

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування препарату

**СОДІОФОЛІН**  
(SODIOFOLIN)

**Склад:**

*діюча речовина:* динатрію фолінат;

1 мл розчину містить 54,65 мг динатрію фолінату, що еквівалентно 50 мг фолінієвої кислоти;

*допоміжні речовини:* натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій або інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Препарати, які застосовують для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТС V03A F06.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Зниження і запобігання інтоксикації, спричиненої антагоністами фолієвої кислоти (такими як метотрексат), при проведенні цитотоксичної терапії та при передозуванні у дорослих і дітей.
- У комбінації з 5-фторурацилом при цитотоксичній терапії.

*Зверніть увагу*

Постійно високих серологічних рівнів метотрексату можна також очікувати і при терапії метотрексатом у низьких дозах, зокрема, при плевральних випотах, асциті, нирковій недостатності і недостатньому вживанні рідини протягом терапії метотрексатом.

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до динатрію фолінату або будь якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Динатрію фолінат у комбінації з флюороурацилом не застосовується за наявності протипоказань до застосування флюороурацилу, зокрема, при тяжкій діарей.

Терапію Содіофоліном у комбінації з фторурацилом не можна починати або продовжувати пацієнтам, у яких спостерігаються симптоми шлунково-кишкової токсичності будь-якого ступеня тяжкості, доки ці симптоми не будуть повністю усунені. Пацієнти з діареєю повинні знаходитись під ретельним наглядом до її повного усунення, оскільки діарея може спричинити швидке клінічне погіршення, що призводить до фатальних наслідків (див. розділи “Спосіб застосування та дози”, “Особливості застосування”).

Динатрію фолінат не призначений для лікування перніціозної анемії або інших видів анемії, зумовлених дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>. Незважаючи на те, що може спостерігатись гематологічна ремісія, неврологічні прояви прогресують.

**Спосіб застосування та дози.**

Содіофолін застосовують нерозведеним у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій або розведеним шляхом внутрішньовенних інфузій. Препарат не слід застосовувати інтратекально.

Содіофолін, розчин для ін'єкцій або інфузій 50 мг/мл, вводять внутрішньовенно нерозведеним у вигляді ін'єкцій або після розведення шляхом інфузій. Розчин для інфузій необхідно готувати в асептичних умовах. Розчин розбавляють 0,9 % розчином натрію хлориду. Содіофолін в дозі 50 мг/мл сумісний з фторурацилом.

Тільки прозорий розчин без механічних включень придатний до застосування.

Тільки для одноразового застосування. Невикористаний лікарський засіб необхідно знищити. Комбіноване застосування динатрію фолінату і фторурацилу повинен проводити лікар, який має досвід лікування ракових пухлин товстої і прямої кишки.

## 1. Тижневий режим

### *1.1. Помірно висока доза фторурацилу*

500 мг/м<sup>2</sup> фолінієвої кислоти (= 546,5 мг/м<sup>2</sup> динатрію фолінату) у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин і 600 мг/м<sup>2</sup> фторурацилу у вигляді болюсної ін'єкції через 1 годину після початку проведення інфузії динатрію фолінату.

Проводити 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів (= 1 цикл).

Повторити цикл після двотижневої перерви в лікуванні. Кількість циклів залежить від реакції пухлини.

### Регулювання дози фторурацилу

Дози фторурацилу коригують залежно від ступеня токсичності, що спостерігається.

Шлунково-кишкова токсичність згідно з ВООЗ  $\geq 1$ . Зменшити дозу до 500 мг/м<sup>2</sup>.

Поновити терапію тільки після того, як результати аналізів відповідатимуть нормі.

Токсичність щодо кісткового мозку згідно з ВООЗ  $\geq 1$ . Зменшити дозу до 500 мг/м<sup>2</sup>.

Поновити терапію тільки після того, як результати аналізів будуть такими:  
лейкоцити > 3000/мкл,  
тромбоцити > 100 000/мкл.

