

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
КАЛЬЦІУМФОЛІНАТ "ЕБЕВЕ"
(CALCIUMFOLINAT "EBEWE")

Склад:

діюча речовина: calcium folinate;

1 мл розчину містить 12,71 мг кальцію фолінату · 5H₂O (що еквівалентно вмісту кислоти фолінової 10 мг);

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТС V03A F03.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату при його застосуванні у середніх і високих дозах;

як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти;

у складі комбінованої цитотоксичної терапії з 5-фторурацилом (як біохімічний модулятор активності 5-фторурацилу);

для лікування мегалобластної анемії, обумовленої дефіцитом фолієвої кислоти, а також профілактики і лікування дефіциту фолатів при неможливості перорального прийому фолієвої кислоти.

Противоказання.

Підвищена чутливість до кальцію фолінату або до інших компонентів препарату.

Перніціозна анемія або інші види анемії, обумовлені дефіцитом вітаміну В₁₂.

Спосіб застосування та дози.

Кальціумфолінат "Ебеве" можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Не допускається інтратекальне застосування препарату!

Усі зазначені далі дози наведені у розрахунку на фолінову кислоту.

Швидкість внутрішньовенного введення не має перевищувати 160 мг/хв, зважаючи на вміст кальцію у препараті.

Розчини для інфузій готують шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Кальціумфолінатний захист при терапії метотрексатом

Оскільки дози і схеми застосування кальцію фолінату залежать від доз і схем терапії середніми та високими дозами метотрексату, за відповідною інформацією доцільно звертатися до протоколу лікування метотрексатом.

Кальцію фолінат слід вводити парентерально пацієнтам із синдромом мальабсорбції або іншими шлунково-кишковими захворюваннями, коли не гарантована кишкова абсорбція препарату. Дози понад 25-50 мг необхідно вводити лише парентерально, враховуючи ефект насичення при абсорбції кальцію фолінату у шлунково-кишковому тракті.

Кальціумфолінатний захист є необхідним у разі застосування метотрексату в дозах понад 500 мг/м²

поверхні тіла і доцільним - при дозах метотрексату $100-500 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла.

Нижче наведені орієнтовні рекомендації щодо застосування кальцію фолінату у дорослих, пацієнтів літнього віку та дітей.

Дози і тривалість терапії кальцію фолінатом визначаються в першу чергу з урахуванням доз і схеми лікування метотрексатом, наявності симптомів токсичної дії, а також індивідуальних показників екскреції метотрексату. Зазвичай кальцію фолінат вводять у дозі 15 мг ($6-12 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла) через $12-24$ години (не пізніше, ніж через 24 години) після початку інфузії метотрексату. Потім такі ж дози кальцію фолінату вводять кожні 6 годин протягом 72 годин. Після кількох парентеральних введень можна перейти до перорального прийому препарату у вигляді капсул.

Через 48 годин після початку інфузії метотрексату вимірюють залишкову концентрацію метотрексату в крові. Якщо вона менша за $0,5 \text{ мкмоль/л}$, терапію кальцію фолінатом можна припинити. Якщо ж концентрація метотрексату перевищує $0,5 \text{ мкмоль/л}$, захисну терапію необхідно продовжити та інтенсифікувати. Кальцію фолінат вводять у зазначених нижче дозах кожні 6 годин ще протягом 48 годин або до досягнення концентрації метотрексату $< 0,05 \text{ мкмоль/л}$:

- при концентрації метотрексату $\geq 0,5 \text{ мкмоль/л}$ – у дозі 15 мг/м^2 поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 1,0 \text{ мкмоль/л}$ – у дозі 100 мг/м^2 поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 2,0 \text{ мкмоль/л}$ – у дозі 200 мг/м^2 поверхні тіла.

На додаток до терапії кальцію фолінатом необхідно вживати заходи для прискорення екскреції метотрексату (підтримання високого діурезу, залуження сечі), а також щодня визначати рівень креатиніну у сироватці крові для контролю функції нирок.

Комбінована терапія у поєднанні з 5-фторурацилом

Застосовують різні схеми терапії 5 фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом, проте перевага якоїсь із них дотепер не доведена. Нижче описані деякі схеми лікування дорослих і літніх пацієнтів з поширеним або метастатичним колоректальним раком. Дані про застосування цих комбінацій для лікування дітей відсутні.

Схема з повторенням курсів кожні два тижні: у перший і другий дні курсу вводять кальцію фолінат у дозі 200 мг/м^2 поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім - 5 фторурацил у дозі 400 мг/м^2 поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і 5 фторурацил у дозі 600 мг/м^2 поверхні тіла шляхом 22-годинної внутрішньовенної інфузії.

