

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### КАЛЬЦІЮ ФОЛІНАТ-ВІСТА, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (Кальцію фолінат)

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

##### **Показання 1. Як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату при його застосуванні у високих дозах при остеосаркомі.**

Метотрексат (МТ) – це антагоніст фолієвої кислоти, що належить до класу цитотоксичних засобів, відомих як антиметаболіти. Він діє шляхом конкурентного інгібування ферменту дигідрофолатредуктази і, таким чином, гальмує синтез ДНК.

Метотрексат у високих дозах, що визначається як доза вище 500 мг/м<sup>2</sup>, використовується для лікування ряду ракових захворювань у дорослих і дітей.

Високі дози метотрексату є поширеним терапевтичним засобом при лікуванні остеосаркоми. На даний час метотрексат є найбільш широко застосовуваним модифікуючим хворобу антиревматичним препаратом для лікування ревматоїдного артриту (РА), проте вже через рік від початку лікування до 30% хворих змушені припинити його прийом, головним чином через несприятливі ефекти, які умовно можна розділити на малі (виразки слизової рота і несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ)) і великі (токсичну дію на кістковий мозок і печінку). Вважається, що як лікувальна, так і токсична дія МТ визначаються його антифолатними властивостями.

Згідно мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, прийом фолієвої кислоти, якщо її призначили відразу або протягом перших шести місяців лікування МТ, супроводжується 70% зниженням частоти несприятливих шлунково-кишкових реакцій. Кальцію фолінат часто застосовується для зниження токсичного ефекту або нейтралізації дії антагоністів фолатів (наприклад, метотрексату).

##### **Показання 2. Для зменшення токсичності та протидії наслідкам порушення елімінації метотрексату та ненавмисного передозування антагоністів фолієвої кислоти.**

Випадки передозування МТ відмічалися як після орального, так і після внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування. Симптоми, що відзначались у таких випадках, у більшості стосувалися гематологічних та шлунково-кишкових реакцій. Кальцію фолінат являє собою специфічний антидот для нейтралізації токсичних побічних ефектів метотрексату. Зі збільшенням інтервалу часу між введенням метотрексату і кальцію фолінату ефективність останнього як антидоту знижується.

##### **Показання 3. Для лікування мегалобластних анемії, спричинених дефіцитом фолієвої кислоти, коли пероральна терапія неможлива.**

Мегалобластні анемії - гетерогенна група різних за етіологією захворювань, спільною ознакою яких є наявність мегалобластів у кістковому мозку. Частота цієї форми анемії при зверненні до гематолога складає 9-10% всіх анемії. Частота мегалобластної анемії збільшується з віком: у молодих осіб – 0,1%, у літніх - до 1%, після 75 років - майже у 4%. Разом з тим частота виявлених хворих з мегалобластної анеміями в Україну в 100 разів нижче, ніж за даними світової статистики, що пояснюють частим і необґрунтованим застосуванням у нас вітаміну В<sub>12</sub> при різних захворюваннях, який «маскує» його дефіцит в організмі.

Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти є основними причинами мегалобластної анемії. Причини дефіциту В<sub>12</sub> включають перніціозну анемію, операції на шлунку, кишкові розлади, дефіцит дієти та спадкові порушення транспорту або всмоктування В<sub>12</sub>. Поширеність дефіциту фолієвої кислоти зменшилася через збагачення фолієвою

кислотою, але дефіцит все ще виникає через порушення всмоктування та підвищений попит. Інші причини включають наркотики та вроджені метаболічні помилки. Клінічні ознаки мегалобластної анемії включають анемію, цитопенії, жовтяницю та морфологію мегалобластної кісткового мозку. Неврологічні симптоми виникають при дефіциті В<sub>12</sub>, але не при дефіциті фолієвої кислоти. Лікування включає виявлення будь-якого дефіциту, встановлення його причини та поповнення В<sub>12</sub> або фолієвої кислоти парентерально або перорально.

#### **Показання 4. У складі комбінованої цитотоксичної терапії з 5-фторурацилом при терапії прогресуючого колоректального раку.**

Рак товстої кишки є другою за значимістю причиною смерті від раку у всьому світі. За оцінками, у 2020 р. у всьому світі мали місце понад 1,9 млн нових випадків колоректального раку та понад 930 000 випадків смерті від нього. У показниках захворюваності та смертності спостерігалися суттєві географічні відмінності.

5-фторурацил є антинеопластичним засобом, аналогом урацилу, компонента рибонуклеїнової кислоти, функціонує як антиметаболіт, перешкоджає синтезу ДНК, показаний для лікування метастатичного колоректального раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку шлунка, підшлункової залози, стравоходу, молочної залози, голови та шиї. Кальцію фолінат підвищує зв'язування фторурацилу з ферментом тимідилатсинтетазою. Це посилює ефекти фторурацилу.

