

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2023 ж. «19» \_\_\_\_\_ 06 \_\_\_\_\_  
№N064396, N064397 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Натриофолин медак, 100 мг, 400 мг, вена ішіне енгізуге арналған 50 мг/мл ерітінді

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Динатрий фолинаты

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

1 мл ерітіндінің құрамында

*белсенді зат* – 54.65 мг динатрий фолинаты, бұл 50 мг фолиний қышқылына (сусыз) және 0.04 мл натрий гидроксидінің 20% (5 М) ерітіндісіне (тұз түзілу үшін) сәйкес келеді

*дәрілік препараттың құрамында бар екені ескерілуі қажет қосымша зат:* натрий гидроксиді

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Вена ішіне енгізуге арналған ерітінді

Мөлдір сәл сарыдан сары түске дейінгі іс жүзінде бөлшектерсіз ерітінді.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

Динатрий фолинаты келесі көрсетілімдерде қолдануға арналған:

- ересектер мен балаларда цитоуытты ем жүргізу және артық дозалану кезінде метотрексат сияқты фолий қышқылының антагонистеріне уыттылықты азайту және қарсы тұру
- цитоуытты ем кезінде 5-фторурацилмен біріктірілімде

Ескерту:

Қандағы метотрексаттың ұзақ сақталатын жоғары деңгейін организмде сұйықтықтың патологиялық жинақталуына ұшыраған пациенттерде, мысалы, плевралық эффузиясы, асциті бар, бүйрек функциясы бұзылған және организмге сұйықтық жеткіліксіз түсетін пациенттерде метотрексаттың төмен дозаларымен емдеу кезінде де күтуге болады.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

**Дозалау режимі**

*Натриофолин медак 5-фторурацилмен біріктірілімде*

Натриофолин медак пен 5-фторурацилді біріктіріп тағайындау 5-фторурацил және фолиний қышқылының біріктірілімімен цитоуытты ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлер жүргізуі тиіс.

Препараттардың әртүрлі дозаларын қолдана отырып, фолиний қышқылының бірнеше енгізу режимі бар. Метастазданған немесе жергілікті таралған колоректальді қатерлі ісіктің химиотерапиясының төменде көрсетілген режимдері үлгі ретінде беріліп отыр:

### 1. Апталық режимдері

#### 1.1 5-фторурацилдің орташа жоғары дозасы

2 сағаттан астам уақыт бойы венаішілік инфузия түрінде 500 мг/м<sup>2</sup> фолиний қышқылын 600 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилді фолиний қышқылының инфузиясы басталғаннан кейін 1 сағаттан соң венаішілік болюсті инъекциясы түрінде біріктіріп.

6 апта бойы аптасына бір рет қайталау керек (1 курс).

Курсты 2 апталық үзілістен кейін қайталау керек. Курстар саны жүргізіліп отырған емге ісіктің жауабына байланысты болады.

#### 5-фторурацил дозасын түзету

5-фторурацил дозасын уыттылықтың көрініс табуына сәйкес түзету қажет:

ДДҰ бойынша асқазан-ішек уыттылығы $\geq 1$ :	500 мг/м <sup>2</sup> -ге дейін азайту. Тек уыттылықтың барлық көріністері толық қалпына келген кезде ғана емді қайта бастауға болады.
ДДҰ бойынша сүйек кемігіне уытты әсері $\geq 1$ :	500 мг/м <sup>2</sup> -ге дейін азайту. Емді қайта бастау келесі жағдайларда ғана мүмкін: Лейкоциттер > 3 000/мкл Тромбоциттер > 1 00000/мкл

#### 1.2 5-фторурацилдің жоғары дозасы

500 мг/м<sup>2</sup> фолиний қышқылы 1-2 сағаттан астам уақыт бойы венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, содан кейін 5-фторурацилді 2600 мг/м<sup>2</sup> дозада 24 сағат бойы ұзақ инфузия түрінде енгізіледі.

6 апта бойы аптасына бір рет қайталау керек (1 курс).

Курсты 2 апталық үзілістен кейін қайталау керек. Курстар саны жүргізіліп отырған емге ісіктің жауабына байланысты болады.

