



## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства  
**ФОЛИНАТ-ЛФ**

**Торговое название:** Фолинат -ЛФ

**Международное непатентованное название:** Кальция фолинат/Calcium folinate

### Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

### Состав

Активное вещество:

В одной ампуле (3 мл) содержится кальция фолинат гидрата – 32,4 мг (эквивалентно 30,0 мг фолиниевой кислоты).

В одной ампуле (5 мл) содержится кальция фолината гидрата – 54,0 мг (эквивалентно 50,0 мг фолиниевой кислоты).

В одной ампуле (10 мл) содержится кальция фолината гидрата – 108,0 мг (эквивалентно 100,0 мг фолиниевой кислоты).

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, 1М раствор хлористоводородной кислоты/1М раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

### Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

### Фармакотерапевтическая группа

Прочие разные лекарственные средства. Средства для снижения токсичности цитостатической терапии.

**Код АТХ:** V03AF03.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Кальция фолинат представляет собой 5-формилтетрагидрофолат кальция.

Кальция фолинат – активный метаболит фолиевой кислоты, который является необходимым коферментом для синтеза нуклеиновых кислот.

В основном кальция фолинат применяют для снижения токсичности, а также подавления действия антагонистов фолиевой кислоты, таких как метотрексат. Причиной оттока антагонистов фолатов является то, что кальция фолинат и антагонисты фолатов переносятся одними и теми же транспортными агентами, а также конкурируют за них друг с другом для переноса в клетку. Снижается пул фолатов, тем самым клетка защищена от действия антагонистов фолатов. Чтобы превратиться в тетрагидрофолат, а затем восстановить процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков, кальция фолинат не требует восстановления дигидрофолатредуктазой, что отличает его от восстановления фолиевой кислоты.

Кальция фолинат может усиливать цитотоксическое действие фторурацила. Фторурацил подавляет тимидилатсинтетазу, ключевой фермент, участвующий в биосинтезе пиридина. Кальция фолинат усиливает ингибирование тимидинсинтетазы, увеличивая внутриклеточный

пул фолатов, таким образом, стабилизируя комплекс фторурацил-тимидинсинтетаза и повышая его активность.

Для профилактики и лечения дефицита фолатов, который не может быть скорректирован пероральным приемом препарата при выраженном синдроме мальабсорбции, внутривенно назначают кальция фолинат. Также одним из показаний кальция фолината является лечение мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, в случае невозможности перорального применения лекарственного средства.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После внутримышечного введения водного раствора системная биодоступность сопоставима с биодоступностью после внутривенного введения. Однако, максимальные концентрации в плазме крови ниже при внутримышечном введении.

#### *Метаболизм*

Кальция фолинат является рацематом, где левовращающая форма (L-5-формилтетрагидрофолат) является активным энантиомером.

Основным метаболитом кальция фолината, который образуется в печени и интерстициальной ткани, является 5-метилтетрагидрофолиевая кислота.

#### *Распределение*

Объем распределения фолиновой кислоты неизвестен. Через 10 минут после внутривенного введения в плазме крови достигаются максимальные концентрации исходного соединения (D/L-формилтетрагидрофолиевая кислота, фолиновая кислота).

После введения дозы 25 мг средняя концентрация для L-5-формилтетрагидрофолиевой кислоты составила  $28,4 \pm 3,5$  мг мин/мл, для правовращающегося D-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты составила  $129 \pm$  мг мин/л.

#### *Выведение*

Период полувыведения для L-формы составляет 32-35 минут, для D-формы составляет 352-485 минут. Независимо от способа введения весь период полувыведения активных метаболитов составляет около 6 часов. Выводится почками 80-90 %, через кишечник 5-8 %.

