ЛСР-006467/08 от 05.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Натриофолин медак

Регистрационный номер: ЛСР-006467/08

Торговое наименование: Натриофолин медак

Международное непатентованное или группировочное наименование: фолиниевая кислота

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл препарата содержит

Действующее вещество: динатрия фолинат 54,65 мг (эквивалентно кислоте фолиниевой безводной 50 мг)

***Вспомогательные вещества*:** натрия гидроксид 0-5 мг (для доведения pH), кислота хлористоводородная 0-0,91 мг (для доведения pH), вода для инъекций до 1 мл.

Свободное пространство во флаконе заполнено азотом (Q.S., для создания инертной атмосферы).

Описание

Прозрачная от светло-желтого до желтого или зеленовато-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Антидот - препарат, снижающий токсичность цитостатической терапии.

Код АТХ: V03AF06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фолиниевая кислота является формиловым дериватом тетрагидрофолиевой кислоты и представляет собой активную форму фолиевой кислоты. Фолиниевая кислота участвует в целом ряде метаболических процессов, в том числе в синтезе пуринов, синтезе пиримидиновых нуклеотидов и метаболизме аминокислот. Фолиниевая кислота используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как антагонисты фолиевой кислоты (например, метотрексата). Фолиниевая кислота и антагонисты фолатов конкурируют за один мембранный транспортер, благодаря чему снижается концентрация антагонистов фолатов в клетках. Фолиниевая кислота защищает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

клетки от действия антагонистов фолиевой кислоты благодаря пополнению сниженного резерва фолатов. Фолиниевая кислота не требует восстановления дигидрофолатредуктазой, и таким образом является источником восстановленного тетрагидрофолата, благодаря чему может преодолевать блокаду антагонистов фолатов и служить источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

Существует биохимическое обоснование целесообразности комбинации динатрия фолината с фторурацилом: фторурацил ингибирует синтез ДНК посредством связывания с тимидилатсинтетазой. Совместное действие динатрия фолината с фторурацилом состоит в формировании стабильного трехкомпонентного комплекса, состоящего из тимидилатсинтетазы, 5-фтордеоксиуридинмонофосфата и 5,10-метилентетрагидрофолата. Это приводит к более интенсивному блоку тимидилатсинтетазы с усилением ингибирования синтеза ДНК, результатом чего является повышение цитотоксичности по сравнению с таковой при монотерапии фторурацилом.

Фармакокинетика

Биоэквивалентность динатрия фолината в сравнении с лицензированными препаратами кальция фолината была изучена в рамках фармакокинетических исследований и была оценена на основании соответствия фармакокинетических параметров для D- и L-фолиниевой кислот и для метаболита 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. Исследования показали, что кальция фолинат и динатрия фолинат биоэквивалентны.

Объем распределения фолиниевой кислоты не установлен. При внутривенном введении пик концентрации D/L- формилтетрагидрофолиевой кислоты, фолиниевой кислоты в плазме крови достигается через 10 минут.

Активный изомер, L-5-формилтетрагидрофолиевая кислота, в печени быстро превращается в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. Предполагается, что это превращение не связано с присутствием дигидрофолатредуктазы и происходит наиболее быстро и полно при приеме внутрь, чем при парентеральном введении.

Неактивный изомер, D-5-формилтетрагидрофолиевая кислота, выводится почками в неизменном виде. Активный изомер - L-5-формилтетрагидрофолиевая кислота - частично выводится почками, но преимущественно метаболизируется до фолиевой кислоты.

Показания к применению

- Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом и пириметамином),
- Профилактика токсического действия метотрексата при применении его в повышенных и высоких дозах,
- Колоректальный рак (в составе комбинированной терапии с фторурацилом).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к динатрия фолинату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, в том числе в анамнезе,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

- Пернициозная анемия или другие виды анемии, обусловленные дефицитом цианокобаламина (витамина B_{12}).

При комбинированной терапии динатрия фолината с фторурацилом:

- Противопоказания к применению фторурацила,
- Острая диарея (см. разделы «Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия» и «Особые указания»).

С осторожностью - алкоголизм, эпилепсия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), детский возраст до 2 лет (отсутствуют достаточные данные по безопасности и эффективности у детей данной возрастной группы).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению динатрия фолината у беременных женщин. Однако нет оснований полагать, что фолиниевая кислота может способствовать развитию каких-либо неблагоприятных эффектов при применении во время беременности. Метотрексат следует применять во время беременности только при наличии строгих показаний, после сравнения пользы лекарственного препарата для матери с возможными рисками для плода.

