

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «10» \_\_\_\_\_ 01 \_\_\_\_\_ 2024 г.  
№N070494, N070496

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Натриофолин медак, 100 мг, 400 мг, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

Динатрия фолинат

#### 2.2 Качественный и количественный состав

1 мл раствора содержит

*активное вещество* – динатрия фолинат 54.65 мг, что соответствует фолиниевой кислоте (безводной) 50 мг и раствору натрия гидроксида 20% (5 М) 0.04 мл (для образования соли)

*вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата:* натрия гидроксид

Полный состав вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения

Прозрачный раствор от слегка желтого до желтого цвета, практически свободный от частиц.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Динатрия фолинат показан к применению:

- для уменьшения токсичности и противодействия антагонистам фолиевой кислоты, таким как метотрексат, при проведении цитотоксической терапии и при передозировке у взрослых и детей
- в комбинации с 5-фторурацилом в цитотоксической терапии

Примечание:

Длительно сохраняющиеся высокие уровни метотрексата в сыворотке крови также можно ожидать при терапии низкими дозами метотрексата, особенно у пациентов с плевральным выпотом, асцитом, почечной недостаточностью и недостаточным потреблением жидкости во время терапии метотрексатом.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

*Натриофолин медак в комбинации с 5-фторурацилом*

Комбинированное назначение препарата Натриофолина медак и 5-фторурацила должно проводиться врачами с опытом проведения цитотоксической терапии комбинацией 5-фторурацила и фолиниевой кислоты.

Существует несколько режимов введения фолиниевой кислоты с назначением различных доз препарата. Нижеследующие режимы химиотерапии метастатического или местнораспространенного колоректального рака у взрослых и пожилых людей представлены в качестве примеров:

### 1. Недельные режимы

#### 1.1 Средневысокая доза 5-фторурацила

Фолиниевая кислота в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии в течение более 2 часов в комбинации с 5-фторурацилом в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной болюсной инъекции, начатой через 1 час после начала инфузии фолиниевой кислоты.

Повторять один раз в неделю в течение 6 недель (1 курс).

Необходимо повторить курс после 2-недельного перерыва. Количество курсов зависит от ответа опухоли на проводимое лечение.

#### Коррекция дозы 5-фторурацила

Дозу 5-фторурацила необходимо скорректировать в соответствии с проявлениями токсичности:

Желудочно-кишечная токсичность по ВОЗ $\geq 1$ :	Уменьшение до 500 мг/м <sup>2</sup> . Возобновление терапии возможно только тогда, когда все проявления токсичности полностью нормализуются.
Токсическое влияние на костный мозг по ВОЗ $\geq 1$ :	Уменьшение до 500 мг/м <sup>2</sup> . Возобновление терапии возможно при следующих показателях: Лейкоциты > 3 000/мкл Тромбоциты > 100 000/мкл

#### 1.2 Высокая доза 5-фторурацила

Фолиниевая кислота в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> вводится в виде внутривенной инфузии в течение более 1 - 2 часов, затем 5-фторурацил в дозе 2600 мг/м<sup>2</sup> в виде длительной инфузии в течение 24 часов.

Повторять один раз в неделю в течение 6 недель (1 курс).

Необходимо повторить курс после 2-недельного перерыва. Количество циклов зависит от ответа опухоли на проводимое лечение.

#### Коррекция дозы 5-фторурацила

Дозу 5-фторурацила необходимо скорректировать в соответствии с проявлениями токсичности:

Жизнеугрожающая кардиотоксичность	Прекращение терапии
Токсичность, влияющая на костный мозг по ВОЗ $\geq 3$ :	Уменьшение на 20 %. Возобновление терапии возможно при следующих показателях: Лейкоциты > 3 000/мкл Тромбоциты > 100 000/мкл
Желудочно-кишечная токсичность по ВОЗ $\geq 3$ :	Уменьшение на 20 %

### 2. Месячные режимы

спс (KZ-Russian), Natriofolin medac, 50 mg/ml

National version: 01/2024

### 2.1 Средневысокая доза фолиниевой кислоты

Фолиниевая кислота в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением 5-фторурацила в дозе 370 мг/м<sup>2</sup> ежедневно, оба препарата вводятся в виде внутривенных болюсных инъекций. Введение препаратов осуществляют в течение 5 дней подряд (1 курс).