### *1.2. Висока доза фторурацилу*

500 мг/м<sup>2</sup> фолінієвої кислоти (= 546,5 мг/м<sup>2</sup> динатрію фолінату) у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1-2 годин з подальшим введенням 2600 мг/м<sup>2</sup> фторурацилу у вигляді інфузії протягом 24 годин.

Повторювати 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів (= 1 цикл).

Необхідно повторити цикл після двотижневої перерви у лікуванні. Кількість циклів залежить від реакції пухлини на лікування.

### Коригування дози фторурацилу

Дози фторурацилу змінюють залежно від рівня токсичності, що спостерігається.

Токсичність відносно серцево-судинної системи, що загрожує життю Припинити терапію.

Токсичність відносно кісткового мозку згідно з ВООЗ  $\geq 3$  Зменшити дозу на 20 %.

Поновити терапію тільки після того, як результати аналізів будуть такими:

лейкоцити > 3000/мкл,  
тромбоцити > 100 000/мкл.

Токсичність відносно шлунково-кишкового тракту згідно з ВООЗ  $\geq 3$  Зменшити дозу на 20 %.

## 2. Місячний режим

### *2.1. Помірно-висока доза динатрію фолінату*

200 мг/м<sup>2</sup> фолінієвої кислоти (= 218,6 мг/м<sup>2</sup> динатрію фолінату) щодня з подальшим введенням 370 мг/м<sup>2</sup> фторурацилу кожного дня, обидва препарати вводять внутрішньовенно у вигляді болюсних ін'єкцій. Повторювати протягом 5 днів поспіль (= 1 цикл).

Необхідно повторити цикл через 4 тижні, 8 тижнів і потім кожні 5 тижнів. Кількість циклів залежить від реакції пухлини на лікування.

#### Коригування дози фторурацилу

Дози фторурацилу змінюють у кожному наступному циклі, залежно від ступеня токсичності, що спостерігається.

Токсичність згідно з ВООЗ = 0

Збільшити добову дозу на 30 мг/м<sup>2</sup>.

Токсичність згідно з ВООЗ = 1.

Не змінювати добову дозу.

Токсичність згідно з ВООЗ ≥ 2.

Зменшити добову дозу на 30 мг/м<sup>2</sup>.

### *2.2. Низька доза динатрію фолінату*

20 мг/м<sup>2</sup> фолінієвої кислоти (= 21,86 мг/м<sup>2</sup> динатрію фолінату) щодня з подальшим введенням 425 мг/м<sup>2</sup> фторурацилу щодня, обидва препарати вводять у вигляді болюсних ін'єкцій. Повторювати протягом 5 днів (= 1 цикл).

Необхідно повторити цикл через 4 тижні, 8 тижнів і кожні 5 тижнів після цього. Кількість циклів залежатиме від реакції пухлини на лікування.

#### Коригування дози фторурацилу

За відсутності токсичності (особливо, якщо не спостерігається токсичності відносно кісткового мозку і в інтервалах між циклами лікування не розвиваються негематологічні побічні ефекти, рекомендується збільшити дозу фторурацилу на 10 % у кожному випадку.

#### *Зниження і запобігання інтоксикації при терапії метотрексатом.*

Тільки лікарі, які мають досвід терапії високими дозами метотрексату, можуть проводити лікування профілактичним засобом динатрію фолінатом.

Профілактичне застосування динатрію фолінату розпочинають, не очікуючи результатів моніторингу рівня метотрексату в крові. Після одержання результатів аналізу необхідно адаптувати застосування і дози відповідно до рівня метотрексату в крові, якщо

Після застосування динатрію фолінату можна застосовувати дозу метотрексату більше 100 мг/м<sup>2</sup>. Не існує єдиних рекомендацій щодо дозування та способу застосування динатрію фолінату як антитоду при терапії метотрексатом у високих дозах. Рекомендації щодо дозування, які зазначені нижче, надані як приклад.