Отсутствуют какие-либо ограничения для применения динатрия фолината с целью снижения токсичности и нейтрализации неблагоприятных эффектов метотрексата или других антагонистов фолатов в случае проведения терапии такими препаратами при беременности.

Как правило, 5-фторурацил противопоказан к применению во время беременности и грудного вскармливания; это также касается комбинированного применения динатрия фолината с 5-фторурацилом (см. раздел «Противопоказания»). См. также краткие характеристики лекарственных препаратов, содержащих метотрексат, прочие антагонисты фолатов, и 5-фторурацил.

Период грудного вскармливания

Достаточная информации о проникновении динатрия фолината в грудное молоко отсутствует. Динатрия фолинат может применяться во время грудного вскармливания при необходимости проведения терапии в соответствии с показаниями к применению.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутривенно струйно или в виде инфузии.

Не вводить интратекально.

При выборе дозы и режима введения в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться специальной медицинской литературой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

Назначение антидотов антагонистов фолиевой кислоты рекомендуется после применения метотрексата в дозе ≥ 100 мг/м^2 поверхности тела пациента. При этом следует иметь в виду, что динатрия фолинат применяется в тех же дозировках, что и кальция фолинат.

После внутривенных инфузий **высоких доз метотрексата (от 500 мг/м^2 до 12-15 г/м^2)** введение Натриофолина медак начинают, как правило, через 24 часа после окончания введения метотрексата и продолжают в течение 72 часов или до достижения концентрации метотрексата в плазме крови менее 0,5 мкмоль/л. Унифицированных рекомендаций по применению Натриофолина медак не существует. Применение Натриофолина медак рекомендуется основывать на обязательном определении концентрации метотрексата (МТХ) в плазме крови (см. таблицу 1 в качестве примера).

Таблица 1

Уровни МТХ в сыворотке крови через 24-30 часов после начала введения МТХ	Доза динатрия фолината (мг/м^2 поверхности тела). Расчет дозы фолиниевой кислоты и интервалов введения препарата (в часах)	Продолжительность лечения
От 1,0 х 10^{-8} моль/л до 1,5 х 10^{-6} моль/л	от 10 до 15 мг/м^2 каждые 6 часов	48 часов
От 1,5 х 10^{-6} моль/л до 5,0 х 10^{-6} моль/л	30 мг/м^2 каждые 6 часов	До уровня МТХ в сыворотке < 5 х 10^{-8} моль/л
>5,0 х 10^{-6} моль/л	от 60 до 100 мг/м^2 каждые 6 часов	До уровня МТХ в сыворотке < 5 х 10^{-8} моль/л

Для профилактики развития ХПН проводят гидратацию (3 л/сутки) и вводят натрия гидрокарбонат для поддержания pH мочи на уровне 7 или выше.

У больных с кислой реакцией мочи, экссудативными выпотами, нарушением функции почек, непроходимостью кишечника может потребоваться более высокая доза Натриофолина медак и/или большая продолжительность лечения, так как выведение метотрексата у этой группы пациентов может быть замедленно.

При сочетании с фторурацилом Натриофолин медак вводят:

- в дозе 500 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 1-2 часов в сочетании с внутривенным струйным введением фторурацила в дозе 600 мг/м^2 через 1 час после начала инфузии Натриофолина медак или последующей внутривенной 24 часовой инфузией фторурацила в дозе 2600 мг/м^2, 1 раз в неделю в течение 6 недель с интервалом между повторными курсами 2 недели.
- в дозе 200 мг/м^2 внутривенно медленно струйно (не менее 3 минут) с последующим внутривенным введением фторурацила в дозе 370 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней с интервалом 4-5 недель между повторными курсами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

- в дозе 20 мг/м^2 внутривенно болюсно с последующим внутривенным болюсным введением фторурацила в дозе 425 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней с интервалом 4-5 недель между повторными курсами.

Натриофолин медак можно применять неразведенным в случае инъекций, либо разведенным в случае инфузий. Приготовление раствора для инфузий необходимо осуществлять с соблюдением правил асептики. Препарат можно разбавлять 0.9% раствором хлорида натрия.
Для введения можно применять только прозрачный раствор, без видимых посторонних частиц и примесей.
Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

Побочное действие
Приведенные ниже побочные реакции представлены в соответствии с классификацией по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): *очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).*

Побочные реакции, возможные при применении натрия фолината по всем терапевтическим показаниям:
Нарушения со стороны иммунной системы: *очень редко* - аллергические реакции гиперчувствительности, включая анафилактоидные и анафилактические реакции, крапивницу.
Нарушения психики: *редко* - бессонница, тревожность и депрессия после применения препарата в высоких дозах.
Нарушения со стороны нервной системы: *редко* - увеличение частоты эпилептических приступов у больных эпилепсией.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: *редко* - желудочно-кишечные расстройства при применении препарата в высоких дозах.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: *нечасто* – лихорадка после инъекционного введения натрия фолината.

