реакции и крапивница.

Нарушения психики: редко – бессонница, тревожность и депрессия после применения
высоких доз.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – повышение частоты возникновения
эпилептических приступов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – тошнота, диспепсия (при
применении высоких доз).

Общие расстройства: нечасто – лихорадка.

Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического
эпидермального некролиза, в том числе со смертельным исходом, у пациентов,
принимавших кальция фолинат в комбинации с другими лекарственными препаратами
(для которых случаи возникновения этих осложнений описаны). Нельзя исключить вклад
кальция фолината в развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического
эпидермального некролиза.

Дополнительные побочные эффекты при применении в комбинации с фторурацилом

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота,
диарея и выраженная дегидратация, требующая госпитализации (может привести к
летальному исходу).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна –
гипераммониемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – ладонно-
подошвенная эритродизестезия.

Общие расстройства: очень часто – воспаление слизистой оболочки, включая стоматит,
хейлит, фарингит, эзофагит, проктит.

Передозировка

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

В случае передозировки при применении комбинации фторурацила с кальция фолинатом, необходимо проводить мероприятия, описанные в инструкции по применению фторурацила.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003462 - 160216
СОГЛАСОВАНО

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

- Снижает эффективность антагонистов фолиевой кислоты (например, котримоксазола, пириметамина).
- Уменьшает противосудорожную активность фенobarбитала, фенитоина и примидона.
- Может привести к усилению как терапевтического, так и токсического действия фторурацила, в связи с чем, при совместном применении дозы фторурацила должны быть снижены.
- Имеются сообщения о несовместимости инъекционных форм кальция фолината при одновременном применении с инъекционными формами дроперидола, фторурацила, фоскарнета натрия и метотрексата вследствие образования преципитата или помутнения вводимых растворов.

Особые указания

Кальция фолинат следует вводить внутримышечно или внутривенно. Нельзя вводить интратекально, т.к. возможен летальный исход.

Лечение кальция фолинатом в комбинации с метотрексатом или фторурацилом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Применение кальция фолината при пернициозной и других мегалобластных анемиях, обусловленных дефицитом цианокобаламина (витамина B12), может привести к гематологической ремиссии с одновременным прогрессированием неврологических расстройств.

Многие цитотоксические препараты вызывают развитие макроцитоза (в частности, прямые и непрямые ингибиторы синтеза ДНК – гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Данный макроцитоз не требует лечения кальция фолинатом.

У пациентов с эпилепсией, получающих лечение фенobarбиталом, примидоном, фенитоином, одновременное применение кальция фолината может повышать частоту эпилептических приступов из-за снижения в плазме крови концентраций противоэпилептических препаратов. Рекомендуется клинический мониторинг, контроль концентрации препаратов в плазме крови, и, при необходимости, коррекция дозы

противоэпилептических препаратов во время и после окончания терапии кальция фолинатом.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003462 - 160216

СОГЛАСОВАНО

Кальция фолинат/фторурацил

Кальция фолинат усиливает токсическое действие фторурацила, и риск развития токсических эффектов возрастает, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Дозолимитирующими побочными эффектами являются лейкопения, мукозит, стоматит и диарея. При применении фторурацила в комбинации с кальция фолинатом в случае возникновения токсических эффектов дозы фторурацила следует снижать значительно, чем при монотерапии. Если у пациента имеются признаки токсического поражения желудочно-кишечного тракта (например, мукозит, стоматит, диарея), независимо от тяжести поражения, не следует начинать или продолжать комбинированную терапию фторурацилом и кальция фолинатом до полного их разрешения.

Так как диарея может являться проявлением токсического влияния на желудочно-кишечный тракт, пациенты с данным побочным эффектом должны находиться под тщательным контролем до полного его исчезновения. 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 полного их исчезновения, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. У пожилых пациентов и пациентов, которым проводилась предшествующая лучевая терапия, рекомендуется начинать терапию уменьшенными дозами фторурацила.

Кальция фолинат нельзя смешивать с фторурацилом при одновременном внутривенном введении.

У пациентов, получающих комбинированную терапию фторурацил/кальция фолинат, следует контролировать концентрацию ионов кальция в плазме крови. При определении низких концентраций необходимо проводить 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 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
накопление кальция
ЛП - 003462 - 160216

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 фолином 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.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций с учетом профиля побочных эффектов.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг.

По 50 мг в пересчете на фолиевую кислоту во флаконы из прозрачного стекла, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

Один или пять флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003462 - 160216

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с равным количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007 г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь,

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

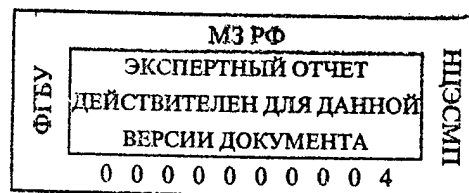
тел./факс: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ВИАЛ», Российская Федерация,

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д.5, стр. 1

тел./факс: (495) 725-58-17



Заместитель генерального директора
по качеству



 С.В. Шляхтин