#### 5-фторурацил дозасын түзету

5-фторурацил дозасын уыттылықтың көрініс табуына сәйкес түзету қажет:

Өмірге қатер төндіретін кардиоуыттылық	Емдеуді тоқтату
ДДҰ бойынша сүйек кемігіне әсер ететін уыттылығы $\geq 3$ :	20%-ға азайту Тек уыттылықтың барлық білінулері толық қалыпқа келген кезде ғана емді қайта бастауға болады: Лейкоциттер >3 000/мкл Тромбоциттер >100 000/мкл
ДДҰ бойынша асқазан-ішек уыттылығы $\geq 3$ :	20%-ға азайту

### 2. Айлық режимдері

#### 2.1 Фолиний қышқылының орташа жоғары дозасы

Күн сайын фолиний қышқылы 200 мг/м<sup>2</sup> дозада, содан кейін 370 мг/м<sup>2</sup> дозада 5-фторурацил енгізіледі, екі препарат та венаішілік болюсті инъекция түрінде енгізіледі.

Препараттарды енгізуді 5 күн қатарынан қайталайды (1 курс).

spc (KZ-Kazakh), Natriofolin medac, 50 mg/ml

National version: 06/2023

Курсты 4 аптадан, 8 аптадан және содан кейін әрбір 5 аптадан кейін қайталайды. Курстар саны жүргізіліп отырған емге ісіктің жауабына байланысты болады.

#### 5-фторурацил дозасын түзету

5-фторурацил дозасын уыттылықтың көрініс табуына сәйкес әрбір кезекті курста түзету қажет (ДДҰ):

ДДҰ уыттылығы 0:	Күнделікті дозаны 30 мг/м <sup>2</sup> -ге дейін арттыру
ДДҰ уыттылығы 1:	Күнделікті доза өзгермейді
ДДҰ уыттылығы ≥ 2:	Күнделікті дозаны 30 мг/м <sup>2</sup> -ге дейін азайту

#### 2.2 Фолиний қышқылының төменгі дозасы

Күн сайын фолиний қышқылы 20 мг/м<sup>2</sup> дозада, содан кейін 425 мг/м<sup>2</sup> дозада 5-фторурацил енгізіледі, екі препарат та венаішілік болжості инъекция түрінде енгізіледі. Препараттарды енгізуді 5 күн қатарынан қайталайды (1 курс).

Курсты 4 аптадан, 8 аптадан және содан кейін әрбір 5 аптадан кейін қайталайды. Курстар саны жүргізіліп отырған емге ісіктің жауабына байланысты болады.

#### 5-фторурацилдің дозасын түзету

Уыттылық болмаған жағдайда (әсіресе курстар аралығында сүйек кемігі және гематологиялық емес уыттылық тарапынан елеулі уыттылық жоқ болған кезде) әрбір жағдайда 5-фторурацил дозасын 10%-ға арттыру ұсынылады.

#### Балалар

Балаларда фолиний қышқылы мен 5-фторурацил комбинациясын қолдану туралы деректер жоқ.

*Ересектер мен балаларда цитоуытты ем жүргізу және артық дозалану кезінде метотрексат сияқты фолий қышқылының антагонистеріне уыттылықты азайту және қарсы тұру үшін*

Натриофолин медакты метотрексатпен жоғары дозаларда емдеу тәжірибесі бар дәрігерлер ғана қолдана алады.

Метотрексатты дене беткейінің ≥ 100 мг/м<sup>2</sup> дозасында енгізу кейіннен фолиний қышқылын енгізумен қатар жүруі тиіс.

Фолиний қышқылын метотрексатпен профилактикалық қолдану қан сарысуындағы метотрексат деңгейін анықтау нәтижелері алынғанға дейін басталуы мүмкін, әрі қарай фолиний қышқылының дозасы сарысудағы метотрексат деңгейін анықтаудың алынған нәтижелеріне сәйкес түзетілуі мүмкін.

Фолиний қышқылының түрлі дозаларын пайдалана отырып, енгізудің бірнеше режимі бар.

