

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 мл раствора содержит кальция фолината 10,8 мг, что эквивалентно фолиевой кислоты 10 мг;

1 флакон содержит кальция фолината 540 мг, что эквивалентно 500 мг фолиевой кислоты;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный раствор желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые для устранения токсических эффектов противоопухолевой терапии. Кальция фолинат. Код АТХ V03A F03.

## **Фармакодинамика**

Кальция фолинат является кальциевой солью 5-формилтетрагидрофолиевой кислоты. Он является активным метаболитом фолиевой кислоты и важным коферментом, необходимым для синтеза нуклеиновых кислот при цитостатической терапии.

Кальция фолинат часто применяется для снижения токсического эффекта или нейтрализации действия антагонистов фолатов (например, метотрексата).

Кальция фолинат и антагонисты фолатов используют один и тот же мембранный транспортер и конкурируют за транспорт в клетки, благодаря чему стимулируется отток антагонистов фолатов. Кальция фолинат также защищает клетки от действия антагонистов фолатов, пополняя снижен резерв фолатов. Он является источником восстановленного N<sup>4</sup>-фолата. Благодаря этому он может обходить блокаду антагонистов фолатов и быть источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

Кальция фолинат также часто применяется как биохимический модулятор для повышения цитотоксической активности 5-фторурацила (5-ФУ). 5-ФУ ингибирует тимидилатсинтазу (ТС) - ключевой фермент, который участвует в биосинтезе

пиримидина. А кальция фолинат усиливает угнетение ТС благодаря увеличению внутриклеточного резерва фолатов, что стабилизирует комплекс 5-ФУ-ТС и повышает его активность.

Также введение кальция фолината предотвращает недостатка фолатов и восстанавливает их запас, если это нельзя сделать, применяя фолиевую кислоту перорально. Такая процедура применяется при полном парентеральном питании и тяжелых случаях мальабсорбции. Введение кальция фолината назначается также для лечения мегалобластной анемии, вызванной недостатком фолиевой кислоты, если пероральное применение невозможно.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

При введении водного раствора системная биодоступность кальция фолината сравнима с биодоступностью при внутривенном введении, однако максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) при этом ниже.

### Метаболизм

Кальция фолинат является рацематом. Активным энантиомером является L-форма (L-5-формилтетрагидрофолиева кислота, L-5-формилтетрагидрофолат).

Главным метаболитом фолиевой кислоты является 5-метилтетрагидрофолиева кислота (5-метилтетрагидрофолат), которая производится преимущественно в печени и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

### Распределение

Объем распределения фолиевой кислоты неизвестен.

Максимальная концентрация исходного соединения в плазме крови (D/L-5-формилтетрагидрофолиевой кислоты, фолиевой кислоты) достигается через 10 минут после введения.

После введения дозы 25 мг площадь под фармакокинетической кривой L-5-формилтетрагидрофолату и 5-метилтетрагидрофолата составляет соответственно  $28,4 \pm 3,5$  мг • мин/л и  $129 \pm 112$  мг • мин/л. Неактивный D-изомер присутствует в высокой концентрации, чем L-5-формилтетрагидрофолат.

### Выведение

Период полувыведения активного L-формы составляет 32-35 минут, а неактивной D-формы - 352-485 минут.

Общий конечный период полувыведения активных метаболитов составляет примерно 6 часов (после внутривенного или внутримышечного применения).

### Экскреция

До 80-90% дозы выводится из мочой (в виде 5- и 10-формилтетрагидроfolату и неактивных метаболитов), 5-8% выводится с калом.

### **Показания**

- Как защитное средство для профилактики токсического действия метотрексата при его применении в средних и высоких дозах;
- как антидот при передозировке и интоксикации метотрексатом и другими антагонистами фолиевой кислоты;
- в составе комбинированной цитотоксической терапии с 5-фторурацилом (как биохимический модулятор активности 5-фторурацила);
- для лечения мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты, а также для профилактики и лечения дефицита folатов, если пероральный прием фолиевой кислоты невозможно.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кальцию фолината или в любом другом веществе, которое входит в состав лекарственного средства;
- пернициозная анемия и другие мегалобластные анемии, вызванные дефицитом витамина B12.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Если кальция фолинат вводить в комбинации с антагонистом фолиевой кислоты (например, с котримоксазолом, пириметамином), эффект антагониста фолиевой кислоты может быть уменьшен или полностью нейтрализован.