Схема з повторенням курсів щотижня: кальцію фолінат вводять у дозі 20 мг/м^2 поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі $200-500 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії; 5 фторурацил у дозі 500 мг/м^2 поверхні тіла вводять шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції в середині або у кінці інфузії кальцію фолінату.

Схема з повторенням курсів щомісяця: у перші 5 днів курсу щодня вводять кальцію фолінат у дозі 20 мг/м^2 поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі $200-500 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім одразу ж вводять 5 фторурацил у дозі 425 або 370 мг/м^2 поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

При комбінованій терапії 5 фторурацилом і кальцію фолінатом може виникати необхідність у корекції доз 5 фторурацилу та інтервалів між його введеннями, залежно від стану пацієнта, клінічної реакції на терапію і дозолімітуючих токсичних ефектів. Відповідні рекомендації наведені в інструкції для медичного застосування 5 фторурацилу. Зниження доз кальцію фолінату не потрібне.

Необхідну кількість курсів терапії визначає лікар.

Застосування кальцію фолінату як антидоту антагоністів фолієвої кислоти триметрексату, триметоприму і піриметаміну

Профілактика токсичних ефектів триметрексату: кальцію фолінат вводять щодня під час лікування триметрексатом і ще протягом 72 годин після введення останньої дози триметрексату. Кальцію фолінат можна вводити внутрішньовенно протягом $5-10$ хвилин у дозі 20 мг/м^2 поверхні тіла кожні 6 годин (добова доза 80 мг/м^2 поверхні тіла) або приймати перорально по 20 мг/м^2 поверхні 4 рази на

добу через рівні проміжки часу. Добову дозу кальцію фолінату коригують залежно від симптомів гематологічної токсичності триметрексату.

Лікування передозування триметрексату: у разі передозування (яке можливе при дозах триметрексату понад 90 мг/м² поверхні тіла без супутнього застосування кальцію фолінату) терапію триметрексатом припиняють і вводять внутрішньовенно кальцію фолінат у дозі 40 мг/м² поверхні тіла кожні 6 годин протягом трьох діб.

Профілактика токсичних ефектів триметоприму: після припинення терапії триметопримом вводять кальцію фолінат у дозі 3-10 мг/добу до нормалізації гематологічних показників.

Профілактика токсичних ефектів піриметаміну: при терапії високими дозами піриметаміну або тривалому лікуванні низькими дозами призначають супутню терапію кальцію фолінатом у дозах від 5 до 50 мг/добу, залежно від кількості формених елементів у периферичній крові.

Ін'єкційну форму кальцію фолінату застосовують для лікування мегалобластної анемії, обумовленої дефіцитом фолієвої кислоти, а також для профілактики і лікування дефіциту фолатів, коли неможливий або неефективний пероральний прийом фолієвої кислоти (наприклад, при парентеральному харчуванні або при наявності тяжкого синдрому мальабсорбції).

Побічні реакції.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100 - < 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$).

Побічні ефекти при застосуванні за усіма показаннями

З боку нервової системи

Рідко поширені: збільшення частоти епілептичних нападів.

З боку травного тракту

Рідко поширені: шлунково-кишкові розлади при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Непоширені: пропасниця.

З боку імунної системи

Поодинокі: алергічні реакції, зокрема кропив'янка, анафілактоїдні реакції.

З боку психічної сфери

Поодинокі: безсоння, ажитація і депресія при застосуванні кальцію фолінату у високих дозах.

Побічні ефекти при комбінованій терапії з 5-фторурацилом

Загалом профіль безпеки залежить від схеми лікування 5-фторурацилом, оскільки при такому комбінованому застосуванні посилюється токсичність 5-фторурацилу.

Побічні ефекти при схемі лікування з щомісячним введенням препаратів

З боку травного тракту

Дуже часті: нудота і блювання.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Дуже часті: запалення слизових оболонок (тяжкі).

Кальцію фолінат не посилює інші токсичні ефекти 5-фторурацилу (зокрема нейротоксичність).

Побічні ефекти при схемі лікування з щотижневим введенням препаратів

З боку травного тракту

Дуже часті: тяжка діарея і дегідратація, що вимагають госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

Передозування.

При застосуванні кальцію фолінату у дозах, значно вищих за рекомендовані, будь-яких негативних наслідків не відзначалось. Проте кальцію фолінат у надмірних дозах може нейтралізувати хіміотерапевтичну дію антагоністів фолієвої кислоти.