Дозалау бойынша келесі нұсқаулар үлгі ретінде келтірілген:

Фолиний қышқылын қолдану арқылы метотрексаттың уытты әсерін алдын алу:

Метотрексатты енгізгеннен кейін 24-30 сағаттан соң метотрексаттың сарысулық деңгейі	Енгізу аралықтарын есепке ала отырып, фолиний қышқылына шаққандағы Натриофолин медак дозасы (дене беткейіне мг/м <sup>2</sup> ) (сағатпен)	Енгізу ұзақтығы
1.0 x 10 <sup>-8</sup> моль/л – 1.5 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	Әрбір 6 сағат сайын 10-нан 15 мг/м <sup>2</sup> -қа дейін	48 сағат

1.5 x 10 <sup>-6</sup> моль/л – 5.0 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	Әрбір 6 сағат сайын 30 мг/м <sup>2</sup>	Метотрексаттың < 5 x 10 <sup>-8</sup> моль/л сарысулық деңгейіне жеткенге дейін
> 5.0 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	Әрбір 6 сағат сайын 60-тан 100 мг/м <sup>2</sup> -қа дейін	Метотрексаттың < 5 x 10 <sup>-8</sup> моль/л сарысулық деңгейіне жеткенге дейін

*Натриофолин медак енгізу арқылы фолинатты құтқаруды бастау*

Метотрексатты вена ішіне енгізгеннен кейін 18-30 сағаттан кешіктірмей.

*Натриофолин медак енгізу арқылы фолинатты құтқаруды аяқтау*

Метотрексатты вена ішіне енгізуді бастағаннан кейін емдеудің ең ерте кезеңі 72 сағаттан соң. Фолинатты құтқару аяқталғаннан кейін метотрексат деңгейі 10<sup>-7</sup> моль/л-ден төмен, ең қолайлысы 10<sup>-8</sup> моль/л-ден төмен болуы тиіс.

Метотрексатқа шамадан тыс қарсы тұру метотрексат тиімділігіне кері әсер етуі мүмкін. Қарсы тұру жеткіліксіз болған жағдайда уытты жағымсыз әсерлердің білінуі, метотрексаттың жоғары дозаларымен емдеген кезде байқалатын жағымсыз әсерлерге ұқсас болады.

#### **Қолдану тәсілі**

Натриофолин медак вена ішіне енгізіледі: сұйылтылмаған түрде инъекция арқылы немесе сұйылтылған түрде инфузия арқылы. Натриофолин медакты интратекальді түрде енгізуге болмайды. 1 құты препарат бір рет енгізуге арналған.

*Дәрілік затты енгізер алдында сұйылту жөніндегі нұсқаулық*

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау стандартты асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс. Препаратты 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісінің көмегімен сұйылтуға болады. Натриофолин медак 5-фторурацилмен үйлесімді.

Көрінетін бөлшектері жоқ мөлдір ерітінділерді ғана қолдану қажет.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

— белсенді затқа немесе 6.1 бөлімде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

*Натриофолин медак және 5-фторурацилді біріктіріп қолдануға қарсы көрсетілімдер:*

- жүктілік және бала емізу
- 5-фторурацилге барлық қарсы көрсетілімдер
- ауыр диарея

Егер пациентте ас қорыту жолының уытты зақымдану белгілері (зақымдану ауырлығына қарамастан) болса 5-фторурацилмен және Натриофолин медакпен біріктірілген емді асқазан-ішек жолы тарапынан барлық патологиялық симптомдар толық басылғанға дейін бастауға немесе жалғастыруға болмайды. Диарея асқазан-ішек жолының уытты зақымдануының көрінісі болуы мүмкін болғандықтан, диареясы бар пациенттер клиникалық көріністің тез нашарлау және өліммен аяқталу мүмкіндігіне байланысты симптомдар толық басылғанға дейін мұқият бақылауда болуы тиіс (4.2, 4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Жүктілік және бала емізу кезінде метотрексат немесе 5-фторурацил қосылған Натриофолин медакты қолдану жөніндегі ақпаратты 4.6 бөлімінен және метотрексат пен 5-фторурацилдің жалпы сипаттамаларында қараңыз.

Динатрий фолинатын пернициозды анемияны және В<sub>12</sub> дәруменінің жеткіліксіздігінен туындаған анемияның басқа түрлерін емдеу үшін қолдануға болмайды, өйткені гематологиялық ремиссияға қол жеткізгеніне қарамастан, неврологиялық симптомдардың дамуы жалғасады.

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

Динатрий фолинатын тек вена ішіне, сұйылтылмаған түрде инъекция түрінде, немесе сұйылтылғаннан кейін инфузия түрінде енгізу керек, интратекальді енгізуге болмайды. Интратекальді енгізілген метотрексатпен артық дозалану кезінде динатрий фолинатын интратекальді енгізуден кейін өліммен аяқталуы туралы хабарлама бар.