Курс повторяют через 4 недели, 8 недель и затем каждые 5 недель. Количество курсов зависит от ответа опухоли на проводимое лечение.

#### Коррекция дозы 5-фторурацила

Дозу 5-фторурацила необходимо корректировать в каждом последующем курсе в соответствии с проявлениями токсичности (ВОЗ):

ВОЗ токсичность 0:	Увеличение ежедневной дозы на 30 мг/м <sup>2</sup>
ВОЗ токсичность 1:	Ежедневная доза не меняется
ВОЗ токсичность ≥ 2:	Уменьшение ежедневной дозы на 30 мг/м <sup>2</sup>

### 2.2 Низкая доза фолиниевой кислоты

Фолиниевая кислота в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением 5-фторурацила в дозе 425 мг/м<sup>2</sup> ежедневно, оба препарата вводятся в виде внутривенных болюсных инъекций. Введение препаратов осуществляют в течение 5 дней подряд (1 курс).

Курс повторяют через 4 недели, 8 недель и затем каждые 5 недель. Количество курсов зависит от ответа опухоли на лечение.

#### Коррекция дозы 5-фторурацила

При отсутствии токсичности (особенно при отсутствии значительной токсичности со стороны костного мозга и негематологической токсичности в интервалах между курсами) рекомендуется в каждом случае увеличивать дозу 5-фторурацила на 10 %.

#### Дети

Данные о применении комбинаций фолиниевой кислоты и 5-фторурацила у детей отсутствуют.

*Для уменьшения токсичности и противодействия антагонистам фолиевой кислоты, таким как метотрексат, при проведении цитотоксической терапии у взрослых и детей*

Применять Натриофолин медак могут только врачи, имеющие опыт лечения метотрексатом в высоких дозах.

Введение метотрексата в дозе ≥ 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела должно сопровождаться последующим введением фолиниевой кислоты.

Превентивное введение фолиниевой кислоты после введения метотрексата может быть начато до получения результатов определения уровня метотрексата в сыворотке крови, в дальнейшем доза фолиниевой кислоты может быть скорректирована в соответствии с полученными результатами определения уровня метотрексата в сыворотке.

Существует несколько режимов введения с использованием различных доз фолиниевой кислоты.

В качестве примеров приведены следующие рекомендации по дозировке:

Предотвращение токсического действия метотрексата применением фолиниевой кислоты:

Сывороточные уровни метотрексата через 24 - 30 часов после введения метотрексата	Доза Натриофолина медак (мг/м <sup>2</sup> поверхности тела) в пересчете на фолиниевую кислоту с учетом интервалов введения (часы)	Продолжительность введения
1.0 x 10 <sup>-8</sup> моль/л – 1.5 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	от 10 до 15 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 часов	48 часов
1.5 x 10 <sup>-6</sup> моль/л – 5.0 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	30 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 часов	До достижения уровня сывороточного метотрексата < 5 x 10 <sup>-8</sup> моль/л
> 5.0 x 10 <sup>-6</sup> моль/л	от 60 до 100 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 часов	До достижения уровня сывороточного метотрексата < 5 x 10 <sup>-8</sup> моль/л

#### *Начало фолинатного спасения путем введения Натриофолина медак*

Не позднее 18 - 30 часов после начала внутривенного введения метотрексата.

#### *Завершение фолинатного спасения путем введения Натриофолина медак*

Самое раннее через 72 часа после начала внутривенного введения метотрексата. После завершения фолинатного спасения уровень метотрексата должен быть ниже 10<sup>-7</sup> моль/л, предпочтительно ниже 10<sup>-8</sup> моль/л.

Чрезмерная детоксикация метотрексата может отрицательно повлиять на его эффективность. В случае недостаточной детоксикации вполне вероятно развитие токсических побочных эффектов, наблюдаемых при лечении высокими дозами метотрексата.

#### **Способ применения**

Натриофолин медак вводится внутривенно: в неразведенном виде путем инъекций или в разведенном виде путем инфузий. Натриофолин медак нельзя вводить интратекально. 1 флакон препарата предназначен для однократного введения.

#### *Инструкция по разведению лекарственного средства перед введением*

Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в стандартных асептических условиях. Препарат может быть разведен раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0.9 %).

Натриофолин медак совместим с 5-фторурацилом.

Необходимо применять только прозрачные растворы без видимых частиц.