При передозуванні 5-фторурацилу у поєднанні з кальцію фолінатом необхідно вживати заходи, рекомендовані при передозуванні 5-фторурацилу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає свідчень того, що кальцію фолінат може чинити шкідливий вплив у разі застосування в період вагітності, однак адекватні дані щодо застосування кальцію фолінату для лікування вагітних жінок відсутні.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначаються у період вагітності або годування груддю (що можливо лише за суворими показаннями, коли очікувана користь від терапії для матері явно переважає потенційний ризик для плода), немає обмежень на застосування кальцію фолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрексату.

Застосування 5-фторурацилу в період вагітності та годування груддю протипоказане. Це ж стосується і комбінованої терапії 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом.

Детальніша інформація з цього приводу наведена у інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолієвої кислоти і 5-фторурацилу.

Невідомо, чи екскретується кальцію фолінат у грудне молоко. При необхідності кальцію фолінат може застосовуватися у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань.

Діти.

Кальцію фолінат застосовують дітям як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату, а також як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексатом та іншими антагоністами фолієвої кислоти.

Особливі заходи безпеки.

Кальціумфолінат "Ебеве" можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Забороняється інтратекальне застосування препарату!

Допускається лише одноразовий відбір препарату з флакона або ампули.

Перед використанням необхідно візуально перевіряти зовнішній вигляд препарату. Він має бути прозорим, безбарвним або світло-жовтим. Якщо розчин каламутний або у ньому є видимі механічні включення, використовувати такий препарат не можна.

Особливості застосування.

Лікування кальцію фолінатом у поєднанні з метотрексатом або 5-фторурацилом має здійснюватися під контролем досвідченого лікаря-онколога.

Кальцію фолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемії, обумовлених дефіцитом вітаміну В₁₂.

Багато цитотоксичних препаратів, які є прямими або непрямими інгібіторами синтезу ДНК, спричиняють макроцитоз (зокрема гідроксикарбамід, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін). Такий макроцитоз не слід лікувати фолієвою кислотою.

У хворих на епілепсію, які приймають фенобарбітал, фенітоїн, примідон і сукцинамід, при терапії кальцію фолінатом може підвищуватися частота епілептичних нападів внаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. Тому в таких випадках необхідний пильний клінічний нагляд, а також, при необхідності, моніторинг концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові та корекція їх доз у період лікування кальцію фолінатом і після його відміни.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з 5-фторурацилом

Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-фторурацилу, особливо на літніх та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит, діарея. Ці побічні ефекти можуть бути дозозлімітуючими. При необхідності зниження доз унаслідок токсичних ефектів при комбінованому застосуванні 5 фторурацилу і кальцію фолінату дози 5-фторурацилу треба знижувати більше, ніж при монотерапії 5 фторурацилом.

Лікування 5-фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом не слід розпочинати або продовжувати до повного зникнення симптомів шлунково-кишкової токсичності, незалежно від їх тяжкості. Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності (яка може призвести до швидкого клінічного погіршення стану пацієнта аж до летального наслідку), пацієнти з діареєю мають перебувати під пильним наглядом до повного зникнення відповідних симптомів. Особлива обережність необхідна при лікуванні ослаблених хворих і пацієнтів літнього віку.

Рекомендується призначати нижчі початкові дози 5-фторурацилу літнім пацієнтам і тим, які раніше одержували променеви терапію.

При комбінованій терапії 5 фторурацилом і кальцію фолінатом слід контролювати рівні кальцію і, при необхідності, призначати препарати кальцію.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з метотрексатом

Рекомендації по запобіганню токсичним ефектам при терапії метотрексатом наведені в інструкції для медичного застосування метотрексату.

Кальцію фолінат не захищає від токсичних ефектів негематологічного характеру під час терапії метотрексатом (наприклад, від нефротоксичної дії унаслідок випадіння осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі вища ймовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Ниркова недостатність (яка розвинулася в процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування) потенційно асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому в таких випадках може бути необхідним застосування кальцію фолінату в підвищених дозах або триваліший час.

Слід уникати застосування надмірних доз кальцію фолінату, оскільки це може спричинити зниження протипухлинної активності метотрексату, особливо у випадку пухлин центральної нервової системи, в яких спостерігається кумуляція кальцію фолінату після кількох курсів лікування.

При розвитку резистентності до метотрексату унаслідок погіршення мембранного транспорту також розвивається резистентність до кальцію фолінату, оскільки обидві речовини переносяться однією і тією ж транспортною системою.

При передозуванні антагоністів фолієвої кислоти (наприклад, метотрексату) необхідно якнайшвидше розпочинати введення кальцію фолінату. Зі збільшенням інтервалу часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату ефективність останнього як антидоту знижується.