##### *Жалпы*

Натриофолин медакты 5-фторурацилмен біріктіріп қолдану, сондай-ақ метотрексат пен Натриофолин медакты тізбекті енгізу ісікке қарсы химиотерапия жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана мүмкін болады.

Динатрий фолинаты пернициозды анемияның және В<sub>12</sub> дәруменінің жеткіліксіздігінен туындаған анемияның басқа түрлерінің клиникалық көрінісін бүркемеленуі мүмкін. Сондықтан, Натриофолин медакты пернициозды анемияны және В<sub>12</sub> дәруменінің жеткіліксіздігінен туындаған анемияның басқа түрлерін емдеу үшін қолдануға болмайды, өйткені гематологиялық ремиссияға қол жеткізгеніне қарамастан, неврологиялық симптомдардың дамуы жалғасады.

Цитоуытты препараттардың көбін – ДНҚ синтезінің тікелей немесе тікелей емес тежегіштерін (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин) қолдану макроцитоз дамуына әкеледі, оны Натриофолин медакпен емдеуге болмайды.

##### *Эпилепсия*

Фенобарбитал, фенитоин, примидон және сукцинимидтер қабылдайтын эпилепсиясы бар пациенттерде осы препараттардың қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуі салдарынан эпилепсиялық ұстамалар жиілігінің жоғарылау қаупі бар. Сондықтан динатрий фолинатымен емдеу кезінде және енгізуді тоқтатқаннан кейін клиникалық мониторинг және мүмкіндігінше қан плазмасындағы препараттардың концентрациясына мониторинг жүргізу және қажет болса эпилепсияға қарсы препараттардың дозасын түзету ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз).

##### *Натриофолин медакты 5-фторурацилмен біріктіріп қолдану*

Натриофолин медакты 5-фторурацилмен біріктіріп қолданғанда, әсіресе егде жастағы және әлсіреген пациенттерде динатрий фолинаты 5-фторурацилдің уыттылығын күшейтуі немесе өзгертуі мүмкін. 5-фторурацилдің Натриофолин медакпен біріктірілімдегі уыттылығының ең жиі білінуі лейкопения, мукозиттер, стоматиттер және/немесе диарея болып табылады, олар доза шектеуші мәнде болуы мүмкін.

Натриофолин медак және 5-фторурацилмен біріктірілген емін жүргізгенде уытты әсері білінген жағдайда 5-фторурацил дозасы 5-фторурацилдің монотерапиядағы режимде қолданған жағдайға қарағанда көп дәрежеде төмендетілуі тиіс. Натриофолин медак және 5-фторурацилмен біріктірілген емінде бақыланатын уыттылық әсерлері 5-фторурацилдің монотерапиясындағы осындай пациенттерде сапасы жағынан ұқсас.

Натриофолин медакты 5-фторурацилмен үйлесімде қолданғанда асқазан- ішек жолдары тарапынан уытты білінулері (әсіресе стоматит және диарея) жиі бақыланады және тым ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін болуы мүмкін. Ауыр жағдайларда 5-фторурацил және Натриофолин медак емін тоқтату керек және демеуші инфузиялық ем жүргізу керек. Пациенттерге стоматит (ауырлығының дәрежесі жеңіл немесе орташа ойық жара) және/немесе диарея (су тәрізді нәжіс немесе ішектің тәулігіне екі рет босауы) дамыған жағдайда пациенттер бұл туралы өзінің емдеуші дәрігеріне дереу хабарлауы тиіс деп нұсқау берілуі тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

Егер пациентте ас қорыту жолының уытты зақымдануының белгілері (зақымдану

ауырлығына байланыссыз) болса асқазан-ішек жолдары тарапынан барлық патологиялық симптомдары толық бәсеңдегенге дейін 5-фторурацил және Натриофолин медақтың біріктірілген емін бастауға немесе жалғастыруға болмайды.

Диарея асқазан ішек жолының уытты зақымдануының белгісі болуы мүмкіндігіне байланысты диареясы бар пациенттер клиникалық көрінісінің жылдам нашарлауы немесе өліммен аяқталуы мүмкіндігі болуына байланысты симптомдары толық бәсеңдегенге дейін мұқият бақылауда болуы тиіс. Егер пациенттерді емдегенде диарея және/немесе стоматит туындаса, 5-фторурацил дозасын симптомдары толық жойылғанға дейін төмендету керек. Бұл әсіресе егде жастағы пациенттерге және 5-фторурацилдың уытты әсерін көтеруі қиын әлсіреген пациенттерге қатысты. Бұндай пациенттерді емдегенде ерекше сақ болу керек.