### **Показания к применению**

- Снижение токсического действия высоких доз антагонистов фолиевой кислоты, таких как метотрексат, при цитотоксической терапии и передозировке у взрослых и детей. В цитотоксической терапии эта процедура известна как «спасение фолатом».
- Цитотоксическая терапия в комбинации с фторурацилом.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту лекарственного средства.
- Мегалобластная и другие виды анемий, обусловленные дефицитом цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>). Возможна вероятность достижения гематологической ремиссии, а неврологические нарушения продолжают проявляться.

Для использования кальция фолината в комбинации с 5-фторурацилом, метотрексатом во время беременности и периода грудного вскармливания – см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания», а также инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, которые содержат метотрексат и 5-фторурацил.

### **Способ применения и дозировка**

Раствор вводится внутримышечно или внутривенно.

По причине содержания кальция в растворе, при внутривенном введении в одну минуту следует вводить не более 160 мг кальция фолината.

При внутривенном пути введения кальция фолинат разводится 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы. Инфузионный раствор следует использовать сразу после

приготовления. Оставшийся раствор использованию не подлежит.

### **Снижение токсического действия метотрексата («спасение фолатом»)**

Поскольку режим дозирования при «спасении фолатом» в значительной степени зависит от способа применения и способа введения средней или высокой дозы метотрексата, схема лечения метотрексатом будет определять режим дозирования при «спасении фолатом». Поэтому лучше всего сослаться на схему лечения средними или высокими дозами метотрексата и способ введения кальция фолината.

Следующие рекомендации могут служить примером схем лечения, используемых для лечения взрослых, пожилых людей (>65 лет), детей и подростков.

*Профилактика токсического действия метотрексата при его применении в высоких дозах у пациентов с синдромом мальабсорбции или другими патологическими состояниями желудочно-кишечного тракта осуществляется парентеральным путем, т.к. процесс всасывания в кишечнике затруднен. Дозы 25-50 мг следует вводить парентерально из-за насыщаемой абсорбции кальция фолината в кишечнике.*

Вводить режим дозирования при «спасении фолатом» необходимо в тот момент, когда дозы метотрексата превышают  $500 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела, а должны быть от  $100 \text{ мг/м}^2$  до  $500 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела.

В зависимости от типа и доз терапии метотрексатом, от возникновения признаков токсичности и индивидуальный особенностей экскреции метотрексата определяется доза и длительность применения кальция фолината. Обычно первая доза кальция фолината составляет 15 мг ( $6\text{--}12 \text{ мг/м}^2$ ), которые вводятся спустя 12-24 часа после начала инфузии метотрексата. Затем эту же дозу назначают каждые 6 часов на протяжении 72 часов. После парентерального введения нескольких доз препарата можно заменить применением пероральных форм.

Обязательными являются действия, способствующие ускорению экскреции метотрексата, применяемого в высоких дозах. Необходим ежедневный контроль измерения концентрации креатинина сыворотки крови.

Измерение концентрации метотрексата в крови рекомендуется провести через 48 часов после начала инфузии. Если значение остаточной концентрации метотрексата более  $0,5 \text{ мкмоль/л}$ , то режим дозирования кальция фолината необходимо проводить 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 $0,05 \text{ мкмоль/л}$ :
$>0,5 \text{ мкмоль/л}$	$15 \text{ мг/м}^2$
$>1,0 \text{ мкмоль/л}$	$100 \text{ мг/м}^2$
$>2,0 \text{ мкмоль/л}$	$200 \text{ мг/м}^2$

### **Цитотоксическая терапия в комбинации с фторурацилом**

Используют различные дозы и схемы применения препарата, но оптимальный режим дозирования не определен.

Следующие схемы лечения были применены у взрослых и пожилых людей (>65 лет) при лечении прогрессирующего или метастатического колоректального рака, и были предоставлены в качестве примера. Изученных данных по применению этих комбинаций у детей не имеется.

*Двухмесячный режим:* внутривенная инфузия кальция фолината в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  в течение двух часов, с последующим болюсным введением  $400 \text{ мг/м}^2$  фторурацила и 22-часовой инфузией фторурацила ( $600 \text{ мг/м}^2$ ) в течение 2 последовательных дней каждые 2 недели в 1 и 2 дни.