#### Внутрішньовенне застосування метотрексату (MTX)

Рівні MTX у сироватці крові через 24 - 30 годин після застосування	Доза динатрію фолінату (мг/м <sup>2</sup> ) в перерахуванні на фолінієву кислоту; дозові інтервали (год)	Тривалість лікування
1,0 × 10 <sup>-8</sup> моль/л - 1,5 × 10 <sup>-6</sup> моль/л	10 - 15 мг/м <sup>2</sup> кожні 6 годин	48 годин
1,5 × 10 <sup>-6</sup> моль/л - 5,0 × 10 <sup>-6</sup> моль/л	30 мг/м <sup>2</sup> кожні 6 годин	До рівня MTX у сироватці < 5 × 10 <sup>-8</sup> моль/л
> 5,0 × 10 <sup>-6</sup> моль/л	60 - 100 мг/м <sup>2</sup> кожні 6 годин	До рівня MTX у сироватці < 5 × 10 <sup>-8</sup> моль/л

### Початок лікування

Не пізніше 18 - 30 годин після початку внутрішньовенного введення метотрексату.

### Закінчення лікування

Не раніше 72 годин після початку внутрішньовенного введення метотрексату. Після закінчення лікування рівень метотрексату має бути нижче  $10^{-7}$  моль/л, переважно нижче  $10^{-8}$  моль/л.

Надмірне введення динатрію фолінату може зменшити ефективність метотрексату. При недостатньому введенні можуть спостерігатись токсичні побочні ефекти при проведенні терапії метотрексатом у високих дозах.

### ***Побічні реакції.***

У деяких випадках після парентерального введення спостерігалися гіпертермічні реакції. Можуть спостерігатися поодинокі випадки алергічних реакцій: сенсibiliзація, включаючи анафілактоїдну реакцію, кропив'янку, гарячку. При введенні великих доз можуть виникнути розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Динатрію фолінат збільшує токсичність фторурацилу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Передозування.***

При застосуванні метотрексату передозування Содіофоліну може послабити дію першого («надмірний порятунок»).

У разі передозування при застосуванні фторурацилу і Содіофоліну 50 мг/мл, розчину для ін'єкцій або інфузій, подальшу тактику лікування слід узгоджувати з показаннями в інструкції на фторурацил.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Терапія метотрексатом протипоказана у період вагітності і годування груддю. Годування груддю слід припинити.

Комбінована терапія з динатрію фолінатом протипоказана у період вагітності і годування груддю.

Інформації щодо впливу монотерапії фолінієвої кислоти на фертильність та загальну репродуктивну функцію немає.

### ***Діти.***

Безпеку й ефективність застосування дітям не досліджували, тому не рекомендується застосовувати препарат пацієнтам цієї вікової категорії.

### ***Особливості застосування.***

Терапію Содіофоліном у комбінації з фторурацилом не можна починати або продовжувати пацієнтам, у яких спостерігаються симптоми шлунково-кишкової токсичності будь-якого ступеня тяжкості, доки ці симптоми не будуть повністю усунені. Пацієнти з діареєю повинні знаходитись під ретельним наглядом до її повного усунення, оскільки діарея може спричинити швидке клінічне погіршення, що призводить до фатальних наслідків.

Содіофолін не можна застосовувати для лікування злоякісної анемії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>. Незважаючи на те, що відбувається гематологічна ремісія, неврологічні прояви зберігаються.

Особливий підхід має бути до пацієнтів літнього віку або виснажених онкологічних хворих, які частіше можуть піддаватися ризику токсичної дії.

*Необхідно застосовувати динатрію фолінат під наглядом лікаря, який має досвід клінічного застосування протиракових хіміотерапевтичних лікарських засобів.*

Динатрію фолінат не призначають одночасно з протипухлинними антагоністами фолієвої кислоти (наприклад метотрексатом) з метою зменшення або усунення проявів клінічної токсичності, оскільки терапевтичний ефект антагоніста може бути анульованим; винятком є випадки передозування антагоніста фолієвої кислоти — див. нижче.

Супутнє призначення динатрію фолінату не пригнічує антибактеріальної активності інших антагоністів фолієвої кислоти, таких як триметоприм і піриметамін.