Алдында сәулелі ем жүргізілген пациенттерде, сондай-ақ егде жастағы пациенттерде емді 5-фторурацилдің төмендетілген дозасымен бастау ұсынылады.

#### *Қосымша заттар*

##### *2 мл құты*

Бір құты дәрілік препараттың құрамында 23 мг-нан (1 ммоль) аз натрий бар, яғни ол іс жүзінде құрамында натрий жоқ препарат болып саналады.

##### *8 мл құты*

Бір құты дәрілік препараттың құрамында 39.18 мг натрий бар, бұл ДДҰ ұсынған ересек адам үшін натрийдің ең жоғары тәуліктік дозасының 2 г-ның 1.96% құрайды.

#### *Натриофолин медақтың фолий қышқылының антагонистерімен қолдану*

Фолий қышқылының антагонистерімен артық дозалану жағдайларын қоспағанда, Натриофолин медақты уыттылығын азайту мақсатында ісікке қарсы препараттармен - фолий қышқылының антагонистерімен (мысалы, метотрексатпен) бір мезгілде қолдануға болмайды, өйткені бұндай препараттардың емдік әсері болмай қалуы мүмкін. Натриофолин медақты қатарлас қолдану фолий қышқылының триметоприм және пириметамин сияқты антагонистерінің бактерияға қарсы белсенділігін төмендетпейді.

Метотрексаттың уыттылығын төмендету бойынша толығырақ ақпарат құрамында метотрексат бар дәрілік заттардың жалпы сипаттамасында қамтылған.

Натриофолин медак метотрексаттың гематологиялық емес уыттылығына, атап айтқанда препараттың және/немесе оның метаболиттерінің бүйректе тұндырылу нәтижесінде болатын нефроуыттылыққа ықпалын тигізбейді.

Метотрексаттың ерте баяулаған шығарылуы бар пациенттерде қайтымды бүйрек жеткіліксіздігі және метотрексат қолдануға байланысты уыттылықтың барлық түрі дамуы мүмкін.

Метотрексаттың организмнен баяу шығарылуы препараттың патологиялық сұйықтықтар жиналған орындарда (асцит сұйықтығында, плевралық жалқықта) жиналып қалуымен, бүйрек жеткіліксіздігімен, гидратацияның жеткіліксіздігімен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды немесе салицил қышқылының туындыларын қолданумен байланысты болуы мүмкін. Осындай жағдайларда Натриофолин медақтың жоғары дозаларын енгізу немесе оны өте ұзақ енгізу қажет болуы мүмкін.

Натриофолин медақтың аса жоғары дозаларын қолданудан аулақ болу керек, өйткені бұл, әсіресе бірнеше емдеу курсы нәтижесінде динарий фолинатының жинақталуы жүретін орталық жүйке жүйесі ісіктерінде метотрексаттың ісікке қарсы белсенділігі төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Метотрексатқа резистенттілігі жарғақшалық тасымал төмендеуі нәтижесінде дамыған жағдайда да фолий қышқылына резистенттілік дамиды, өйткені екі зат та бір ғана тасымал жүйесімен ауыстырылады.

Фолий қышқылының антагонистерімен артық дозаланған жағдайда Натриофолин медакты енгізуді мүмкін болғанша ерте бастау керек. Фолий қышқылының антагонистерін (мысалы, метотрексат) және Натриофолин медакты енгізу арасының уақытша аралығының ұлғаюына байланысты соңғысының тиімділігі азаяды. Сарысулық метотрексат деңгейінің мониторингі оңтайлы дозаны және Натриофолин медак емінің ұзақтығын анықтау үшін керек. Уыттылығының клиникалық білінулері немесе зертханалық көрсеткіштерінің ауытқуларының туындауында әркез пациенттердің метотрексатпен өзара әрекеттесетін басқа препараттарды (мысалы, метотрексаттың шығарылуына немесе оның қандағы плазма ақуыздарымен байланысуына әсер етуге ықпалды дәрілік препараттар) қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

#### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Натриофолин медак эпилепсияға қарсы препараттардың: фенобарбиталдың, фенитоиннің, примидонның және сукцинимидтердің тиімділігін төмендетуі және эпилепсиялық ұстамалар жиілігін арттыруы (фолаттардың әсер етуі нәтижесінде бауырдағы метаболизмдік үдерістердің жеделдеуіне байланысты қан плазмасындағы эпилепсияға қарсы препараттардың ферменттік активаторы деңгейінің төмендеуі салдарынан) мүмкін (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Натриофолин медак фолий қышқылының антагонистерімен (мысалы, котримоксазолмен, пириметаминмен) бір мезгілде қолданғанда фолий қышқылы антагонистерінің тиімділігі не төмендеуі, болмаса тіпті нөлге теңесуі мүмкін. Натриофолин медак 5-фторурацилдің емдік, сондай-ақ уытты әсерін де күшейтуі мүмкін екенін көрсетті, осыған байланысты 5-фторурацил монотерапиясымен салыстырғанда бірге қолданған кезде 5-фторурацил дозасы елеулі төмендетілуі тиіс. Натриофолин медактың 5-фторурацилмен біріктірілген емінде келесі жағымсыз реакциялар жиі байқалды: диарея, сусыздану, стоматит, лейкопения. Инфекция, тромбоцитопения, жүрек айнуы, құсу, іш қатуы, дімкәстік, алопеция, дерматит және анорексия сирек байқалды.

5-фторурацилді 600 мг/м<sup>2</sup> дозада (v/i болысты аптасына бір рет) Натриофолин медакпен бірге қолданғанда өмірге қауіпті диарея жағдайы байқалды.

Натриофолин медакты 5-фторурацилді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### Жүктілік

Жүкті және бала емізетін әйелдер қатыстырылып жүргізілген жеткілікті клиникалық зерттеулер жоқ. Жүктілік кезінде қолданғанда фолий қышқылының қандай да бір жағымсыз әсерлерінің дамуына ықпал ету мүмкіндігін болжауға негіз жоқ.

Метотрексатты жүктілік кезінде дәрілік препараттың анасы үшін пайдасын шаранаға болжамды қауіпінің арақатынасын анықтаудан кейін ғана тек қатаң көрсетілім бойынша қолдану керек. Жүктілікте осындай препараттармен ем жүргізген жағдайда метотрексаттың немесе басқа фолат антагонистерінің уыттылығын азайтып және жағымсыз әсерлерін бейтараптандыру мақсатында динатрий фолинатын қолдану үшін қандай да бір шектеулер жоқ.

Әдетте, 5-фторурацил жүктілік және бала емізу кезеңінде қолдануға қарсы көрсетілімде; бұл сондай-ақ динатрий фолинатын 5-фторурацилмен біріктірілімде қолдануға да қатысты. Метотрексат пен 5-фторурацилді жүктілік кезінде және бала емізу кезінде қолдану қауіпі туралы толығырақ ақпарат құрамында метотрексат пен 5-фторурацил бар дәрілік заттардың жалпы сипаттамаларында қамтылған.

#### Бала емізу кезеңі

Динатрий фолинатының емшек сүтіне өтуі туралы жеткілікті ақпарат жоқ. Динатрий фолинатын бала емізу кезеңінде қолдануға көрсетілімге сәйкес ем жүргізу қажет болғанда қолданылуы мүмкін.

#### Фертильділігі

Фолиний қышқылының жеке-жеке алғанда фертильділікке және ұрпақ өрбіту функциясына әсері туралы қол жетімді деректер жоқ.

#### **4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Натриофоллин медак автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері жоқ немесе елеусіз әсер етеді. Пациенттің жалпы жай-күйі және негізгі ауру препаратты қолданудың болжамды әсеріне қарағанда осындай қызметті жүзеге асыру қабілетіне елеулі әсер етуі мүмкін.

#### **4.8 Жағымсыз реакциялары**

Жиілік:

Өте жиі ( $\geq 1/10$ )

Жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін)

Жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $\leq 1/100$  дейін)

Сирек ( $\geq 1/10\ 000$ -нан  $\leq 1/1000$  дейін)

Өте сирек ( $\leq 1/10\ 000$ );

Белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалануы мүмкін емес).