Совместное применение кальция фолината с противоэпилептическими лекарственными средствами фенобарбиталом, фенитоином, примидоном и сукцинимид приводит к снижению их противоэпилептической активности и может увеличивать частоту приступов (может происходить уменьшение уровня в плазме крови противосудорожных лекарственных средств, индуцируют ферменты, поскольку печеночный метаболизм активизируется вследствие того, что folат представляют собой один из кофакторов).

Кальция фолинат может привести к усилению как терапевтического, так и токсического действия 5-ФУ, в связи с чем при их совместном применении дозу 5-ФУ необходимо уменьшить.

## **Особенности применения**

Кальция фолинат можно вводить только внутривенно или внутримышечно. Запрещается интратекальное применение лекарственного средства.

Лечение кальция фолинатом в сочетании с метотрексатом или 5-ФУ должно осуществляться под контролем опытного врача-онколога.

Кальция фолинат может маскировать симптомы пернициозной анемии и других анемий, обусловленных дефицитом витамина В12.

Многие цитотоксических лекарственных средств, которые являются прямыми или косвенными ингибиторами синтеза ДНК, вызывают макроцитоз (в частности гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Такой макроцитоз не следует лечить фолиновой кислотой. У больных эпилепсией, принимающих фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинамиды, во время терапии кальция фолинатом может повышаться частота эпилептических припадков вследствие снижения концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови. Поэтому в таких случаях нужен пристальный клиническое наблюдение, а также, при необходимости, мониторинг концентрации противоэпилептических лекарственных средств в плазме крови и коррекция их доз в период лечения кальция фолинатом и после его отмены.

Применение кальция фолината в сочетании с метотрексатом.

Рекомендации по предотвращению токсическим эффектам при терапии метотрексатом приведены в инструкции для медицинского применения метотрексата.

Кальция фолинат не защищает от токсических эффектов негематологического характера во время терапии метотрексатом (например, от нефротоксического действия вследствие выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах). У пациентов с задержкой элиминации метотрексата на ранней фазе существует выше вероятность развития оборотной почечной недостаточности и других токсических эффектов, связанных с применением метотрексата. Почечная недостаточность (которая развилась в процессе терапии метотрексатом или имеющаяся до начала лечения) ассоциируется с задержкой экскреции метотрексата, поэтому в таких случаях может быть необходимым применение кальция фолината в повышенных дозах или в течение длительного

времени.

Следует избегать применения чрезмерных доз кальция фолината, поскольку это может привести к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно в случае опухолей центральной нервной системы, в которых наблюдается кумуляции кальция фолината после нескольких курсов лечения.

При развитии резистентности к метотрексату вследствие ухудшения мембранного транспорта также развивается резистентность к кальцию фолината, поскольку оба вещества переносятся одной и той же системой.

В случае передозировки антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата) необходимо как можно быстрее начинать введение кальция фолината. С увеличением интервала времени между введением метотрексата и кальция фолината эффективность последнего в качестве антидота снижается.

При обнаружении отклонений лабораторных показателей или клинических симптомов токсического действия необходимо всегда проверять, не принимает пациент другие лекарственные средства, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, влияют на элиминацию метотрексата или его связывания с белками плазмы крови).