Побочные реакции, отмечавшиеся при комбинированной терапии с фторурацилом, (профиль безопасности зависит от схемы терапии фторурацилом)
Со стороны крови и лимфатической системы: *очень часто* – недостаточность функции костного мозга, в том числе с летальным исходом, при применении по схеме один раз в неделю.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *частота неизвестна* - гипераммониемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *часто* - ладонно-подошвенный синдром.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* - тошнота и рвота при применении по схеме ежедневно в течение 5 дней; диарея с высокой степенью токсичности и обезвоживанием, требующая госпитализации (может привести к летальному исходу), при применении по схеме один раз в неделю.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* – мукозит, в том числе стоматит и хейлит. Сообщалось о случаях летального исхода в результате развития мукозита.

Передозировка

Динатрия фолинат не токсичен. Даже при применении препарата в дозах, значительно превышающих рекомендованные, признаков передозировки не наблюдалось.
В случае передозировки при терапии комбинацией фторурацила и динатрия фолината необходимо следовать рекомендациям, приведенным в Резюме характеристик (SmPC) фторурацила.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При применении динатрия фолината совместно с антагонистами фолиевой кислоты (например, ко-тримоксазолом, пириметамином) эффективность последних может снижаться или полностью нивелироваться.
Динатрия фолинат может снижать эффективность противоэпилептических препаратов (фенобарбитала, примидона, фенитоина и сукцинимидов) и повышать частоту эпилептических приступов (вследствие снижения концентрации индукторов противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени в результате действия фолатов).
Фолиниевая кислота усиливает как терапевтическое, так и токсическое действие фторурацила при их совместном применении.
Отмечались случаи жизнеугрожающей диареи при применении фторурацила в дозе 600 мг/м^2 (в/в болюсно один раз в неделю) совместно с динатрия фолинатом. При комбинированном применении динатрия фолината с фторурацилом необходимо проводить более существенную коррекцию дозы фторурацила по сравнению со случаем монотерапии фторурацилом.
При комбинированной терапии динатрия фолинатом с фторурацилом часто отмечались следующие побочные реакции: диарея, обезвоживание, стоматит, лейкопения. Реже отмечались развитие инфекций, тромбоцитопения, тошнота, рвота, запор, недомогание, алопеция, дерматит и анорексия.
Натриофолин медак совместим с фторурацилом. С другими препаратами Натриофолин медак не совместим.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

Особые указания

Динатрия фолинат следует применять только под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

Динатрия фолинат нельзя вводить интратекально. Сообщалось о летальном исходе после интратекального введения фолиниевой кислоты вследствие передозировки метотрексатом, введенным интратекально.

Применение динатрия фолината может маскировать клиническую картину пернициозной анемии и других разновидностей анемии, вызванной дефицитом витамина B_{12}, при одновременном прогрессировании неврологических расстройств.

При применении многих цитотоксических препаратов - прямых или непрямых ингибиторов синтеза ДНК (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин) возможно развитие макроцитоза; в таких случаях макроцитоз не следует лечить динатрия фолинатом.

У пациентов с эпилепсией, получающих фенобарбитал, фенитоин, примидон, сукцинимиды, существует риск увеличения частоты приступов вследствие снижения концентрации антиэпилептических препаратов в плазме крови. Во время терапии динатрия фолинатом и после ее отмены за такими пациентами рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение, проводить контроль концентрации антиэпилептических препаратов в плазме, а при необходимости – скорректировать их дозы.

За исключением случаев передозировки антагонистами фолиевой кислоты, динатрия фолинат не следует применять одновременно с противоопухолевыми препаратами - антагонистами фолиевой кислоты (например, метотрексат) с целью компенсации или уменьшения токсичности, поскольку терапевтический эффект таких препаратов может быть нивелирован.

Сопутствующее применение динатрия фолината не снижает антибактериальную активность таких антагонистов фолиевой кислоты, как триметоприм и пириметамин.

