

Склад

діюча речовина: 1 мл розчину містить кальцію фолінату 10,8 мг, що еквівалентно фолінової кислоти 10 мг;

1 флакон містить кальцію фолінату 540 мг, що еквівалентно 500 мг фолінової кислоти;

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

Лікарська форма

Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії. Кальцію фолінат. Код АТХ V03A F03.

Фармакодинаміка

Кальцію фолінат є кальцієвою сіллю 5-формілтетрагідрофолієвої кислоти. Він є активним метаболітом фолінової кислоти та важливим коферментом, необхідним для синтезу нуклеїнових кислот при цитостатичній терапії.

Кальцію фолінат часто застосовується для зниження токсичного ефекту або нейтралізації дії антагоністів фолатів (наприклад, метотрексату).

Кальцію фолінат і антагоністи фолатів використовують один і той самий мембранний транспортер та конкурують за транспорт до клітин, завдяки чому стимулюється відтік антагоністів фолатів. Кальцію фолінат також захищає клітини від дії антагоністів фолатів, поповнюючи знижений резерв фолатів. Він є джерелом відновленого H4-фолату. Завдяки цьому він може обходити блокаду антагоністів фолатів і бути джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти.

Кальцію фолінат також часто застосовується як біохімічний модулятор для підвищення цитотоксичної активності 5-фторурацилу (5-ФУ). 5-ФУ інгібує тимідилатсинтазу (ТС) - ключовий фермент, який бере участь у біосинтезі піримідину. А кальцію фолінат посилює пригнічення ТС завдяки збільшенню внутрішньоклітинного резерву фолатів, що стабілізує комплекс 5-ФУ-ТС та

підвищує його активність.

Також внутрішньовенне введення кальцію фолінату запобігає нестачі фолатів та відновлює їх запас, якщо це не можна зробити, застосовуючи фолієву кислоту перорально. Така процедура застосовується при повному парентеральному харчуванні та тяжких випадках мальабсорбції. Внутрішньовенне введення кальцію фолінату призначається також для лікування мегалобластної анемії, викликаной нестачею фолієвої кислоти, якщо пероральне застосування неможливе.

Фармакокінетика

Абсорбція

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

Метаболізм

Кальцію фолінат є рацематом. Активним енантіомером є L-форма (L-5-формілтетрагідрофолієва кислота, L-5-формілтетрагідрофолат).

Головним метаболітом фолінової кислоти є 5-метилтетрагідрофолієва кислота (5-метилтетрагідрофолат), яка виробляється переважно у печінці та слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Розподіл

Об'єм розподілу фолінової кислоти невідомий.

Максимальна концентрація вихідної сполуки в плазмі крові (D/L-5-формілтетрагідрофолієвої кислоти, фолінової кислоти) досягається через 10 хвилин після внутрішньовенного введення.

Після введення дози 25 мг площа під фармакокінетичною кривою L-5-формілтетрагідрофолату і 5-метилтетрагідрофолату становить відповідно $28,4 \pm 3,5$ мг•хв/л та 129 ± 112 мг•хв/л. Неактивний D-ізомер наявний у вищій концентрації, ніж L-5-формілтетрагідрофолат.

Елімінація

Період напіввиведення активної L-форми становить 32–35 хвилин, а неактивної D-форми – 352-485 хвилин.

Загальний кінцевий період напіввиведення активних метаболітів становить приблизно 6 годин (після внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування).

Екскреція

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

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 для профілактики і лікування дефіциту фолатів, якщо пероральний прийом фолієвої кислоти неможливий.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до кальцію фолінату або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу лікарського засобу;
- перніціозна анемія та інші мегалобластні анемії, спричинені дефіцитом вітаміну B12.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Якщо кальцію фолінат вводити у комбінації з антагоністом фолієвої кислоти (наприклад, із котримоксазолом, піриметаміном), ефект антагоніста фолієвої кислоти може бути зменшений або повністю нейтралізований.

Сумісне застосування кальцію фолінату з протиепілептичними лікарськими засобами фенобарбіталом, фенітоїном, примідоном і сукцинімідом спричиняє зниження їх протиепілептичної активності та може збільшувати частоту нападів (може відбуватися зменшення рівня у плазмі крові протисудомних лікарських засобів, що індукують ферменти, оскільки печінковий метаболізм активізується внаслідок того, що фолати являють собою один із кофакторів).

Кальцію фолінат може призвести до посилення як терапевтичної, так і токсичної дії 5-ФУ, у зв'язку з чим при їх сумісному застосуванні дозу 5-ФУ необхідно

зменшити.

Особливості застосування

Кальцію фолінат можна вводити лише внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Забороняється інтратекальне застосування лікарського засобу.

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

Кальцію фолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемій, обумовлених дефіцитом вітаміну B12.

Багато цитотоксичних лікарських засобів, які є прямими або непрямими інгібіторами синтезу ДНК, спричиняють макроцитоз (зокрема гідроксикарбамід, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін). Такий макроцитоз не слід лікувати фоліновою кислотою. У хворих на епілепсію, які приймають фенобарбітал, фенітоїн, примідон і сукцинамід, під час терапії кальцію фолінатом може підвищуватися частота епілептичних нападів унаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. Тому в таких випадках потрібен пильний клінічний нагляд, а також, при необхідності, моніторинг концентрації протиепілептичних лікарських засобів у плазмі крові та корекція їх доз у період лікування кальцію фолінатом і після його відміни.

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з метотрексатом.

Рекомендації щодо запобігання 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 випадання осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі існує вища ймовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Ниркова недостатність (яка розвинулася у процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування) асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому в таких випадках може бути необхідним застосування кальцію фолінату у підвищених дозах або протягом тривалішого часу.

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.

У разі передозування 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 засоби, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад, впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Застосування кальцію фолінату у поєднанні з 5-ФУ

Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-ФУ, особливо у літніх та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит, діарея. Ці побічні ефекти можуть бути дозолімітувальними. Якщо необхідно знизити дози через токсичні ефекти при комбінованому застосуванні 5-ФУ і кальцію фолінату, дози 5-ФУ треба знижувати більше, ніж при монотерапії 5-ФУ. Лікування 5-ФУ у поєднанні з кальцію фолінатом не слід проводити 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-ФУ пацієнтам літнього віку і тим, хто раніше одержував променеви терапію.

Не слід змішувати кальцію фолінат із 5-фторурацилом в одній внутрішньовенній ін'єкції або інфузії.

При комбінованій терапії 5-ФУ і кальцію фолінатом слід контролювати рівень кальцію і, якщо необхідно, призначати препарати кальцію.

Розчини для інфузій, приготовані шляхом розведення лікарського засобу 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 °C.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій необхідно вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використали негайно, за тривалістю та умовами його зберігання має слідувати медичний персонал. Зазвичай час зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2-8 0C, якщо тільки розчин не готували у контрольованих та атестованих асептичних умовах.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу (8,25 мг/мл) натрію, тобто майже вільний від натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Немає відомостей про здатність кальцію фолінату впливати на керування автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Немає свідчень того, що кальцію фолінат чинить шкідливий вплив при застосуванні у період вагітності, однак належні ретельно контрольовані дослідження застосування у період вагітності або годування груддю не проводилися.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначають 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 для застосування кальцію фолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрексату.

Застосування 5-ФУ у період вагітності або годування груддю протипоказане. Це також стосується і комбінованої терапії 5-ФУ у поєднанні з кальцію фолінатом. Детальніша інформація з цього приводу наведена в інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолієвої кислоти і 5-ФУ.

Період годування груддю.

Невідомо, чи екскретується кальцію фолінат у грудне молоко. При необхідності кальцію фолінат можна застосовувати у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань. У разі необхідності лікування слід припинити годування груддю.

Спосіб застосування та дози

Кальцію фолінат-Віста призначений лише для внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування.

Забороняється інтратекальне застосування лікарського засобу.

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

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

Кальціумфолінатний захист при терапії метотрексатом

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

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

Кальціумфолінатний захист є необхідним у разі застосування метотрексату в дозах понад 500 мг/м² поверхні тіла та доцільним при дозах метотрексату 100-500 мг/м² поверхні тіла. Нижче наведені рекомендації щодо застосування кальцію фолінату дорослим, пацієнтам літнього віку та дітям.

Дози та тривалість терапії кальцію фолінатом визначають з урахуванням доз і схеми лікування метотрексатом, наявності симптомів токсичної дії, а також індивідуальних показників екскреції метотрексату. Кальцію фолінат слід вводити у дозі 15 мг (6-12 мг/м² 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 лікарського засобу у вигляді капсул.

Через 48 годин після початку інфузії метотрексату вимірюють залишкову концентрацію метотрексату в крові. Якщо вона менша за 0,5 мкмоль/л, терапію кальцію фолінатом можна припинити. Якщо ж концентрація метотрексату перевищує 0,5 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 мкмоль/л:

- при концентрації метотрексату $\geq 0,5$ мкмоль/л – у дозі 15 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 1,0$ мкмоль/л – у дозі 100 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату $\geq 2,0$ мкмоль/л – у дозі 200 мг/м² 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 в сироватці крові для контролю функції нирок.

Комбінована терапія у поєднанні з 5-ФУ

Застосовують різні схеми терапії 5-ФУ у поєднанні з кальцію фолінатом, проте перевага якоїсь із них дотепер не доведена. Нижче описані деякі схеми лікування дорослих і пацієнтів літнього віку 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/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім – 5-фторурацил у дозі 400 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і 5-фторурацил у дозі 600 мг/м² поверхні тіла шляхом 22-годинної внутрішньовенної інфузії протягом наступних 2 днів, кожні два тижні у день 1-й та 2-й. *Схема з повторенням курсів щотижня:* кальцію фолінат вводять у дозі 20 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 200-500 мг/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії; 5-фторурацил у дозі 500 мг/м² 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/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 200-500 мг/м² поверхні тіла шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім одразу ж вводять 5-фторурацил у дозі 425 мг/м² або 370 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Під час комбінованої 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 дозолімітувальних 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/м² поверхні тіла кожні 6 годин (добова доза становить 80 мг/м² поверхні тіла) або приймати перорально по 20 мг/м² поверхні тіла 4 рази на добу через рівні проміжки часу. Добову дозу кальцію фолінату коригувати 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 слід припинити і вводити 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, зумовленої дефіцитом фолієвої кислоти, а також для профілактики і лікування дефіциту фолатів, коли пероральний прийом фолієвої кислоти неможливий або неефективний (наприклад, при парентеральному харчуванні або при наявності тяжкого синдрому мальабсорбції).

Діти

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

Передозування

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

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

Побічні реакції

Небажані побічні реакції наведено за системами органів та частотою: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних).

При застосуванні за усіма показаннями

З боку імунної системи: рідкісні – алергічні реакції, зокрема анафілактоїдні/анафілактичні реакції та кропив'янка.

Психічні порушення: поодинокі – безсоння, збуджений стан і депресія при застосуванні високих доз лікарського засобу.

З боку шлунково-кишкового тракту: поодинокі – шлунково-кишкові розлади після застосування високих доз лікарського засобу.

З боку нервової системи: поодинокі – збільшення частоти епілептичних нападів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. У пацієнтів, які отримували фолінову кислоту в поєднанні з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що вони викликають вищенаведені синдроми, були летальні випадки. Не можна виключити, що фолінова кислота спричинила виникнення вищенаведених синдромів.

Загальні порушення та стан місця введення: нечасті – пропасниця.

При комбінованій терапії з 5-фторурацилом

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

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – недостатність кісткового мозку, включаючи летальні випадки.

З боку обміну речовин та харчування: частота невідома – гіперамоніємія.

Загальні порушення та стан місця введення: дуже часті – запалення слизових оболонок, включаючи стоматит і хейліт. Були летальні випадки в результаті запалення слизових оболонок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Схема лікування з повторенням терапевтичних курсів щомісяця

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – блювання та нудота.

Загальні порушення та стан місця введення: дуже часті – запалення слизових оболонок (тяжкі).

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

Схема лікування з повторенням терапевтичних курсів щотижня.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – тяжка діарея і зневоднення, що вимагають госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності

30 місяців.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці, при температурі від 2 °C до 8 °C (у холодильнику). Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 50 мл розчину у скляних флаконах янтарного кольору. Флакони закупорені гумовими пробками, які обжаті алюмінієвими ковпачками с поліпропіленовими дисками. По 1 флакону у коробках з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Пфаффенрідер Штрассе 5, Вольфратсхаузен, Баварія, 82515, Німеччина.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).