#### Применение кальция фолината в сочетании с 5-ФУ

Кальция фолинат может усиливать токсическое действие 5-ФУ, особенно у пожилых и ослабленных больных. Частыми проявлениями токсического действия является лейкопения, воспаление слизистых оболочек, стоматит, диарея. Эти побочные эффекты могут быть дозолимитивными. Если необходимо снизить дозы через токсические эффекты при комбинированном применении 5-ФУ и кальция фолината, дозы 5-ФУ надо снижать больше, чем при монотерапии 5-ФУ. Лечение 5-ФУ в сочетании с кальцием фолинатом не следует проводить до полного исчезновения симптомов желудочно-кишечной токсичности независимо от их тяжести. Поскольку диарея может быть признаком желудочно-кишечного токсичности (которая может привести к быстрому клиническому ухудшению состояния пациента до летального исхода), пациенты с диареей должны находиться под пристальным наблюдением до полного исчезновения соответствующих симптомов. Особая осторожность необходима при лечении ослабленных больных и лиц пожилого возраста.

Рекомендуется назначать низкие начальные дозы 5-ФУ пациентам пожилого возраста и тем, кто ранее получал лучевую терапию.

Не следует смешивать кальций фолинат с 5-фторурацилом в одной внутривенной инъекции или инфузии.

При комбинированной терапии 5-ФУ и кальция фолинатом следует контролировать уровень кальция и, если необходимо, назначать препараты кальция.

Растворы для инфузий, приготовленные путем разведения лекарственного средства 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы, физически и химически стабильными в течение не менее 24 часов при хранении при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после приготовления. Если раствор не использовали немедленно, по продолжительности и условиям его хранения должен следить медицинский персонал. Обычно время хранения не должна превышать 24 ч при температуре 2-8 °С, если только раствор не готовили в контролируемых и аттестованных асептических условиях.

### Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль/дозу (8,25 мг/мл) натрия, то есть почти свободный от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Нет сведений о способности кальция фолината влиять на управление автотранспортом или работе с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Нет свидетельств того, что кальция фолинат оказывает вредное воздействие при применении в период беременности, однако соответствующие тщательно контролируемые исследования применения в период беременности и кормления грудью не проводились.

Если метотрексат или другие антагонисты фолиевой кислоты назначают в период беременности и кормления грудью (что возможно только по строгим показаниям, если ожидаемая польза от терапии для матери явно превышает потенциальный риск для плода), нет ограничений для применения кальция фолината для профилактики побочных эффектов или нейтрализации токсического действия метотрексата.

Применение 5-ФУ в период беременности и кормления грудью противопоказано. Это также касается и комбинированной терапии 5-ФУ в сочетании с кальция

фолинатом. Подробная информация по этому поводу приведена в инструкциях по медицинскому применению метотрексата, других антагонистов фолиевой кислоты и 5-ФУ.

#### Период кормления грудью.

Неизвестно, выводится кальция фолинат в грудное молоко. При необходимости кальция фолинат можно применять в период кормления грудью в соответствии с терапевтических показаний. В случае необходимости лечение следует прекратить кормление грудью.

#### **Способ применения и дозы**

Кальция фолинат-Виста предназначен только для внутривенного или внутримышечного применения.

#### Запрещается интратекальное применение лекарственного средства.

Скорость введения не должен превышать 160 мг/мин, учитывая содержание кальция в растворе.

Растворы для инфузий готовят путем разведения лекарственного средства 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы.

#### Кальциумфолинатная защита при терапии метотрексатом

Поскольку дозы и схемы применения кальция фолината зависят от доз и схем терапии средними и высокими дозами метотрексата, по соответствующей информацией относительно дозирования целесообразно обращаться в протокол лечения метотрексатом.

Кальция фолинат следует вводить парентерально пациентам с синдромом мальабсорбции или другими желудочно-кишечными заболеваниями, когда не гарантирована кишечная абсорбция лекарственного средства. Дозы более 25-50 мг необходимо вводить только парентерально, учитывая эффект насыщения при абсорбции кальция фолината в желудочно-кишечном тракте.

Кальциумфолинатную защиту необходимо в случае применения метотрексата в дозах 500 мг/м<sup>2</sup> и целесообразным при дозах метотрексата 100-500 мг/м<sup>2</sup>. Ниже приведены рекомендации по применению кальция фолината взрослым пациентам пожилого возраста и детям.