При призначенні в схемах комбінації з фторурацилом динатрію фолінат може збільшувати або змінювати профіль токсичності фторурацилу. Найбільш поширені прояви — лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит та/або пронос. При застосуванні динатрію фолінату і фторурацилу в комбінації дозу фторурацилу при проявах токсичності необхідно зменшити порівняно з дозою, яку застосовують при монотерапії фторурацилом. Токсичність, що спостерігається у пацієнтів, яких лікують комбінацією, якісно подібна до токсичності, що спостерігається при монотерапії фторурацилом. Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше, а її прояви можуть бути більш тяжкими або навіть становити загрозу для життя (особливо стоматит і пронос). У тяжких випадках необхідно відмінити застосування фторурацилу та динатрію фолінату і провести підтримуючу внутрішньовенну терапію. Пацієнтів необхідно проінструктувати, що в разі виникнення стоматиту (від незначного до помірного ступеня тяжкості виразок) та/або проносу (водянисті випорожнення або підвищена кишкова перистальтика) необхідно негайно проконсультуватися з лікарем (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливий догляд необхідно забезпечувати при лікуванні пацієнтів літнього віку або ослаблених пацієнтів, оскільки вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку тяжкої токсичності.

При лікуванні випадкового передозування антагоністів фолієвої кислоти динатрію фолінат необхідно ввести якнайшвидше. Зі збільшенням інтервалу між введенням антифолату (наприклад метотрексату) і динатрію фолінату виникає ризик зменшення здатності динатрію фолінату протидіяти зменшенню токсичності. Контроль концентрації метотрексату в сироватці необхідний для визначення оптимальної дози і тривалості лікування динатрію фолінатом. Затримка екскреції метотрексату може відбуватися внаслідок накопичення рідини в третьому просторі (тобто при асциті, плевральному випоті), при нирковій недостатності, неадекватній гідратації або при застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів або саліцилатів. За таких обставин може бути показане призначення вищих доз динатрію фолінату або його більш тривале введення. Динатрію фолінат не впливає на негематологічну токсичність метотрексату, наприклад нефротоксичність, що виникає в результаті осадження лікарського засобу та/або його метаболіту в нирках.

У пацієнтів з епілепсією, які одержують фенобарбітал, фенітоїн, примідон, існує ризик збільшення частоти нападів внаслідок зменшення концентрації в плазмі протиепілептичних лікарських засобів. Рекомендовано клінічний контроль, по можливості, контроль концентрації в плазмі і, якщо необхідно, корекція дози протиепілептичного лікарського засобу протягом застосування динатрію фолінату і після припинення його застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Малоймовірно, що динатрію фолінат впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами визначається загальним станом пацієнта.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Динатрію фолінат є антидотом антагоністів фолієвої кислоти, наприклад метотрексату. При застосуванні метотрексату передозування динатрію фолінату може спричинити втрату ефективності метотрексатної терапії («надмірний порятунок»). Супутнє застосування динатрію фолінату протидіє протипухлинній дії метотрексату і посилює цитотоксичну дію фторурацилу. При застосуванні динатрію фолінату сумісно з фторурацилом часто спостерігалися такі побічні ефекти: діарея, зневоднення, стоматит, лейкопенія. Іноді розвивались інфекції, тромбоцитопенія, нудота, блювання, запор, загальне нездужання, випадіння волосся, дерматит і зниження апетиту. Діареї, що загрожують життю, виникали при застосуванні 600 мг/м<sup>2</sup> фторурацилу (внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції 1 раз на тиждень) разом із динатрію фолінатом. При застосуванні динатрію фолінату і

фторурацилу для лікування ракової пухлини товстої і прямої кишки дозу фторурацилу потрібно зменшити порівняно з такою при монотерапії з фторурацилом.

Супутнє застосування фенобарбіталу, примідону, фенілтоїну потребує обережності, оскільки може призвести до зниження рівня у плазмі крові антиконвульсантних лікарських засобів, що належать до групи індукторів ферментів.

