

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лейковорин-ЛЭНС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лейковорин-ЛЭНС®

Международное непатентованное или группировочное наименование: кальция фолинат

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

Состав на один флакон

Действующее вещество:

Кальция фолинат (лейковорин кальция) безводный	27,0 мг	54,0 мг
в пересчете на фолиниевую кислоту	25,0 мг	50,0 мг

Вспомогательные вещества:

Метилпарагидроксибензоат (нипагин)	0,8 мг	0,8 мг
Пропилпарагидроксибензоат (нипазол)	0,2 мг	0,2 мг

Описание

Пористая масса от светло-желтого до желтого цвета неоднородной окраски.

Гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; средства, снижающие токсичность противоопухолевой терапии.

Код АТХ: V03AF03

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Кальция фолинат представляет собой 5-формилтетрагидрофолат кальция. Является активным метаболитом фолиевой кислоты и коферментом, необходимым для синтеза нуклеиновых кислот при проведении цитотоксической терапии.

Кальция фолиат применяют для снижения токсичности и нейтрализации действия антагонистов фолиевой кислоты, таких как метотрексат. Кальция фолиат и антагонисты фолатов переносятся одними и теми же транспортными агентами (белок, связывающий фолаты, переносчик восстановленных фолатов и др.) и конкурируют за них друг с другом для переноса в клетку, что вызывает отток антагонистов фолатов и защищает клетки от действия последних за счет снижения пула фолатов. Кальция фолиат служит источником N^4 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. Он предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта, но не влияет существенно на нефротоксический эффект метотрексата. Кальция фолиат применяют и для биохимической модуляции фторурацила для усиления его цитотоксического действия. Фторурацил подавляет активность тимидилатсинтетазы, ключевого фермента, участвующего в биосинтезе пиримидина. Препарат усиливает ингибирование тимидинсинтетазы, увеличивая внутриклеточный пул фолатов, таким образом, стабилизируя комплекс фторурацил-тимидинсинтетаза и повышая его активность. Внутривенно кальция фолиат 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 фолиат применяют 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 фолиат 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, фолиевая кислота) достигаются через 10 минут после внутривенного введения. Средняя концентрация для L-5-формилтетрагидрофолиевой кислоты и правовращающегося D-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты составили $28,4 \pm 3,5$ мг*мин/л и 129 ± 11 мг*мин/л после введения дозы 25 мг. Концентрация неактивного правовращающегося изомера больше, чем L-5-формилтетрагидрофолата.

Выведение

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 при применении его в высоких дозах
- Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом и пириметамином)
- Колоректальный рак (в составе комбинированной 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 лет (безопасность и эффективность не установлена).

Данных по применению комбинаций кальция фолината с фторурацилом у детей до 18 лет не имеется.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Поскольку контролируемых исследований препарата у беременных женщин не проводилось, его 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 грудного вскармливания необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Перед введением следует визуально проверить флакон с кальция фолинатом. Приготовленный раствор для внутримышечного и внутривенного введения должен быть прозрачным и иметь цвет от желтоватого до желтого. Если наблюдается помутнение или наличие включений, то такой раствор использовать нельзя. Раствор кальция фолината для инъекций или инфузий предназначен для однократного применения.

Неиспользованный раствор следует утилизировать в соответствии с процедурой утилизации цитотоксических веществ.

Раствор вводится внутримышечно или внутривенно, запрещается вводить раствор интратекально. При введении фолиниевой кислоты интратекально после интратекальной передозировки метотрексата были описаны случаи с летальным исходом.

При внутривенном введении в 1 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 от 0,06 мг/мл до 1 мг/мл. Полученный раствор стабилен в течение 24 часов. Оставшийся раствор не подлежит использованию.

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 дозы терапии метотрексатом, возникновения признаков токсичности и индивидуальных особенностей экскреции метотрексата. Как правило, первая доза кальция фолината составляет 15 мг ($6\text{--}12\text{ мг/м}^2$), вводимые через 12–24 часа (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 применению 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 составляет более $0,5\text{ мкмоль/л}$, 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 $0,05\text{ мкмоль/л}$
$\geq 0,5\text{ мкмоль/л}$	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

Применяют различные дозы и схемы применения препарата.

Приведенные ниже рекомендации могут служить ориентиром для определения доз и схемы защитного применения кальция фолината с фторурацилом у взрослых и пожилых. Данных по применению комбинаций кальция фолината с фторурацилом у детей не имеется.