Динатрия фолинат не оказывает влияния на негематологическую токсичность метотрексата, в частности, на нефротоксичность, вызванную преципитацией метотрексата и/или его метаболитов в почках. У пациентов с замедленным выведением метотрексата могут развиться обратимая почечная недостаточность, а также все токсические эффекты, связанные с применением метотрексата. Замедление выведения метотрексата может быть вызвано его задержкой в местах скопления патологических жидкостей (таких, как асцит, плевральный выпот), почечной недостаточностью, несбалансированной гидратацией, применением нестероидных противовоспалительных препаратов или салицилатов. В таких случаях может быть показано назначение динатрия фолината в дозах выше рекомендованных или пролонгировано.

Необходимо избегать применения излишне высоких доз динатрия фолината, поскольку это может приводить к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно при опухолях центральной нервной системы, когда происходит накопление динатрия фолината в результате нескольких курсов лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

В случае развития резистентности к метотрексату в результате снижения мембранного транспорта также развивается резистентность к фолиниевой кислоте, поскольку оба вещества переносятся одной и той же транспортной системой.

При лечении случайной передозировки антагонистами фолиевой кислоты динатрия фолинат следует назначать как можно раньше. При увеличении временного интервала между назначением антифолата (метотрексат) и началом поддержки динатрия фолинатом эффективность последнего в снижении токсических проявлений падает. Для определения оптимальной дозы и продолжительности терапии динатрия фолинатом необходимо проводить мониторинг концентрации метотрексата в сыворотке крови.

При возникновении клинических проявлений токсичности или отклонений показателей лабораторных анализов всегда следует рассматривать возможность применения пациентом других препаратов, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, лекарственных препаратов, способных влиять на выведение метотрексата или его связывание с белками плазмы крови).

При применении в комбинации с фторурацилом профиль токсичности фторурацила может быть усилен или изменен динатрия фолинатом, особенно у пациентов пожилого возраста или ослабленных пациентов. Наиболее распространенными проявлениями токсичности в этом случае являются лейкопения, мукозит, стоматит и/или диарея, что может оказаться причиной ограничения дозы. При проведении комбинированной терапии динатрия фолинатом и фторурацилом в случае проявления токсических эффектов доза фторурацила должна быть снижена больше, чем в случае применения фторурацила в режиме монотерапии. Токсические эффекты, наблюдаемые у пациентов при комбинированной терапии динатрия фолинатом и фторурацилом, качественно схожи с таковыми у пациентов при монотерапии фторурацилом.

При применении динатрия фолината в сочетании с фторурацилом токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются чаще и могут быть более тяжелыми, или даже жизнеугрожающими (в особенности стоматит и диарея). В тяжелых случаях необходимо отменить терапию фторурацилом и динатрия фолинатом и проводить поддерживающую инфузионную терапию. В случае развития стоматита (язвы легкой или умеренной степени тяжести) и/или диареи (водянистый стул или опорожнение кишечника дважды в сутки) пациенты должны немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. Не следует начинать или продолжать комбинированную терапию фторурацилом и динатрия фолинатом, если у пациента имеются признаки токсического поражения пищеварительного тракта (независимо от тяжести поражения), до полного купирования всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Поскольку диарея может являться проявлением токсического поражения пищеварительной системы, пациенты с диареей должны находиться под тщательным наблюдением до полного купирования симптомов в связи с возможным быстрым ухудшением клинической картины и летальным исходом. Если при лечении у пациента возникает диарея и/или стоматит, рекомендуется снизить дозу фторурацила до полного исчезновения симптомов. Особенно это касается пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов, которые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

наиболее уязвимы для токсического действия фторурацила. При лечении таких пациентов следует проявлять особую осторожность.

У пациентов, которым проводилась предшествующая лучевая терапия, а также у пациентов пожилого возраста рекомендовано начинать терапию сниженными дозами фторурацила.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Применение препарата Натриофолин медак не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы. Общее состояние пациента может оказывать более значительное влияние на способность осуществлять такую деятельность, чем возможные эффекты от применения препарата.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл.

По 100 мг/2 мл, или 400 мг/8 мл, или 900 мг/18 мл во флаконе бесцветного стекла, укупоренном пробкой из бромобутиловой резины, с алюминиевым колпачком и пластиковой защитной крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре 2-8 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2,5 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы, первичная упаковка:

Лиоконтракт ГмбХ

Пульвервизе 1, 38871 Ильзенбург, Германия

(Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg, Germany)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.12.2023 № 25413
(Входящий МЗ №4234098)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Организация, принимающая претензии от потребителей:

Представитель производителя в РФ

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Барклая, д.6, стр. 5, оф. 417

Тел.(факс) (495) 971-32-91

Представитель компании А.В. Бойченко