### **4.3 Противопоказания**

— гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

#### *Противопоказания для комбинированного применения Натриофолин медак и 5-фторурацила:*

- период беременности и кормление грудью
- все противопоказания к 5-фторурацилу
- тяжелая диарея

Если у пациента имеются признаки токсического поражения пищеварительного тракта (независимо от тяжести поражения), комбинированную терапию 5-фторурацилом и Натриофолином медак не следует начинать или продолжать до полного купирования всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациенты с диареей должны находиться под тщательным наблюдением до полного купирования

симптомов в связи с возможностью быстрого ухудшения клинической картины и летального исхода (смотреть разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

Информацию по применению Натриофолина медак с метотрексатом или 5-фторурацилом во время беременности и кормления грудью смотреть в разделе 4.6 и в общих характеристиках лекарственных препаратов, содержащих метотрексат и 5-фторурацил.

Динатрия фолинат нельзя применять для лечения пернициозной анемии и других видов анемии, вызванных дефицитом витамина В<sub>12</sub>, так как несмотря на достижение гематологической ремиссии, неврологическая симптоматика продолжает прогрессировать.

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Динатрия фолинат следует вводить только внутривенно, либо неразбавленным в виде инъекций, либо в виде инфузии после разведения и не должен вводиться интратекально. Имеется сообщение о летальном исходе после интратекального введения динатрия фолината при передозировке метотрексата, введенного интратекально.

##### *Общее*

Комбинированное применение Натриофолина медак с 5-фторурацилом, а также последовательное введение метотрексата и Натриофолина медак возможно только под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой химиотерапии.

Динатрия фолинат может маскировать клиническую картину пернициозной анемии и других видов анемии, вызванных дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Поэтому, Натриофолин медак нельзя применять для лечения пернициозной анемии и других видов анемии, вызванных дефицитом витамина В<sub>12</sub>, так как несмотря на достижение гематологической ремиссии, неврологическая симптоматика продолжает прогрессировать.

Применение многих цитотоксических препаратов - прямых или непрямых ингибиторов синтеза ДНК (гидроксикарбамида, цитарабина, меркаптопурина, тиогуанина) приводит к развитию макроцитоза, который не следует лечить Натриофолином медак.

##### *Эпилепсия*

У пациентов с эпилепсией, получающих фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинимиды, имеется риск повышения частоты эпилептических припадков вследствие снижения концентрации данных препаратов в плазме крови. Поэтому во время лечения и после прекращения введения динатрия фолината рекомендуется проводить клинический мониторинг и при возможности мониторинг концентрации препаратов в плазме крови, и, если необходимо, коррекцию дозы противосудорожных препаратов (см. раздел 4.5).

##### *Применение Натриофолина медак в комбинации с 5-фторурацилом*

При применении Натриофолина медак в комбинации с 5-фторурацилом, динатрия фолинат может усиливать или изменять токсичность 5-фторурацила, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Наиболее частыми проявлениями токсичности 5-фторурацила в комбинации с Натриофолином медак являются лейкопения, мукозиты, стоматиты и/или диарея, которые могут иметь дозолимитирующее значение.

При проведении комбинированной терапии Натриофолином медак и 5-фторурацилом в случае проявления токсических эффектов доза 5-фторурацила должна быть снижена в большей степени, чем в случае применения 5-фторурацила в режиме монотерапии. Токсические эффекты, наблюдаемые у пациентов при комбинированной терапии Натриофолином медак и 5-фторурацилом, качественно схожи с таковыми у пациентов при монотерапии 5-фторурацилом.

При применении Натриофолина медак в сочетании с 5-фторурацилом токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются чаще и могут быть более тяжелыми, или даже жизнеугрожающими (особенно стоматит и диарея). В тяжелых случаях необходимо отменить терапию 5-фторурацилом и Натриофолином медак и провести поддерживающую инфузионную терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о том, что в случае развития стоматита (язвы легкой или умеренной степени тяжести) и/или диареи (водянистый стул или опорожнение кишечника дважды в сутки) они должны немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу (см. раздел 4.2).