#### Барлық көрсетілімдер

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<u>Өте сирек</u> Анафилактоидтық /анафилаксиялық реакцияларды, есекжемді қамтитын аллергиялық реакциялар (сенсбилизация)
Психика тарапынан бұзылулар	<u>Сирек</u> Жоғары дозаларды енгізгеннен кейін ұйқысыздық, козу және депрессия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Сирек</u> Эпилепсиялық ұстамалар санының өсуі (сонымен қатар 4.5 бөлімін қараңыз)
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<u>Сирек</u> Жоғары дозаларды енгізгеннен кейін асқазан-ішек бұзылыстары
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	<u>Жиі емес</u> Препаратты инъекцияға арналған ерітінді түрінде енгізгеннен кейін қызба

#### 5-фторурацилмен біріктірілімде

Натрий фолинаты 5-фторурацилдің уыттылығын күшейтеді (4.5 бөлімін қараңыз). Жалпы, қауіпсіздік бейіні 5-фторурацилмен химиотерапияның таңдалған режиміне байланысты.



Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u> Сүйек кемігі функциясының жеткіліксіздігі, оның ішінде өліммен аяқталған
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	<u>Белгісіз</u> Гипераммониемия
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u> Алақан-табан синдромы
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	<u>Өте жиі</u> Мукозит, оның ішінде стоматит және хейлит. Мукозиттің дамуы нәтижесінде өлім жағдайлары туралы хабарланды

Химиотерапияның айлық режимдері:

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u> Жүрек айнуы және құсу
---------------------------------------	---

Натриофолин медак 5-фторурацил уыттылығының басқа көріністеріне әсер етпейді (мысалы, нейроуыттылық)

Химиотерапияның апталық режимдері:

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u> Өліммен аяқталған сүйек кемігі функциясының жеткіліксіздігі
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u> Қажетті ем жүргізу үшін ауруханаға жатқызуды талап ететін және өлімге әкелетін уыттылығы жоғары дәрежедегі диарея және сусыздану

**Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

**4.9 Артық дозалануы**

Динатрий фолинатын ұсынылғаннан елеулі асатын дозаларында қолданғанда артық дозалану көріністері бақыланбады.

spc (KZ-Kazakh), Natriofolin medac, 50 mg/ml

National version: 06/2023

Метотрексатты қолданғанда динатрий фолинатымен артық дозалану метотрексат тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Динатрий фолинатымен біріктіріп 5-фторурацилмен емдегенде артық дозалану жағдайында 5-фторурацилмен артық дозalandы емдеу жөніндегі нұсқауларды ұстану қажет.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Басқа дәрілік препараттар, барлығы. Цитостатикалық емдеудің уыттылығын төмендететін препараттар. Натрий фолинаты.

АТХ коды V03AF06

*Әсер ету механизмі*

Фолиний қышқылы тетрагидрофолий қышқылының формилді дериваты болып табылады және фолий қышқылының белсенді түрін білдіреді. Фолиний қышқылы бірқатар метаболизмдік үдерістерге, оның ішінде пуриндер синтезіне, пиримидинді нуклеотидтардың синтезіне және амин қышқылдарының метаболизміне қатысады.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

*Метотрексатпен уыттану кезінде динатрий фолинатын қолданудың биохимиялық негізі*

Фолиний қышқылы көбінесе метотрексат сияқты фолий қышқылы антагонистерінің уыттылығын азайту және қарсы тұру үшін қолданылады. Фолиний қышқылы мен фолат антагонистері фолий қышқылы антагонистерінің жасушалардан лықсуын стимуляциялай отырып, бір ғана жарғақшалық тасымалдаушыға және жасуша ішіне тасымалдау үшін бәсекелеседі. Фолиний қышқылы жасушаларды фолаттар қорының төмендеуінің толығыуы есебінен фолий қышқылының антагонистерінің әсерінен қорғайды. Фолиний қышқылы дигидрофолатредуктазаны қалпына келтіруді талап етпейді және сонысымен қалпына келген тетрагидрофолаттың көзі болып табылады, соның әсерінен фолаттар антагонистерінің блокадасын өтуі және фолий қышқылының әртүрлі коферментті түрінің көзі ретінде қызмет етуі мүмкін.