При виявленні відхилень лабораторних показників або клінічних симптомів токсичної дії необхідно завжди перевіряти, чи не приймає пацієнт інші лікарські препарати, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад, впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не впливає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Кальцію фолінат може знижувати ефективність або повністю нейтралізувати дію антагоністів фолієвої кислоти (наприклад, ко-тримоксазолу, піриметаміну).

Кальцію фолінат може знижувати ефективність протиепілептичних препаратів (фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, сукцинамідів), унаслідок чого може збільшуватися частота епілептичних нападів (оскільки фолати є одним з кофакторів, що інтенсифікують печінковий метаболізм, рівні ферментних індукторів антиконвульсантів у плазмі крові можуть знижуватися).

При комбінованому застосуванні кальцію фолінату і 5-фторурацилу посилюється як терапевтична, так і токсична дія 5-фторурацилу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кальцію фолінат є кальцієвою сіллю 5-формілтетрагідрофолієвої кислоти. Він є активним метаболітом фолієвої кислоти і важливим коферментом, необхідним для синтезу нуклеїнових кислот.

Кальцію фолінат часто застосовується для профілактики токсичних ефектів або нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти (зокрема метотрексату). Кальцію фолінат і антагоністи фолатів конкурують за один мембранний транспортер, завдяки чому стимулюється відтік антагоністів фолатів. Кальцію фолінат також захищає клітини від дії антагоністів фолієвої кислоти завдяки поповненню зниженого резерву фолатів в організмі. Він є джерелом відновленого тетрагідрофолату, завдяки чому може обходити блокаду антагоністів фолатів і служити джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти.

Кальцію фолінат також часто застосовується як біохімічний модулятор для підвищення цитотоксичної активності 5-фторурацилу. 5-фторурацил інгібує тимідилатсинтазу (ключовий фермент, який бере участь у біосинтезі піримідину), а кальцію фолінат посилює інгібування тимідилатсинтази завдяки збільшенню внутрішньоклітинного запасу фолатів, унаслідок чого стабілізується комплекс 5-фторурацил-тимідилатсинтаза і підвищується цитотоксична активність.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При внутрішньом'язовому введенні водного розчину системна біодоступність кальцію фолінату порівнянна з біодоступністю при внутрішньовенному введенні, проте максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) при цьому нижча.

Метаболізм

Кальцію фолінат є рацематом. Активним енантіомером є L-форма (L-формілтетрагідрофолат, L-5-формілтетрагідрофолат). Головним метаболітом фолінової кислоти є 5 метилтетрагідрофолієва кислота, трансформація відбувається переважно у печінці і слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Розподіл

Об'єм розподілу кальцію фолінату невідомий. Максимальна концентрація вихідної сполуки (фолінової кислоти, D/L-формілтетрагідрофолієвої кислоти) в плазмі крові досягається через 10 хвилин після внутрішньовенного введення.

Після введення дози 25 мг площа під фармакокінетичною кривою для L-5-формілтетрагідрофолату і 5-метилтетрагідрофолату становить, відповідно, $28,4 \pm 3,5$ мг·хв/л і 129 ± 11 мг·хв/л. Неактивний D-ізомер присутній у вищій концентрації, ніж L-5-формілтетрагідрофолат.

Елімінація

Період напіввиведення становить 32-35 хвилин для активної L-форми і 352-485 хвилин для неактивної D-форми.

Період напіввиведення активних метаболітів становить близько 6 годин (при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні).

Екскреція

80-90 % дози екскретується з сечею (у вигляді 10-формілтетрагідрофолату та інших неактивних метаболітів), 5-8 % дози екскретується з калом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

Несумісність.

Була виявлена несумісність (випадіння осаду) при змішуванні розчинів кальцію фолінату з розчинами дроперидолу, фоскарнету і метотрексату.

Кальціумфолінат "Ебеве" не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності.

Лікарський препарат в оригінальній упаковці – 2 роки.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними щонайменше протягом 24 годин у разі зберігання при температурі не вище 25 ° С.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю і умовами його зберігання має слідкувати медичний персонал. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2-8° С, якщо тільки розчин не готували у контрольованих і атестованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі 2-8° С.

Упаковка.

По 3 мл (30 мг), 5 мл (50 мг) або 10 мл (100 мг) в ампулі з коричневого скла; по 5 ампул у картонній коробці.

По 10 мл (100 мг) або 20 мл (200 мг) у флаконі з коричневого скла, закупореному пробкою з хлорбутилового каучуку з фторполімерним покриттям і алюмінієвим ковпачком; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG.

Місцезнаходження.

Мондзесштрассе, 11

А-4866 Унтерах, Австрія.

Mondseestrasse, 11

А-4866 Unterach, Austria.