Если у пациента имеются признаки токсического поражения пищеварительного тракта (независимо от тяжести поражения), не следует начинать или продолжать комбинированную терапию 5-фторурацилом и Натриофолином медак до полного купирования всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Поскольку диарея может являться проявлением токсического поражения желудочно-кишечного тракта, пациенты с диареей должны находиться под тщательным наблюдением до полного купирования симптомов в связи с возможностью быстрого ухудшения клинической картины и летального исхода. Если при лечении у пациента возникает диарея и/или стоматит, рекомендуется снизить дозу 5-фторурацила до полного исчезновения симптомов. Особенно это касается пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов, которые наиболее уязвимы для токсического действия 5-фторурацила. При лечении таких пациентов следует проявлять особую осторожность. У пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия, а также у пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать терапию сниженными дозами 5-фторурацила.

*Вспомогательные вещества*

*Флакон по 2 мл*

Данный лекарственный препарат содержит в одном флаконе менее 23 мг (1 ммоль) натрия, т.е. считается препаратом, практически не содержащим натрий.

*Флакон по 8 мл*

Данный лекарственный препарат содержит 39.18 мг натрия в одном флаконе, что составляет 1.96% от максимальной суточной дозы натрия для взрослого человека 2 г, рекомендуемой ВОЗ.

*Для уменьшения токсичности и противодействия антагонистам фолиевой кислоты*

За исключением случаев передозировки антагонистами фолиевой кислоты, Натриофолин медак не следует применять одновременно с противоопухолевыми препаратами - антагонистами фолиевой кислоты (например, метотрексатом) с целью уменьшения токсичности, поскольку терапевтический эффект таких препаратов может быть нивелирован. Сочетанное применение Натриофолина медак не снижает антибактериальную активность таких антагонистов фолиевой кислоты, как триметоприм и пириметамин.

Более подробная информация о снижении токсичности метотрексата находится в общей характеристике лекарственных средств, содержащих метотрексат.

Натриофолин медак не влияет на негематологическую токсичность метотрексата, в частности, на нефротоксичность, вызванную преципитацией препарата и/или его метаболитов в почках.

У пациентов с замедлением раннего выведения метотрексата может развиваться обратимая почечная недостаточность и все виды токсичности, связанные с применением метотрексата.

Замедленное выведение метотрексата из организма может быть связано с накоплением препарата в местах скопления патологических жидкостей (асцитной жидкости,

плевральном выпоте), с почечной недостаточностью, недостаточной гидратацией, применением нестероидных противовоспалительных препаратов или производных салициловой кислоты. В подобных случаях может потребоваться введение более высоких доз Натриофолина медак или его более длительное применение.

Необходимо избегать применения излишне высоких доз Натриофолина медак, поскольку это может приводить к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно при опухолях центральной нервной системы, когда происходит накопление динатрия фолината в результате нескольких курсов лечения.

В случае развития резистентности к метотрексату в результате снижения мембранного транспорта также развивается резистентность к фолиниевой кислоте, поскольку оба вещества переносятся одной и той же транспортной системой.

В случае передозировки антагонистами фолиевой кислоты введение Натриофолина медак необходимо начинать как можно раньше. С увеличением временного интервала между введением антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата) и Натриофолина медак, эффективность последнего уменьшается. Мониторинг уровня сывороточного метотрексата необходим для определения оптимальной дозы и длительности лечения Натриофолином медак.

При возникновении клинических проявлений токсичности или отклонений лабораторных показателей всегда следует учитывать факт применения пациентом других препаратов, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, лекарственных препаратов, способных влиять на выведение метотрексата или его связывание с белками плазмы крови).

#### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Натриофолин медак может снижать эффективность противоэпилептических препаратов: фенобарбитала, фенитоина, примидона и сукцинимидов, и повышать частоту эпилептических приступов (вследствие снижения уровня ферментного активатора противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени в результате действия фолатов) (см. разделы 4.4 и 4.8).

При применении Натриофолина медак одновременно с антагонистами фолиевой кислоты (например, ко-тримоксазолом, пириметамином) эффективность антагонистов фолиевой кислоты может быть либо снижена, либо сведена к нулю.

Было показано, что Натриофолин медак может приводить к усилению как терапевтического, так и токсического действия 5-фторурацила, в связи с чем при совместном применении дозы 5-фторурацила должны быть существенно снижены по сравнению с монотерапией 5-фторурацилом. При комбинированной терапии Натриофолином медак с 5-фторурацилом часто отмечаются следующие побочные реакции: диарея, обезвоживание, стоматит, лейкопения. Реже отмечаются инфекции, тромбоцитопения, тошнота, рвота, запор, недомогание, алоpecia, дерматит и анорексия.