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/м² в течение 2-х часов, с последующим болюсным введением 400 мг/м² фторурацила и 22-часовой инфузией фторурацила (600 мг/м²) в течение 2-х последовательных дней каждые 2 недели.

Месячный режим: кальция фолинат в дозе 20 мг/м² вводят внутривенно болюсно или 200–500 мг/м² инфузионно в течение 2-х часов сразу же после внутривенного болюсного введения 425 мг/м² или 370 мг/м² фторурацила, на протяжении 5 последовательных дней.

Недельный режим: кальция фолинат в дозе 20 мг/м² вводят внутривенно болюсно или от 200–500 мг/м² инфузионно в течение 2-х часов и болюсное введение в середине или конце инфузии кальция фолината 500 мг/м² фторурацила.

При применении комбинации с фторурацилом может потребоваться модификация схемы лечения путем чередования периодов терапии с интервалами без лечения. В зависимости от состояния пациента, клинического ответа и проявлений токсичности терапии может потребоваться коррекция дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила). Число повторных циклов – по усмотрению лечащего врача.

Терапия должна быть прекращена при количестве лейкоцитов и тромбоцитов крови менее 3,5 тыс./мм³ и 100,0 тыс./мм³ соответственно. Также терапию необходимо прекратить при возникновении кровотечения из желудочно-кишечного тракта, тяжелой диареи (≥ 7 раз в день), эксфолиативного дерматита.

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/м² 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./мм³ и 100,0 тыс./мм³ соответственно. Также терапию необходимо прекратить при

возникновении кровотечения из желудочно-кишечного тракта, тяжелой диареи (≥ 7 раз в день), эксфолиативного дерматита.

Мегалобластная анемия

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

Дети

Безопасность и эффективность применения комбинаций кальция фолината с фторурацилом у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

У детей до 2 лет кальция фолиат необходимо применять с осторожностью в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности в данной когорте населения. В остальных случаях режим дозирования у взрослых и детей совпадает, коррективы не требуются.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко – анафилактоидные/анафилактические реакции (включая шок), аллергические реакции, крапивница.

Нарушения со стороны нервной системы:

редко – повышение частоты возникновения эпилептических приступов.

Психические нарушения:

редко – бессонница, тревожность, депрессия (при применении высоких доз).

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – диарея высокой степени тяжести, а также обезвоживание, требующее стационарного лечения;

редко – тошнота, рвота, диспепсия (при применении высоких доз).

Общие нарушения и реакции 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 летальные, в развитии которых нельзя исключить роль

кальция фолината.

Дополнительные нежелательные реакции при применении в комбинации с фторурацилом

Профиль безопасности может зависеть от используемого режима терапии из-за усиления вызываемых фторурацилом побочных реакций.

Нарушения метаболизма и питания:

частота неизвестна – гипераммониемия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – миелопения.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – тошнота, рвота, диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации (может привести к летальному исходу).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – пальмарно-плантарная эритродизестезия (ладонно-подошвенный синдром).

Общие нарушения и реакции 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).

Передозировка

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

Если произошла передозировка при применении комбинации фторурацила с кальция фолином, 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 утрачиваться.

Кальция фолинат может снижать эффективность *противоэпилептических препаратов* (фенобарбитала, примидона, 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. В связи с чем, при совместном применении дозы *фторурацила* должны быть снижены (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

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 (инъекции или инфузии), но нельзя вводить интратекально.

При 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 В₁₂.

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 фенobarбиталом, примидоном, фенитоином или сукцинимидом, 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.

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 пациентов. Чаще всего наблюдаются дозозависимые побочные явления: лейкопения, воспаление слизистых оболочек и диарея.

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 (например, 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.

Кальция фолинат/метотрексат

Кальция фолинат не защищает от токсических эффектов негематологического 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 кальция фолинату, поскольку оба вещества переносятся одними и теми же транспортными системами.

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, 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 Лейковорин-ЛЭНС®, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Вспомогательные вещества

Препарат Лейковорин-ЛЭНС® содержит метилпарагидроксибензоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей до 2 лет не установлены. Безопасность и эффективность комбинаций кальция фолината с фторурацилом у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 25 мг, 50 мг.

По 25 мг или 50 мг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

По 5, 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 25, 35 или 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ», Российская Федерация

Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение. 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ», Российская Федерация

Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение. 120.

Адрес принятия претензий:

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>