Содіофолін 50 мг/мл, розчин для ін'єкцій або інфузій, може посилювати дію і побічні ефекти протиракового лікарського засобу фторурацилу. При такій комбінованій терапії найчастіше спостерігаються такі побічні ефекти: виражена діарея (водянисте випорожнення), зневоднення, стоматит (афтоїдний) і лейкопенія. Рідко спостерігалися інфекції, тромбоцитопенія, нудота, що супроводжується або не супроводжується блюванням, запор, алопеція, дерматит і анорексія.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Фолінієва кислота являє собою формільне похідне тетрагідрофолієвої кислоти і відповідно – активну форму фолієвої кислоти. Вона бере участь у різноманітних процесах метаболізму, включаючи синтез пуринів, синтез піримідинових нуклеотидів і метаболізм амінокислот.

Біохімічне обґрунтування для комбінування динатрію фолінату і фторурацилу таке: фторурацил *inter alia* інгібує синтез ДНК шляхом зв'язування з тимідилатсинтазою. Внаслідок сполучення динатрію фолінату з фторурацилом утворюється потрійний комплекс, що складається з тимідилатсинтетази, 5-фтордезоксиридинмонофосфату і 5,10-метилтетрагідрофолату. Це призводить до тривалого блокування тимідилатсинтетази з підсиленням інгібування біосинтезу ДНК, що сприяє підсиленню цитотоксичності порівняно з монотерапією фторурацилом.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Біоеквівалентність*

Фармакокінетичне дослідження проводили, щоб продемонструвати біоеквівалентність динатрію фолінату та із зареєстрованою препаратом порівняння кальцію фолінату. Необхідний критерій біоеквівалентності був наданий відносно фармакокінетичних параметрів для D- і L-фолінієвої кислоти і для метаболітів 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти. Розчини кальцію фолінату і динатрію фолінату є біоеквівалентними.

##### *Розподіл в організмі*

Об'єм розподілу фолінієвої кислоти невідомий. При внутрішньовенному введенні піковий рівень концентрації в сироватці крові вихідної речовини (D/L-формілтетрагідрофолієвої кислоти, фолінієвої кислоти) досягається приблизно через 10 хв.

##### *Метаболізм*

Активна ізомерна форма — L-5-формілтетрагідрофолієва кислота швидко метаболізується в печінці, перетворюючись на метилтетрагідрофолієву кислоту. Вважається, що ця модифікація не пов'язана з наявністю дигідрофолатредуктази і відбувається швидше та повніше після перорального введення, ніж після парентерального введення.

##### *Виведення з організму*

Неактивна ізомерна форма — D-5-формілтетрагідрофолієва кислота — виводиться практично повністю у незміненому вигляді нирками. Активна ізомерна форма — L-5-формілтетрагідрофолієва кислота — частково виводиться у незміненому стані нирками, але в основному метаболізується з перетворенням на фолієву кислоту.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин від світло-жовтого до жовтого кольору.

#### **Несумісність.**

Даний лікарський засіб заборонено вводити разом з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

**Термін придатності.**

3 роки.

Після розбавлення (див. розділ «Умови зберігання») - 72 години.

**Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі 2 - 8 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці з метою запобігання проникненню світла.

Після змішування з фторурацилом або після розбавлення 0,9 % розчином хлориду натрію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»):

- хімічна і фізична стабільність розчину була продемонстрована протягом 72 годин при температурі 20 - 25 °С. З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використовувати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, які не повинні перевищувати 24 години, та температури 2 - 8 °С, якщо тільки розведення не проводили в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

**Упаковка.**

Препарат поміщають в скляні флакони, тип І. По 1 флакону з 4 мл (200 мг), 8 мл (400 мг) або 18 мл (900 мг) разом з інструкцією для медичного застосування у картонній коробці з картону пакувального.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

медак ГмбХ

**Місцезнаходження.**

Феландштрассе, 3, Д-20354, Гамбург, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**