При применении 5-фторурацила в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> (в/в болюсно один раз в неделю) совместно с Натриофолином медак отмечались случаи жизнеугрожающей диареи.

Натриофолин медак не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением 5-фторурацила.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### **Беременность**

Отсутствуют достаточные клинические исследования, проведенные с участием беременных и кормящих женщин. Нет оснований полагать, что фолиниевая кислота

может способствовать развитию каких-либо неблагоприятных эффектов при применении во время беременности.

Метотрексат следует применять во время беременности только по строгим показаниям после определения соотношения пользы лекарственного препарата для матери с возможными рисками для плода. Отсутствуют какие-либо ограничения для применения динатрия фолината с целью снижения токсичности и нейтрализации неблагоприятных эффектов метотрексата или других антагонистов фолатов в случае проведения терапии такими препаратами при беременности и во время кормления грудью.

Как правило, 5-фторурацил противопоказан к применению во время беременности и грудного вскармливания; это также касается комбинированного применения динатрия фолината с 5-фторурацилом. Более подробная информация о рисках применения метотрексата и 5-фторурацила во время беременности и во время кормления грудью содержится в общих характеристиках лекарственных средств, содержащих метотрексат и 5-фторурацил.

#### Период кормления грудью

Достаточная информация о проникновении динатрия фолината в грудное молоко отсутствует. Динатрия фолинат может применяться во время кормления грудью при необходимости проведения терапии в соответствии с показаниями к применению.

#### Фертильность

Нет доступных данных о влиянии фолиниевой кислоты в отдельности на фертильность и репродуктивную функцию.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Натриофолин медак не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Общее состояние пациента и основное заболевание могут оказывать более значимое влияние на способность осуществлять такую деятельность, чем возможные эффекты от применения препарата.

### **4.8 Нежелательные реакции**

Частота:

Очень часто ( $\geq 1/10$ ),

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ),

Редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1000$ ),

Очень редко ( $\leq 1/10\ 000$ );

Неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

#### Все показания

Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Очень редко</u> Аллергические реакции (сенсibilизация), включающие анафилактические /анафилактические реакции, крапивницу
Нарушения со стороны психики	<u>Редко</u> Бессонница, возбуждение и депрессия после введения высоких доз
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Редко</u> Рост числа эпилептических припадков (см. также раздел 4.5)
Нарушения со стороны желудочно-	<u>Редко</u>



кишечного тракта	Желудочно-кишечные расстройства после введения высоких доз
Общие расстройства и реакции в месте введения	<u>Нечасто</u> Лихорадка после введения динатрия фолината в форме раствора для инъекций

В комбинации с 5-фторурацилом

Динатрия фолинат усиливает токсичность 5-фторурацила (см. раздел 4.5). В целом профиль безопасности зависит от выбранного режима химиотерапии 5-фторурацилом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Очень часто</u> Недостаточность функции костного мозга, в том числе с летальным исходом
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<u>Неизвестно</u> Гипераммониемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Часто</u> Ладонно-подошвенный синдром
Общие расстройства и реакции в месте введения	<u>Очень часто</u> Мукозит, в том числе стоматит и хейлит. Сообщалось о случаях летального исхода в результате развития мукозита

Месячные режимы химиотерапии:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<u>Очень часто</u> Тошнота и рвота
---	---------------------------------------

Натриофолин медак не оказывает влияние на другие проявления токсичности 5-фторурацила (например, нейротоксичность)

Недельные режимы химиотерапии:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Очень часто</u> Недостаточность костного мозга, включающая летальные случаи
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<u>Очень часто</u> Диарея высокой степени токсичности и обезвоживание, требующие госпитализации для проведения необходимой терапии и приводящие к летальному исходу

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

После регистрации лекарственных препаратов важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственных препаратов через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Передозировка**

При применении динатрия фолината в дозах, значительно превышающих рекомендованные, проявления передозировки не наблюдаются.

При применении метотрексата передозировка динатрия фолинатом может привести к снижению эффективности метотрексата.

В случае передозировки при лечении комбинацией динатрия фолината и 5-фторурацила необходимо следовать рекомендациям по лечению передозировки 5-фторурацила.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Другие терапевтические препараты все. Препараты, снижающие токсичность цитостатической терапии. Натрия фолинат.