*Динатрий фолинатының 5-фторурацилмен біріктірілімін қолданудың биохимиялық негізі:* 5-фторурацил тимидилатсинтезамен байланысу арқылы ДНҚ синтезін тежейді. Динатрий фолинатының 5-фторурацилмен біріккен әсері тимидилатсинтеза, фтордеоксиуридинмонофосфата және 5,10-метилентетрагидрофолаттан тұратын тұрақты үш компонентті кешен қалыптастыруы болып табылады. Бұл ДНҚ синтезінің тежелуін күшейтетін тимидилатсинтезаны тым қарқынды бөгеуге әкеледі, оның нәтижесі осындай 5-фторурацилмен монотерапиямен салыстырғанда цитоуыттылығының жоғарылауы болып табылады.

### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Абсорбциясы*

Кальций фолинатының тіркелген референттік препаратымен салыстырғанда динатрий фолинатының биоэквиваленттілігін көрсету мақсатында фармакокинетикалық зерттеу жүргізілді. D - және L - фолиний қышқылының фармакокинетикалық параметрлеріне және 5-метилтетрагидрофолий қышқылының метаболитіне қатысты биоэквиваленттіліктің белгілі бір критерийлеріне қол жеткізілді. Кальций фолинатының және динатрий фолинатының ерітінділері биоэквивалентті.

*Таралуы*

Фолиний қышқылының таралу көлемі анықталмаған. Натриофоллин медақты вена ішіне енгізгенде D/L-формилтетрагидрофолий қышқылының, фолиний қышқылының плазмадағы концентрациясы 10 минуттан кейін ең жоғары мәніне жетеді.

*Биотрансформациясы*

---

spc (KZ-Kazakh), Natriofolin medac, 50 mg/ml

National version: 06/2023

Белсенді изомер, L-5-формилтетрагидрофолий (фолиний) қышқылы бауырда 5-метилтетрагидрофолий қышқылына жылдам метаболизденеді. Бұл айнарудың дигидрофолатредуктаза болуына қатысы жоқ және тым тез жүретіні және парентеральді енгізуге қарағанда ішке қабылданғанда толық болатыны болжанады.

#### *Элиминациясы*

Белсенді емес изомер, D-5-формилтетрагидрофолий қышқылы толық дерлік өзгермеген түрде бүйрек арқылы шығарылады. Белсенді изомер, L-5-формилтетрагидрофолий қышқылының аздаған бөлігі өзгермеген түрде бүйрек арқылы шығарылады, бірақ белсенді изомердің үлкен бөлігі фолий қышқылына метабизденеді.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

5-фторурацилді біріктіріп қолданудың уыттылығына зерттеулер жүргізілген жоқ.

Дәрілік препараттың қысқаша сипаттамасының басқа тиісті бөлімдеріне енгізілмеген препаратты тағайындайтын дәрігер үшін маңызы бар қосымша ақпарат жоқ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізімі**

Натрий гидроксиді 20% (5 М)

Хлорсутек қышқылы 3.7% (1 М)

Инъекцияға арналған су

\* Құты азотпен толтырылған (q.s., инертті атмосфераны жасау үшін)

### **6.2. Үйлесімсіздік**

Бұл дәрілік препаратты 4.2 бөлімінде көрсетілгендерді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Натрий хлоридінің 9 мг/мл (0.9%) ерітіндісінде сұйылтқаннан немесе 5-фторурацилмен араластырғаннан кейін 20-25 °С температурада 72 сағат ішінде динатрий фолинатының физикалық және химиялық тұрақтылығы расталды.

Микробиологиялық тұрғыдан құтыны ашқаннан кейін препарат дереу қолданылуы тиіс. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, сақтау ұзақтығы мен шарттары медициналық қызметкерлер жауапкершілігінде болады және 2 – 8 °С температурада 24 сағаттан аспайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Жарықтан қорғалған жерде 2-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

2 мл немесе 8 мл препараттан шыны құтыға салынады. 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.**

Препараттың құтысы тек бір рет қолдануға арналған. Кез келген пайдаланылмаған дәрілік препарат немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

#### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

#### **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

эл.адрес: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

#### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даңғылы 309, 55 кеңсе, телефон, факс: +7 7273912706, эл.пошта: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

#### **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№015099 (100 мг/2 мл)

ҚР-ДЗ-5№015100 (400 мг/8 мл)

#### **9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)**

Алғашқы тіркелген күні: 10 қаңтар 2010

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 13 ақпан 2021

#### **10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады