

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ-БЕЛМЕД, 10 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один миллилитр раствора содержит *действующее вещество* – фолиниевая кислота (в виде кальция фолината) – 10 мг.

Одна ампула содержит – 30 мг или 50 мг.

Один флакон содержит 100 мг.

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* натрия хлорид, натрия гидроксида 1 М раствор.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачный светло-зеленовато-желтого цвета раствор.

pH от 6,5 до 8,5.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

- интоксикация антагонистами фолиевой кислоты, такими как метотрексат; в цитотоксической терапии и при передозировке у взрослых и детей (схема защитного применения кальция фолината);
- в составе комбинированной цитотоксической терапии с 5-фторурацилом.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

##### **Схема защитного применения кальция фолината в терапии метотрексатом:**

Схемы применения кальция фолината зависят от схем терапии высокими и средними дозами метотрексата, поэтому за необходимой информацией следует обращаться к соответствующим протоколам лечения метотрексатом.

Следующие рекомендации могут служить ориентиром для определения доз и схемы защитного применения кальция фолината у взрослых, детей и пациентов пожилого возраста.

Профилактика токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах, осуществляется путем парентерального введения у пациентов с синдромом мальабсорбции или другими нарушениями желудочно-кишечного тракта, при которых нарушено всасывание. Дозы более 25-50 мг следует вводить только парентерально, учитывая эффект насыщения при абсорбции кальция фолината в желудочно-кишечном тракте.

Защитная терапия кальция фолинатом необходима, когда метотрексат назначается в дозах, превышающих 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, и должна назначаться в дозах от 100 мг/м<sup>2</sup> до 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

Доза и длительность применения кальция фолината в первую очередь зависят от типа и доз терапии метотрексатом, возникновения симптомов токсичности и индивидуальных особенностей экскреции метотрексата. Как правило, первая доза кальция фолината

составляет 15 мг (6–12 мг/м<sup>2</sup>) и назначается через 12–24 часа после начала инфузии метотрексата. Эту же дозу назначают каждые 6 часов в течение 72 часов. После парентерального введения нескольких доз лечение может быть продолжено пероральными формами препарата.

Также неотъемлемым дополнением к введению кальция фолината при профилактике токсического действия метотрексата, применяемого в высоких дозах являются мероприятия, способствующие ускорению экскреции метотрексата (поддержание высокого уровня диуреза и подщелачивание мочи). Функция почек должна ежедневно контролироваться путем измерения уровня креатинина в сыворотке крови.

Остаточный уровень метотрексата в крови следует измерить через 48 часов после начала инфузии метотрексата. Если остаточная концентрация метотрексата составляет > 0,5 мкмоль/л, то режим дозирования кальция фолината следует корректировать в соответствии со следующей таблицей:

|                                                                                                 |                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Остаточная концентрация метотрексата в крови через 48 часов после начала введения метотрексата: | Дополнительное введение доз кальция фолината каждые 6 часов в течение 48 часов или до снижения концентрации метотрексата ниже 0,05 мкмоль/л: |
| ≥ 0,5 мкмоль/л                                                                                  | 15 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                         |
| ≥ 1,0 мкмоль/л                                                                                  | 100 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                        |
| ≥ 2,0 мкмоль/л                                                                                  | 200 мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                        |

### **Цитотоксическая терапия в комбинации с 5-фторурацилом:**

Применяют различные схемы и дозы, однако, оптимальная доза или схема не определены.

Ниже описаны некоторые схемы лечения у взрослых и пациентов пожилого возраста с распространенным или метастатическим колоректальным раком. Данные о применении кальция фолината в комбинации с 5-фторурацилом у детей отсутствуют.

#### Двухмесячный режим:

кальция фолинат в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> путем внутривенной инфузии в течение двух часов, с последующим внутривенным болюсом 400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила и 22-часовой внутривенной инфузией 5-фторурацила (600 мг/м<sup>2</sup>) в течение двух последовательных дней, каждые 2 недели в 1 и 2 дни.

#### Недельный режим:

кальция фолинат в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно болюсно или от 200 до 500 мг/м<sup>2</sup> инфузионно в течение 2 часов и болюсное введение 500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила в середине или в конце инфузии кальция фолината.

#### Месячный режим:

кальция фолинат в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> вводят внутривенно болюсно или от 200 до 500 мг/м<sup>2</sup> инфузионно в течение 2 часов, после чего сразу же введения 425 мг/м<sup>2</sup> или 370 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила в виде внутривенной болюсной инъекции в течение пяти последовательных дней.

При применении кальция фолината в комбинации с 5-фторурацилом может потребоваться коррекция дозы 5-фторурацила и интервалов между применением в зависимости от состояния пациента, клинического ответа и дозолимитирующих токсических эффектов, как заявлено в информации по препарату 5-фторурацил. Уменьшение дозы кальция фолината не требуется.

Количество повторных курсов – определяется лечащим врачом.

### **Применение кальция фолината в качестве антидота антагонистов фолиевой кислоты триметрексата, триметоприма и пириметамина:**

#### Токсичность триметрексата:

- Профилактика: кальция фолинат следует вводить ежедневно во время лечения триметрексатом и в течение 72 часов после последней дозы триметрексата. Кальция

фолинат можно вводить либо внутривенно в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 5-10 минут каждые 6 часов до достижения общей суточной дозы 80 мг/м<sup>2</sup>, либо перорально, разделенной на 4 дозы по 20 мг/м<sup>2</sup> через равные интервалы времени. Суточные дозы кальция фолината следует корректировать в зависимости от гематологической токсичности триметрексата.

- Передозировка триметрексатом (возможна при применении триметрексата в дозах выше 90 мг/м<sup>2</sup> без сопутствующего назначения кальция фолината): после прекращения применения триметрексата кальция фолинат вводится внутривенно в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов в течение 3 дней.

#### Токсичность триметоприма:

После прекращения введения триметоприма, кальция фолинат вводят внутривенно в дозе 3-10 мг в день до нормализации показателей крови.

#### Токсичность пириметамина:

- При применении высоких доз пириметамина или длительного лечения низкими дозами, следует одновременно вводить кальция фолинат в дозе от 5 до 50 мг/день, в зависимости от количества форменных элементов периферической крови.

#### Особые группы пациентов

##### Дети

Недостаточно данных о применении у детей и подростков.

#### Способ применения

**Кальция фолинат-Белмед следует вводить только внутривенно или внутримышечно, запрещено вводить интратекально.**

Сообщалось о случаях смерти пациентов при интратекальном введении фолиниевой кислоты после интратекальной передозировки метотрексата.

При внутривенном введении необходимо вводить не более 160 мг кальция фолината в минуту из-за содержания в растворе кальция.

Для внутривенной инфузии кальция фолинат может быть разведен 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором декстрозы. Инструкции по разведению препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кальция фолинату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пернициозная анемия или другие виды анемии, обусловленные дефицитом витамина В<sub>12</sub>. Возможна вероятность достижения гематологической ремиссии, а неврологические нарушения продолжают проявляться.

Информацию о применении кальция фолината в комбинации с 5-фторурацилом, метотрексатом во время беременности и периода грудного вскармливания – см. раздел 4.6, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, которые содержат метотрексат и 5-фторурацил.

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

**Кальция фолинат-Белмед следует вводить только внутримышечно или внутривенно, запрещено вводить интратекально.**

Сообщалось о случаях смерти пациентов при интратекальном введении фолиниевой кислоты после интратекальной передозировки метотрексатом.

##### Общие

Применение кальция фолината в сочетании с метотрексатом или 5-фторурацилом должно осуществляться под контролем опытного врача-онколога.

Кальция фолинат может маскировать клиническую картину пернициозной анемии и других анемий, обусловленных дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

Многие цитотоксические препараты приводят к развитию макроцитоза (в частности, прямые или косвенные ингибиторы синтеза ДНК – гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Такой макроцитоз не следует лечить фолиниевой кислотой. У пациентов с эпилепсией, получающих лечение фенобарбиталом, фенитоином, примидоном и сукцинимидом, при терапии кальция фолинатом существует риск повышения частоты приступов вследствие снижения концентрации противосудорожных препаратов в плазме крови. Рекомендуется клинический мониторинг, контроль концентрации препаратов в плазме крови и, при необходимости, коррекция дозы противосудорожных препаратов во время применения кальция фолината и после окончания курса терапии (см. также раздел 4.5).

#### *Применение кальция фолината в сочетании с 5-фторурацилом*

Кальция фолинат может усиливать токсическое действие 5-фторурацила, особенно у пациентов пожилого возраста или ослабленных пациентов. Частыми проявлениями токсического действия являются лейкопения, мукозит, стоматит и/или диарея, которые могут быть дозозамещающими. При необходимости снижения доз вследствие токсических эффектов при комбинированном применении 5-фторурацила и кальция фолината, дозы 5-фторурацила следует снижать значительно больше, чем при монотерапии 5-фторурацилом.

Комбинированную терапию 5-фторурацилом и кальция фолинатом не следует начинать или продолжать, если у пациента наблюдаются признаки токсического поражения желудочно-кишечного тракта, независимо от их степени тяжести. Комбинированную терапию можно применять только после полного исчезновения симптомов желудочно-кишечной токсичности.

Поскольку диарея может быть признаком желудочно-кишечной токсичности (которая может привести к быстрому клиническому ухудшению состояния пациента, вплоть до летального исхода), пациенты с диареей должны находиться под пристальным наблюдением до полного исчезновения соответствующих симптомов. Если при лечении у пациента наблюдается диарея и/или стоматит, рекомендуется снизить дозу 5-фторурацила до полного исчезновения симптомов. Особая осторожность необходима при лечении ослабленных пациентов и пациентов пожилого возраста.

Рекомендовано назначать низкие начальные дозы 5-фторурацила пациентам пожилого возраста и тем пациентам, которые ранее получали лучевую терапию.

Кальция фолинат нельзя смешивать с 5-фторурацилом при одновременном внутривенном введении (инъекция или инфузия). Для получения дополнительной информации см. раздел 6.2.

При комбинированной терапии 5-фторурацилом и кальция фолинатом у пациентов, следует контролировать уровень кальция в крови и, при необходимости, проводить сопутствующую терапию препаратами кальция.

#### *Применение кальция фолината в сочетании с метотрексатом*

Кальция фолинат не защищает от токсических эффектов не гематологического характера во время терапии метотрексатом (например, от нефротоксического действия вследствие преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах). У пациентов с задержкой элиминации метотрексата на ранней фазе выше вероятность развития обратимой почечной недостаточности и других токсических эффектов, связанных с применением метотрексата. Наличие предшествующей или вызванной метотрексатом почечной недостаточности, которая связана с замедленной экскрецией метотрексата, может требовать применения более высоких доз или большей продолжительности курса терапии кальция фолинатом.

Следует избегать применения чрезмерных доз кальция фолината, поскольку это может приводить к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно в случае опухолей центральной нервной системы, в которых наблюдается накопление кальция фолината после нескольких курсов лечения.

В случае развития резистентности к метотрексату вследствие ухудшения мембранного транспорта также развивается резистентность к кальция фолинату, поскольку оба лекарственных препарата переносятся одной и той же транспортной системой.

При случайной передозировке антагонистами фолиевой кислоты (например, метотрексатом) необходимо оказывать неотложную медицинскую помощь. Увеличение интервала времени между введением метотрексата и кальция фолината приводит к снижению эффективности последнего.

При выявлении клинических проявлений токсичности или отклонений лабораторных показателей необходимо удостовериться, не принимает ли пациент другие лекарственные препараты, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, препараты, которые могут влиять на элиминацию метотрексата или связываться с белками плазмы крови).

#### **Вспомогательные вещества, наличие которых в составе надо учитывать**

Этот лекарственный препарат содержит 3,3 мг (0,14 ммоль) натрия на один мл.

Доза менее 7 мл (70 мг):

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 7 мл, то есть по сути не содержит натрия.

Для максимальных разовых доз 500 мг/м<sup>2</sup>, например, 850 мг (при средней поверхности тела 1,7 м<sup>2</sup>):

Максимальная разовая доза содержит 280,5 мг натрия на 85 мл, что эквивалентно 14% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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

При одновременном применении кальция фолината с антагонистами фолиевой кислоты (например, с котримоксазолом, пириметамином), эффективность антагонистов фолиевой кислоты может снижаться или полностью нейтрализоваться.

Кальция фолинат может снизить действие противоэпилептических препаратов (фенобарбитала, примидона и фенитоина, сукцинимидов), а также повышать частоту эпилептических приступов (вследствие снижения уровня ферментативных индукторов противоэпилептических препаратов в плазме из-за ускорения метаболических процессов в печени, так как фолаты являются одним из кофакторов) (см. также разделы 4.4 и 4.8).

При комбинированном применении кальция фолината и 5-фторурацила эффективность действия и токсичность последнего повышаются (см. раздел 4.4, 4.5 и 4.8).

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

##### *Беременность*

Достоверные и контролируемые клинические исследования у беременных и кормящих женщин не проводились. Не проводились исследования репродуктивной токсичности кальция фолината на животных. Не доказано, что фолиниевая кислота оказывает вредное воздействие при применении во время беременности.

Во время беременности метотрексат следует применять только по строгим показаниям, когда польза препарата для матери превышает потенциальный риск для плода. Если, несмотря на беременность или кормление грудью, назначается метотрексат или другие антагонисты фолиевой кислоты, то для снижения токсичности или нейтрализации нежелательного воздействия нет никаких ограничений в отношении применения кальция фолината.

Применение 5-фторурацила, как правило, противопоказано во время беременности и в период лактации; это относится также к комбинированному применению кальция фолината с 5-фторурацилом.

Дополнительно ознакомьтесь с информацией о лекарственном препарате метотрексат других антагонистах фолиевой кислоты и лекарственных препаратах, содержащих 5-фторурацил.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, проникает ли кальция фолинат в грудное молоко. Кальция фолинат может применяться в период лактации, когда это считается необходимым в соответствии с терапевтическими показаниями.

#### *Фертильность*

Исследования влияния кальция фолината на фертильность у человека не проводились.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Кальция фолинат не влияет на способность к управлению транспортными средствами и на работу с потенциально опасными механизмами.

### **4.8 Нежелательные реакции**

Ниже приводятся нежелательные реакции, классифицированные в соответствии с частотой встречаемости и классом систем органов. Частота определялась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ); неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

#### **По обоим терапевтическим показаниям**

##### *Нарушения со стороны иммунной системы:*

очень редко: аллергические реакции, включая анафилактоидные/анафилактические реакции, крапивница.

##### *Психические нарушения:*

редко: бессонница, возбуждение, депрессия (при применении высоких доз).

##### *Нарушения со стороны нервной системы:*

редко: увеличение частоты возникновения эпилептических приступов (см. также раздел 4.5), судороги, обморочные состояния. Также сообщалось о приступах у пациентов, не страдающих эпилепсией, при терапии высокими дозами кальция фолината.

##### *Желудочно-кишечные нарушения:*

редко: желудочно-кишечные расстройства после применения высоких доз.

##### *Общие нарушения и реакции в месте введения:*

нечасто: лихорадка.

Были зарегистрированы случаи синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), часть из которых приводили к летальному исходу, у пациентов, получавших фолинат кальция в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для лечения данных осложнений. Нельзя исключать возможность, что причиной мог послужить кальция фолинат.

Кроме того, могут возникать гематологические нежелательные реакции, такие как лейкоцитопения и тромбоцитопения. Эти нежелательные реакции зависят от дозы, и их проявление обычно можно ослабить путем снижения доз цитотоксических препаратов. Эти нежелательные реакции можно контролировать путем тщательного мониторинга гематологических показателей (например, уровень лейкоцитов, тромбоцитов, сывороточный уровень электролитов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и креатинина).

#### **Комбинированная терапия с 5-фторурацилом:**

Как правило, профиль безопасности зависит от применяемой схемы терапии 5-фторурацилом, поскольку при таком комбинированном применении может усиливаться его токсичность.

##### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

очень часто: недостаточность костного мозга, включая случаи летального исхода.

*Нарушения метаболизма и питания:*

неизвестно: гипераммониемия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто: пальмарно-подошвенная эритродизестезия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

очень часто: мукозит, включая стоматит и хейлит, фарингит, эзофагит, проктит.

Сообщалось о летальных случаях в результате мукозита.

Месячный режим:

*Желудочно-кишечные нарушения:*

очень часто: рвота и тошнота. Не наблюдалось других 5-фторурацил-индуцированных проявлений токсичности (например, нейротоксичности).

Недельный режим:

*Желудочно-кишечные нарушения:*

очень часто: диарея с высокой степенью интоксикации, и обезвоживание, требующее стационарного лечения, включая случаи летального исхода.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

**4.9 Передозировка**

О последствиях применения кальция фолината в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, не сообщалось. Однако высокие дозы кальция фолината могут нейтрализовать химиотерапевтический эффект антагонистов фолиевой кислоты.

При передозировке 5-фторурацилом в сочетании с кальция фолинатом необходимо принимать меры, рекомендованные при передозировке 5-фторурацилом.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Другие лечебные средства. Дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии.

**АТХ:** V03AF03.

Кальция фолинат является кальциевой солью 5-формилтетрагидрофолиевой кислоты, активный метаболит фолиевой кислоты и необходимый кофермент для синтеза нуклеиновых кислот.

Кальция фолинат часто применяется для снижения токсичности и нейтрализации действия антагонистов фолиевой кислоты (в частности метотрексата). Антагонисты фолатов и кальция фолинат переносятся одними и теми же мембранными транспортными агентами и конкурируют за них друг с другом для транспортирования в клетку, стимулируя отток антагонистов фолатов. Кальция фолинат также защищает клетки от действия антагонистов фолиевой кислоты благодаря пополнению пониженного резерва фолатов в организме. Он является источником восстановленного тетрагидрофолата, благодаря чему может обходить блокаду антагонистов фолатов и быть источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

Кальция фолинат часто используется как биохимический модулятор для повышения цитотоксической активности 5-фторурацила, который ингибирует тимидилатсинтазу (ключевой фермент, участвующий в биосинтезе пиримидина), а кальция фолинат усиливает ингибирование тимидилатсинтазы за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов, тем самым стабилизируя комплекс 5-фторурацил-тимидилатсинтаза и увеличивая цитотоксическую активность.

Внутривенно кальция фолинат применяют для профилактики и лечения дефицита фолатов, когда данное состояние не может быть скорректировано пероральным приемом фолиевой кислоты, например, при парентеральном питании и тяжелых нарушениях мальабсорбции. Кальция фолинат также показан для лечения мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, при невозможности перорального приема.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### *Абсорбция*

При внутримышечном введении водного раствора системная биодоступность кальция фолината сопоставима с внутривенным введением. Однако, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) при внутримышечном введении ниже.

### *Распределение*

Объем распределения фолиниевой кислоты неизвестен.

Максимальная концентрация исходного соединения (фолиевой кислоты, D/L-формилтетрагидрофолиевой кислоты) в плазме крови достигается через 10 минут после внутривенного введения.

После введения дозы 25 мг площадь под фармакокинетической кривой (AUC) для L-5-формилтетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата составляла  $28,4 \pm 3,5$  мг•мин/л и  $129 \pm 112$  мг•мин/л соответственно. Неактивный D-изомер присутствует в более высокой концентрации, чем L-5-формилтетрагидрофолат.

### *Биотрансформация*

Кальция фолинат представляет собой рацемат, где L-форма (L-формилтетрагидрофолат) является активным энантиомером. Основным метаболитом фолиевой кислоты является 5-метил-тетрагидрофолат, который преимущественно образуется в печени и слизистой оболочке кишечника.

### *Элиминация*

Период полувыведения составляет 32-35 минут для активной L-формы и 352-485 минут для неактивной D-формы. Общий период полувыведения активных метаболитов составляет около 6 часов (при внутривенном и внутримышечном введении).

### *Экскреция*

80-90% выводится с мочой (в виде, 5- и 10-формилтетрагидрофолатов, неактивных метаболитов), 5-8% выводится с каловыми массами.

## 5.3 Данные доклинической безопасности

Дополнительные данные, помимо описанных ранее, в данной общей характеристике лекарственного препарата, не приводятся.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид,  
натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH),  
хлористоводородная кислота 1 М раствор (для коррекции pH),  
вода для инъекций.

### 6.2 Несовместимость

Сообщалось о несовместимости инъекционных форм кальция фолината с инъекционными формами *дроперидола*, *5-фторурацила*, *фоскарнета* и *метотрексата*, вследствие образования преципитата или помутнения вводимых растворов.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### 6.3 Срок годности

2 года.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2-8° С).

Хранить ампулы/флаконы во внешней упаковке для защиты от света.

### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл или 5 мл в ампулы из коричневого стекла вместимостью 5 мл.

На ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем и скарификатором ампульным помещают в пачку из картона.

При использовании ампул с кольцом излома допускается упаковка ампул без скарификатора ампульного.

По 10 мл во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл из бесцветного или темного стекла, укупоренные резиновыми пробками и обкатанные колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По одному, пять или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед введением следует визуально осмотреть ампулу с кальция фолинатом. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения должен представлять собой прозрачный светло-зеленовато-желтого цвета раствор. Если наблюдаются помутнение или наличие частиц, раствор следует утилизировать.

#### Разбавление:

Разбавление кальция фолината должно проводиться в асептических условиях.

#### *Внутривенный путь введения*

Исходя из требуемой дозы для пациента, выраженной в мг, соответствующее количество раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащего 10 мг/мл кальция фолината можно разводить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы.

*Приготовление раствора для инъекций*

Кальция фолинат можно разводить раствором Рингера, раствором Рингера с лактатом, 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации от 0,06 мг/мл до 1 мг/мл.

Полученные растворы в растворе Рингера, растворе Рингера с лактатом и 0,9 % растворе натрия хлорида (концентрации от 0,06 мг/мл до 1 мг/мл) – стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре.

Полученный раствор в 5 % растворе декстрозы (концентрации от 0,06 мг/мл до 1 мг/мл) – стабильны в течение 24 часов в холодильнике (2-8° С).

Только для однократного применения. Любые неиспользованные порции раствора следует уничтожать сразу после первого использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РУП «Белмедпрепараты»,  
Республика Беларусь, 220007,  
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,  
тел./факс: (+375 17) 220 37 16,  
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Кальция фолинат – Белмед доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза (<http://www.rceth.by> (Республика Беларусь), <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs> (Российская Федерация)) и на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.