Код АТХ V03AF06

#### *Механизм действия*

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 в синтезе пуринов, синтезе пиримидиновых нуклеотидов и метаболизме аминокислот.

#### *Фармакодинамические эффекты*

*Биохимическое обоснование применения динатрия фолината при интоксикации метотрексатом*

Фолиниевая кислота часто применяется для ослабления токсичности и противодействия антагонистам фолиевой кислоты, таким как метотрексат. Фолиниевая кислота и антагонисты фолатов конкурируют за один и тот же мембранный переносчик и транспорт внутрь клеток, стимулируя выброс антагонистов фолиевой кислоты из клеток. Фолиниевая кислота защищает клетки от действия антагонистов фолиевой кислоты благодаря пополнению сниженного резерва фолатов. Фолиниевая кислота не требует восстановления дигидрофолатредуктазой, и, таким образом, является источником восстановленного тетрагидрофолата, благодаря чему может преодолевать блокаду антагонистов фолатов и служить источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

*Биохимическое обоснование применения динатрия фолината в комбинации с 5-фторурацилом:* 5-фторурацил ингибирует синтез ДНК посредством связывания с тимидилатсинтетазой. Совместное введение динатрия фолината с 5-фторурацилом приводит к формированию стабильного трехкомпонентного комплекса, состоящего из тимидилатсинтетазы, 5-фтордеоксиуридинмонофосфата и 5,10-метилентетрагидрофолата. Это приводит к более интенсивному блоку тимидилатсинтетазы с усилением ингибирования синтеза ДНК, результатом которого является повышение цитотоксичности по сравнению с таковой при монотерапии 5-фторурацилом.

#### **5.2 Фармакокинетические свойства**

##### *Абсорбция*

Было проведено сравнительное фармакокинетическое исследование с целью демонстрации биоэквивалентности динатрия фолината зарегистрированному референтному препарату кальция фолинату. Были достигнуты определенные критерии биоэквивалентности в отношении фармакокинетических параметров D- и L-фолиниевой кислоты и для метаболита 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. Растворы кальция фолината и динатрия фолината биоэквивалентны.

#### *Распределение*

Объем распределения фолиниевой кислоты не установлен. При внутривенном введении Натриофолина медак концентрации D/L-формилтетрагидрофолиевой кислоты, фолиниевой кислоты в плазме достигают максимального значения через 10 минут.

#### *Биотрансформация*

Активный изомер, L-5-формилтетрагидрофолиевая (фолиниевая) кислота, быстро метаболизируется в печени в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. Предполагается, что это превращение не связано с присутствием дигидрофолатредуктазы и происходит наиболее быстро и полно при приеме внутрь, чем при парентеральном введении.

#### *Элиминация*

Неактивный изомер, D-5-формилтетрагидрофолиевая кислота, выводится практически полностью в неизменном виде через почки. Небольшая часть активного изомера L-5-формилтетрагидрофолиевой кислоты выводится в неизменном виде через почки, но большая часть активного изомера метаболизируется в фолиевую кислоту.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Исследования токсичности комбинированного применения 5-фторурацила не проводились.

Отсутствует дополнительная информация, имеющая значение для врача, назначающего препарат, которая не включена в другие соответствующие разделы краткой характеристики лекарственного препарата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Натрия гидроксид 20% (5 М)

Кислота хлороводородная 3.7% (1 М)

Вода для инъекций

\* Флакон заполнен азотом (q.s., для создания инертной атмосферы)

### **6.2 Несовместимость**

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в разделе 4.2.

### **6.3 Срок годности**

30 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

После разведения в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) или смешивания с 5-фторурацилом физическая и химическая стабильность динатрия фолината подтверждена в течение 72 часов при температуре 20 – 25 °С.

С микробиологической точки зрения после вскрытия флакона препарат следует применять незамедлительно. Если препарат не был применен сразу, медицинские работники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое не должно превышать 24 часа при температуре 2 – 8°С.

#### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.  
Хранить в недоступном для детей месте!

#### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 2 мл или 8 мл препарата помещают в стеклянный флакон. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона.

#### **6.6 Особые меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Флакон препарата предназначен только для однократного применения. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

#### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон: +7 7273912706, эл.адрес: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№015099 (100 мг/2 мл)

РК-ЛС-5№015100 (400 мг/8 мл)

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 10 января 2010

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 13 января 2021

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>