*Месячный режим:* кальция фолинат в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  вводят внутривенно болюсно или  $200\text{--}500 \text{ мг/м}^2$

инфузионно в течение 2 часов сразу же после внутривенного болюсного введения  $425 \text{ мг/м}^2$  или  $370 \text{ мг/м}^2$  фторурацила, на протяжении 5 последовательных дней.

*Недельный режим:* кальция фолинат в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> вводят внутривенно болюсно или от 200-500 мг/м<sup>2</sup> инфузионно в течение 2 часов и болюсное введение в середине или в конце инфузии кальция фолината 500 мг/м<sup>2</sup> фторурацила.

При применении комбинации с фторурацилом может потребоваться модификация схемы лечения путем чередования периодов терапии с интервалом без лечения. Это зависит от состояния пациента, клинического ответа и дозы, ограничивающей проявление токсичности, как заявлено в информации про фторурацил. Уменьшение дозы кальция фолината не требуется.

Количество повторно проведенных циклов устанавливает лечащий врач.

***Инттоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексата, триметоприма, пириметамин)***

*Токсичность метотрексата*

*Профилактика:* кальция фолинат вводится каждый день в течение курса лечения метотрексатом и в течение 72 часов после введения последней дозы метотрексата. Кальция фолинат вводится внутривенно по 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 5-10 минут каждые 6 часов до достижения общей суточной дозы 80 мг/м<sup>2</sup>, либо перорально, разделив на 4 суточные дозы, 20 мг/м<sup>2</sup> через равные промежутки времени. Суточные дозы кальция фолината необходимо корректировать в зависимости от гематологической токсичности метотрексата.

*Передозировка (возможно при приеме метотрексата в дозе выше 90 мг/м<sup>2</sup> без сопутствующего приема кальция фолината):* после прекращения приема метотрексата кальция фолинат вводится в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов в течение 3 дней.

*Токсичность триметоприма*

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

*Токсичность пириметамин*

В случае применения высоких доз пириметамин или при проведении лечения низкими дозами продолжительное время одновременно следует вводить кальция фолинат в дозе 5-50 мг/сут, контролируя показатели клинического анализа крови.

*Детская популяция*

Недостаточно данных об использовании лекарственного средства у детей и подростков.

*Способ применения*

Для внутривенного и внутримышечного применения.

### **Побочные реакции**

Лекарственное средство Фолинат-ЛФ, как и другие лекарственные средства, может вызывать побочные действия, которые проявляются не у всех пациентов.

Оценка побочных эффектов основана на нижеследующих данных о частоте возникновения: очень часто ( $\geq 10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко: аллергические реакции, в т.ч. анафилактикоидные/анафилактические реакции, крапивница.

*Психические нарушения:* редко: бессонница, тревожность, депрессия (при применении высоких доз).

*Нарушения со стороны нервной системы:* редко: повышение частоты возникновения эпилептических приступов, судороги, обморочные состояния.

*Желудочно-кишечные нарушения:* редко – тошнота, диспепсия (при применении высоких доз).

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* нечасто – лихорадка (после введения кальция фолината в качестве раствора для инъекций).

Были зарегистрированы случаи синдрома Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, часть из которых приводили к летальному исходу, у пациентов, которые принимали кальция фолинат в комбинации с лекарственными средствами, предназначенными для лечения данных осложнений. Нельзя исключать возможность, что причиной мог послужить кальция фолинат.

Возможны проявления таких гематологических побочных эффектов, как лейкоцитопения и тромбоцитопения. Эти побочные эффекты напрямую зависят от дозы, и их проявление может быть ослаблено за счет уменьшения доз цитотоксических веществ. Проявление этих побочных эффектов можно контролировать путем мониторинга гематологических показателей (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, сывороточный уровень электролитов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , креатинина).