Дозы и длительность терапии кальция фолинатом определяют с учетом норм и схемы лечения метотрексатом, наличии симптомов токсического действия, а также индивидуальных показателей экскреции метотрексата. Кальция фолинат

следует вводить в дозе 15 мг (6-12 мг/м<sup>2</sup>) через 12-24 часа (не позднее чем через 24 часа) после начала инфузии метотрексата. Затем такие же дозы кальция фолината вводят каждые 6 часов в течение 72 часов. После нескольких парентеральных введений можно перейти к пероральному приему лекарственного средства в виде капсул.

Через 48 часов после начала инфузии метотрексата измеряют остаточную концентрацию метотрексата в крови. Если она меньше 0,5 мкмоль/л, терапию кальция фолином можно прекратить. Если же концентрация метотрексата превышает 0,5 мкмоль/л, защитную терапию необходимо продолжить и интенсифицировать. Кальция фолинат вводят в указанных ниже дозах каждые 6 часов еще в течение 48 часов или до достижения концентрации метотрексата <0,05 мкмоль/л

- При концентрации метотрексата  $\geq 0,5$  мкмоль/л - в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>;
- При концентрации метотрексата  $\geq 1,0$  мкмоль/л - в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>;
- При концентрации метотрексата  $\geq 2,0$  мкмоль/л - в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>.

В дополнение к терапии кальция фолином необходимо принимать меры для ускорения экскреции метотрексата (поддержание высокого диуреза, заложенные мочи), а также ежедневно определять уровень креатинина в сыворотке крови для контроля функции почек.

### Комбинированная терапия в сочетании с 5-ФУ

Применяют различные схемы терапии 5-ФУ в сочетании с кальцием фолином, однако преимущество какой-то из них до сих пор не доказано. Ниже описаны некоторые схемы лечения взрослых и пациентов пожилого возраста с распространенным или метастатическим колоректальным раком. Данные о применении этих комбинаций для лечения детей отсутствуют.

*Схема с повторением курсов каждые две недели:* в первый и второй дни курса вводят кальций фолинат в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> путем двухчасовой инфузии, а затем - 5-фторурацил в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> путем болюсной инъекции и 5-фторурацил в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> путем 22-часовой инфузии в течение следующих 2 дней, каждые две недели в день 1-й и 2-й. *Схема с повторением курсов еженедельно:* кальций фолинат вводят в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> путем болюсной инъекции или в дозе 200-500 мг/м<sup>2</sup> путем двухчасовой инфузии; 5-фторурацил в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> вводят путем болюсной инъекции в середине или в конце инфузии кальция фолината.

*Схема с повторением курсов ежемесячно:* в первые 5 дней курса ежедневно вводят кальций фолинат в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> путем болюсной инъекции или в дозе 200-500 мг/м<sup>2</sup> путем двухчасовой инфузии, а затем сразу же вводят 5-

фторурацил в дозе 425 мг/м<sup>2</sup> или 370 мг/м<sup>2</sup> путем болюсной инъекции.

Во время комбинированной терапии 5-фторурацилом и кальция фолинатом может возникать необходимость в коррекции доз 5-фторурацила и интервалов между его приемами в зависимости от состояния пациента, клинической реакции на терапию и дозолимитивных токсических эффектов.

Соответствующие рекомендации приведены в инструкции по медицинскому применению 5-фторурацила. Снижение доз кальция фолината не нужно.

Необходимое количество курсов терапии определяет врач.

Применение кальция фолината в качестве антидота антагонистов фолиевой кислоты триметрексата, триметоприма и пириметамину.

*Профилактика токсических эффектов триметрексата:* кальция фолинат вводят ежедневно во время лечения Триметрексат и еще в течение 72 часов после введения последней дозы триметрексата. Кальция фолинат можно вводить в течение 5-10 минут в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов (суточная доза составляет 80 мг/м<sup>2</sup>) или принимать внутрь по 20 мг/м<sup>2</sup> 4 раза в сутки через равные промежутки времени. Суточную дозу кальция фолината корректировать в зависимости от симптомов гематологической токсичности триметрексата.

