

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Натриофолин медак

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Натриофолин медак

Международное непатентованное или группировочное название: фолиниевая кислота (folinic acid)

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл раствора содержит

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

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций

Флакон заполнен азотом (для создания инертной атмосферы).

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: Витамин. Антидот антагонистов фолиевой кислоты и модификатор биологического действия фторурацила.

Код АТХ: V03AF06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фолиниевая кислота является формилловым дериватом тетрагидрофолиевой кислоты и представляет собой активную форму фолиевой кислоты. Фолиниевая кислота участвует в целом ряде метаболических процессов, в том числе синтезе пуринов, синтезе пиримидиновых нуклеотидов и метаболизме аминокислот. Фолиниевая кислота используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как антагонисты 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-флюородеоксиуридинмонофосфата 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-метилтетрагидрофолиевая кислота. 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 дегидрофолатредуктазы и происходит наиболее быстро и полно при приеме внутрь, чем при парентеральном введении.

Неактивный изомер, D-5-формилтетрагидрофолиевая кислота, выделяется почками в неизменном виде. Активный изомер - L-5-формилтетрагидрофолиевая кислота - частично экскретируется 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.
- Пернициозная анемия или другие виды анемии, обусловленные дефицитом цианокобаламина (витамина В₁₂).
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью - алкоголизм, эпилепсия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), детский возраст (до 2 лет - безопасность и эффективность для детей не установлена).

Способ применения и дозы

Внутривенно струйно или в виде инфузии.

Не вводить интратекально.

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

Назначение антидотов антагонистов фолиевой кислоты рекомендуется после применения метотрексата в дозе ≥ 100 мг/м² 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/м² до 12-15 г/м²)** 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 в этих случаях 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 ($\text{мг}/\text{м}^2$ поверхности тела) Расчет дозы фолиниевой кислоты и интервалов введения препарата (в часах)	Продолжительность лечения
От $1,0 \times 10^{-8}$ моль/л до $1,5 \times 10^{-6}$ моль/л	от 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ каждые 6 часов	48 часов
От $1,5 \times 10^{-6}$ моль/л до $5,0 \times 10^{-6}$ моль/л	30 $\text{мг}/\text{м}^2$ каждые 6 часов	До уровня МТХ в сыворотке $< 5 \times 10^{-8}$ моль/л
$>5,0 \times 10^{-6}$ моль/л	от 60 до 100 $\text{мг}/\text{м}^2$ каждые 6 часов	До уровня МТХ в сыворотке $< 5 \times 10^{-8}$ моль/л

Для профилактики развития ХПН проводят гидратацию (3 л/сутки) и вводят натрия гидрокарбонат для поддержания рН 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 вводится:

- в дозе 500 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно капельно в течение 1-2 часов в сочетании с внутривенным струйным введением фторурацила в дозе 600 $\text{мг}/\text{м}^2$ через 1 час после начала инфузии Натриофолина медак или последующей внутривенной 24 часовой инфузией фторурацида в дозе 2600 $\text{мг}/\text{м}^2$, 1 раз в неделю в течение 6 недель с интервалом между повторными курсами 2 недели.
- в дозе 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно медленно (не менее 3 минут) или внутривенно капельно с последующим внутривенным введением фторурацила в дозе 370 $\text{мг}/\text{м}^2$ ежедневно в течение 5 дней с интервалом 4-5 недель между повторными курсами.
- в дозе 20 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно с последующим внутривенным введением фторурацила в дозе 425 $\text{мг}/\text{м}^2$ 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 при соблюдении правил асептики. Препарат можно разводить 0.9% раствором хлорида натрия.

Можно применять только чистый раствор, без видимых посторонних частиц и примесей. Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

Побочное действие

Побочные реакции со стороны динатрия фолината редки. При парентеральном введении имелись случаи гипертермии. Наблюдались отдельные случаи аллергических реакций, включая анафилактические реакции и сыпь. При применении высоких доз возможны диспепсические расстройства.

Передозировка

Динатрия фолинат не токсичен. Даже при применении очень высоких доз признаков передозировки не наблюдается.

Взаимодействие с другими препаратами и иные формы взаимодействия

Динатрия фолинат при одновременном применении снижает эффективность антагонистов фолиевой кислоты.

Уменьшает противосудорожную активность фенобарбитала, фенитоина и примидона.

Может привести к усилению как терапевтического, так и токсического действия фторурацила, в связи с чем при совместном применении дозы фторурацила должны быть снижены.

Натриофолин медак совместим с фторурацилом. С другими препаратами смешивать Натриофолин медак нельзя.

Особые указания

Динатрия фолинат необходимо применять только под контролем врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

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

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

В режиме комбинированного назначения с фторурацилом профиль токсичности фторурацила может быть усилен или изменен динатрия фолинатом. Наиболее распространенными проявлениями в этом случае являются лейкопения, мукозиты, стоматиты и/или диарея, что может оказаться причиной ограничения дозы. При проведении терапии динатрия фолинатом и фторурацилом доза фторурацила в случае наступления токсических эффектов должна быть снижена больше, чем в случае применения фторурацила в режиме монотерапии.

При лечении случайной передозировки антагонистами фолиевой кислоты динатрия фолинат следует назначать как можно быстрее. При увеличении временного интервала между назначением антифолата (метотрексат) и началом поддержки динатрия фолинатом эффективность противодействия токсическим проявлениям падает. Для установления оптимальной дозы и продолжительности терапии динатрия фолинатом необходимо проводить мониторинг концентрации метотрексата в сыворотке крови. 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 более высоких дозах или пролонгированно.

Динатрия фолинат не воздействует на негематологическую токсичность метотрексата, такую, как нефротоксичность, вызванную преципитацией препарата и/или его метаболитов в почках.

У пациентов с эпилепсией, получающих фенобарбитал, фенитоин, примидон, существует риск увеличения частоты приступов из-за понижения концентрации антиэпилептических препаратов в крови. В течение терапии динатрия фолинатом и после его отмены рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение, контроль концентрации антиэпилептических препаратов в плазме, а при необходимости – скорректировать их дозы.

Применение динатрия фолината при пернициозной и других мегалобластных анемиях, обусловленных дефицитом цианокобаламина (витамина В₁₂), может привести к гематологической ремиссии с одновременным прогрессированием неврологических расстройств.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл.

По 100 мг/2 мл, или 200 мг/4 мл, или 300 мг/6 мл, или 350 мг/7 мл, или 400 мг/8 мл, или 500 мг/10 мл, или 900 мг/18 мл во флаконах бесцветного стекла, заполненных азотом, укупоренных пробкой из бромобутиловой резины, с алюминиевой обкаткой 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 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

медак ГмбХ,

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия/

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Тел.(факс) (495)-971-3291