**При применении в комбинации с фторурацилом:**

В целом, профиль безопасности зависит от того, какой режим дозирования используют для 5-фторурацила, так как он является определяющим при оценке токсичности 5-фторурацила. Дополнительные побочные эффекты при применении в комбинации с фторурацилом:

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто: недостаточность костного мозга, включая случаи летального исхода.

*Нарушения метаболизма и питания:* частота неизвестна: гипераммониемия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто: ладонно-подошвенная эритродизестезия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* очень часто: мукозиты, в том числе стоматит, хейлит, включая случаи летальных исходов.

*Желудочно-кишечные нарушения:* очень часто: тошнота, рвота (месячный режим), диарея, выраженная дегидратация, требующая госпитализации для медикаментозной коррекции (включая случаи летального исхода) (недельный режим).

Отсутствие улучшения состояния может быть связано с другими токсическими эффектами фторурацила (например, нейротоксичностью).

*Сообщение о нежелательных реакциях*

*Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.*

*В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.*

## **Передозировка**

О последствиях передозировки кальция фолината не сообщалось. Необходимо учитывать то, что применение высоких доз кальция фолината может нивелировать химиотерапевтический эффект антагонистов фолиевой кислоты.

Если случай передозировки комбинации фторурацила с кальция фолинатом зафиксирован – необходимо следовать указаниям при передозировке фторурацила.

## **Меры предосторожности**

Перед введением следует визуально проверить флакон или ампулу с кальция фолинатом. Раствор для внутримышечного и внутривенного введения должен быть прозрачным и иметь светло-желтую окраску. Если наблюдается помутнение или наличие включений, то такой раствор использовать нельзя. Раствор кальция фолината для инъекций и инфузий предназначен для однократного применения. Любые неиспользованные порции раствора следует уничтожать в соответствии с требованиями инструкции.

**Кальция фолинат следует вводить внутривенно или внутримышечно (инъекции или инфузии), но нельзя вводить интратекально.** При интратекальном введении фолиновой кислоты после интратекальной передозировки метотрексатом возможен летальный исход.

Проведение лечения метотрексатом и кальция фолинатом, фторурацилом и кальция фолинатом осуществляется только квалифицированным врачом-онкологом 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 кальция фолинатом.

У пациентов с эпилепсией, получающих лечение фенobarбиталом, примидоном, фенитоином или сукцинимидами, имеется риск повышения частоты эпилептических приступов из-за снижения в плазме крови концентраций противоэпилептических средств. В таком 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.

#### *Комбинация кальция фолината с фторурацилом*

При применении комбинации фторурацила и кальция фолината усиливается токсическое действие фторурацила и возрастает риск развития токсических эффектов. Особенно это касается таких категорий пациентов, как пожилые люди и ослабленные больные. Наиболее частые побочные явления: лейкопения, воспаление слизистых оболочек (в том числе стоматит) и диарея. Они могут быть дозолимитирующими. В случае возникновения токсических эффектов при применении комбинации фторурацила и кальция фолината, дозы фторурацила следует снижать значительнее, чем при монотерапии фторурацилом. Если у пациента, независимо от тяжести поражения, обнаружился признаки токсического поражения пищеварительного тракта, не следует начинать или продолжать комбинированную терапию фторурацилом и кальция фолинатом. Применять комбинированную терапию можно только после полного исчезновения всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (воспаление слизистых оболочек, диарея).

Пациенты с побочным эффектом диарея, которая проявляется как токсический эффект на пищеварительную систему, 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, необходимо снижать дозу фторурацила до полного исчезновения. Особенно это касается пожилых или ослабленных пациентов, которые наиболее уязвимы для токсического действия препарата.

Пожилым пациентам и пациентам, у которых проводилась предшествующая лучевая терапия, рекомендовано начинать терапию уменьшенными дозами фторурацила.

*При одновременном внутривенном введении (инъекция или инфузия) кальция фолинат нельзя смешивать с фторурацилом.*

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.