*Лечение передозировки триметрексата:* в случае передозировки (которое возможно при дозах триметрексата более 90 мг/м<sup>2</sup> без сопутствующего применения кальция фолината) терапию Триметрексат следует прекратить и вводить кальция фолинат в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов в течение трех суток.

*Профилактика токсических эффектов триметоприма:* после прекращения терапии триметопримом вводят кальция фолинат в дозе 3-10 мг/сут до нормализации гематологических показателей.

*Профилактика токсических эффектов пириметамин:* при терапии высокими дозами пириметамину или длительном лечении низкими дозами назначают сопутствующую терапию кальция фолинатом в дозах от 5 до 50 мг/сут, в зависимости от количества форменных элементов в периферической крови.

Инъекционную форму кальция фолината применяют для лечения мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты, а также для профилактики и лечения дефицита фолатов, когда пероральный прием фолиевой кислоты невозможен или неэффективен (например, при парентеральном питании или при наличии тяжелого синдрома мальабсорбции).

**Дети**

Кальция фолинат показан для применения детям как защитное средство для профилактики токсического действия метотрексата, а также как антидот при передозировке и интоксикации метотрексатом и другими антагонистами фолиевой кислоты.

## **Передозировка**

*Симптомы.* При применении кальция фолината в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, негативных последствий у пациентов не отмечалось. Однако кальция фолинат в чрезмерных дозах может нейтрализовать химиотерапевтические действие антагонистов фолиевой кислоты.

*Лечение.* При передозировке 5-фторурацила в сочетании с кальция фолинатом необходимо принимать меры, рекомендуемые при передозировке 5-фторурацила.

## **Побочные реакции**

Нежелательные побочные реакции приведены по системам органов и частоте: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100, < 1/10$ ); редкие ( $\geq 1 / 1000, < 1/100$ ); единичные ( $\geq 1 / 10000, < 1/1000$ ); редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить на основе доступных данных).

### При применении по всем показаниям

*Со стороны иммунной системы:* редко - аллергические реакции, в частности анафилактикоидные / анафилактические реакции и крапивница.

*Психические нарушения:* единичные - бессонница, возбужденное состояние и депрессия при применении высоких доз препарата.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* единичные - желудочно-кишечные расстройства после применения высоких доз препарата.

*Со стороны нервной системы:* единичные - увеличение частоты эпилептических припадков.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. У пациентов, получавших фолиновую кислоту в сочетании с другими лекарственными средствами, о которых известно, что они вызывают вышеприведенные синдромы, были летальные случаи. Нельзя исключить, что фолиновая кислота вызвала возникновение вышеуказанных синдромов.

*Общие нарушения и состояние места введения:* нечасто - лихорадка.

## При комбинированной терапии с 5-фторурацилом

В общем профиль безопасности зависит от схемы лечения 5-фторурацилом, поскольку при комбинированном применении усиливается токсичность 5-фторурацила.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - недостаточность костного мозга, включая летальные исходы.

*Со стороны обмена веществ и питания:* частота неизвестна - гипераммониемия.

*Общие нарушения и состояние места введения:* очень часто - воспаление слизистых оболочек, включая стоматит и хейлит. Были летальные случаи в результате воспаления слизистых оболочек.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

## Схема лечения с повторением терапевтических курсов ежемесячно

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - рвота и тошнота.

*Общие нарушения и состояние места введения:* очень часто - воспаление слизистых оболочек (тяжелые).

Кальция фолинат не усиливает другие токсические эффекты 5-фторурацила (например, нейротоксичность).

## Схема лечения с повторением терапевтических курсов еженедельно.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тяжелая диарея и обезвоживание, требующие госпитализации пациента, в редких случаях даже с летальным исходом.

## Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза / риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакции через национальную систему сообщений.

## **Срок годности**

30 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике). Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 50 мл раствора в стеклянных флаконах янтарного цвета. Флаконы закупоренные резиновыми пробками, которые обжаты алюминиевыми колпачками с полипропиленовыми дисками. По 1 флакону в коробках из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Пфаффенридер Штрассе 5, Вольфратсхаузен, Бавария, 82515, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).