#### *Комбинация кальция фолината и метотрексата*

Во время терапии метотрексатом кальция фолинат не защищает от токсических эффектов не гематологического характера (например, от нефротоксического действия вследствие выпадения осадка метотрексата или его метаболитов почечных канальцах). Пациенты со сниженным ранним выведением метотрексата подвержены развитию обратимой почечной недостаточности и токсических эффектов, связанных с метотрексатом. Почечная недостаточность, которая развилась в процессе лечения или предшествовала лечению метотрексатом, может требовать применения более высоких доз или более длительной продолжительности курса терапии кальция фолинатом.

Высокие дозы кальция фолината могут привести к снижению противоопухолевой активности метотрексата, поэтому их применения следует избегать.

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 случайное передозировке метотрексатом, нужно провести мероприятия по неотложной медицинской помощи, так как увеличение временного интервала между введением метотрексата и кальция фолината приводит к снижению эффективности последнего.

Всегда следует отслеживать прием пациентом других лекарственных средств, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, препараты, которые могут влиять на элиминацию метотрексата или связываться с белками плазмы крови), так как это может повлиять на возникновение клинических проявлений токсичности и отклонений показателей в лабораторных анализах.

### **Беременность и период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Не проводилось достоверных и хорошо контролируемых клинических исследований у беременных и кормящих женщин. Не проводилось официальных исследований репродуктивной токсичности кальция фолината на животных. Не доказано, что кальция фолинат оказывает вредное влияние при применении во время беременности. Во время беременности метотрексат следует применять только по строгим показаниям, в которых оценка пользы превышает оценку рисков. В случае лечения метотрексатом или другими антагонистами фолиевой кислоты в период беременности и грудного вскармливания, кальция фолинат разрешен к использованию для снижения токсичности.

Применение 5-фторурацила и комбинации 5-фторурацила и кальция фолината, как правило, противопоказано в период беременности и грудного вскармливания.

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению метотрексата и других антагонистов фолиевой кислоты, а также 5-фторурацилсодержащих лекарственных средств.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко. Кальция фолинат может быть использован в период грудного вскармливания только при крайней необходимости в строгом соответствии с терапевтическими показаниями.

#### *Фертильность*

Не изучено влияние кальция фолината на фертильность у людей.

### **Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами**

Не наблюдалось никакого влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций при применении кальция фолината.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременное применение кальция фолината с *антагонистами фолиевой кислоты* (ко-тримоксазол, пириметамин) - эффективность антагонистов фолиевой кислоты может снижаться или полностью устраняться.

При приеме кальция фолината снижается эффективность *противоэпилептических препаратов* (фенобарбитала, примидона и фенитоина, сукцинимидов) и повышается частота эпилептических приступов (вследствие снижения концентрации ферментных индукторов противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени, так как фолат является одним из ко-факторов).

При использовании комбинации кальция фолината и *фторурацила* эффективность действия и токсичность *фторурацила, тегафура, капецитабина* повышаются.

Имеются сообщения о несовместимости инъекционных форм кальция фолината при одновременном применении с инъекционными формами *дроперидола, фторурацила, фоскарнета и метотрексата*, вследствие образования преципитата или помутнения вводимых растворов.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

Ампулы с номинальным объемом 3 и 5 мл: По 3 мл или 5 мл раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулы с объемом наполнения 5 мл из темного стекла I гидролитического класса с кольцом излома. По 5 ампул в ячейковую упаковку из поливинилхлорида. По одной или две ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

Ампулы с номинальным объемом 10 мл: По 10 мл раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулы с объемом наполнения 10 мл из темного стекла I гидролитического класса с кольцом излома. По 1 ампуле в ячейковую упаковку из поливинилхлорида. По одной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Информация о производителе**

ООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4

Тел./факс: +375 1774 53 801, [www.lekpharm.by](http://www.lekpharm.by)