#### **VI.2.2. Резюме результатів лікування.**

Протягом 50 років був накопичений досвід клінічного використання та безпеки кальцію фолінату. Вживання фолінату кальцію при терапії метотрексатом та в поєднанні з 5-фторурацилом (особливо при колоректальному раку) вважається добре встановленим.

Кальцію фолінат - кальцієва сіль фолінової кислоти, застосовується для лікування анемії (зменшення кількості еритроцитів), спричиненої дефіцитом фолієвої кислоти в організмі (мегалобластна анемія), при лікуванні раку хімотерапевтичним препаратом метотрексатом кальцію фолікат призначають для «рятувальної терапії фоліновою кислотою», яка допомагає здоровим клітинам відновитися після впливу метотрексату.

Кальцію фолінат також забезпечує захисний ефект при лікуванні метотрексатом пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит (біль і запалення малих суглобів) і показує значне зменшення виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів, порушень функції печінки, а також значне зменшення припинення лікування метотрексатом.

Стандартним лікуванням раку товстої кишки є хірургічне видалення. Ад'ювантна хімотерапія призначена для зниження ризику рецидиву, який є причиною смерті майже половини всіх пацієнтів, які пройшли хірургічне лікування локалізованого захворювання. Після хірургічного втручання з приводу хвороби III стадії (ураження вузлів без метастазів) 5-річна виживаність становить близько 63% при ад'ювантній хімотерапії, яка поєднує фторурацил і фолінат кальцію, проти 51% при плацебо, що є статистично значущою різницею.

Кальцію фолінат використовується разом з 5-фторурацилом (протираковим препаратом) для посилення його протиракової активності. Паклітаксел плюс 5-фторурацил/фосфат кальцію застосовують як терапію першої лінії у пацієнтів з нелікованим раком шлунку.

Хімотерапія FOLFIRI (комбінація фолінової кислоти, фторурацилу та іринотекану) має помірну ефективність із прийнятною токсичністю у пацієнтів із запущеним раком шлунка як лікування другої лінії.

Фолінат кальцію також визнаний антидотом для інших антагоністів фолієвої кислоти - триметрексату, триметоприму та піриметаміну.

У клінічних застосуваннях переважало поєднання 5-фторурацилом з фоліновою кислотою, що призвело до значно частіших ремісій в рандомізоване порівняння (23% проти 11%), ніж монотерапія 5-фторурацилом (Розширений мета-аналіз раку колоректального раку, 1992).

Кальцію фолінат застосовують для лікування мегалобластної анемії при спадковій недостатності фермента дигідрофолатредуктази. Для лікування мегалобластної анемії, викликаній дефіцитом фолієвої кислоти, кальцію фолінат призначають в дозі до 1 мг/добу.

Було проведено клінічне дослідження, щоб визначити, чи кальцію фолінат l-форми був таким же безпечним і ефективним, як форма d,l кальцію фолінату, для порятунку пацієнтів з остеосаркомою, які отримували метотрексат у високих дозах (12,5 г/м<sup>2</sup> протягом 6 годин). Оскільки d,l-кальцію фолінат складається з рівних пропорцій d- і l-ізомерів, l-кальцію фолінат вводили в половині звичайної дози d,l-кальцію фолінату. Ефективність кальцію фолінату визначалася його здатністю запобігати токсичності, пов'язаній з високою дозою метотрексату. Результати дослідження показали, що клінічної токсичності, пов'язаної з l-формою кальцію фолінату, не спостерігалось. l-форма кальцію фолінату у половині дози d,l-кальцію фолінату була ефективною та визначилась як невідкладне лікування.

Обґрунтуванням використання кальцію фоліната як «рятувального препарату» при лікуванні раку метотрексатом є те, що лише кальцію фолінат (фолінова кислота) може обійти інгібування дигідрофолатредуктази, спричинене метотрексатом. Фолінова кислота є відновленим фолієвою кислотою, яка при введенні після введення метотрексату обходить індуковану метотрексатом блокаду ферментів внутрішньоклітинно та дозволяє продовжувати синтез ДНК. Фолінат кальцію використовується клінічно як «рятувальний» засіб для зменшення токсичності метотрексату в нормальних тканинах. Кальцію фолінат був схвалений FDA в 1952 році як «рятувальний» засіб.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування препарату за наступних умов:

- застосування в період вагітності або годування груддю.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості	Повідомлялося про алергічну сенсibiliзацію, включаючи анафілактоїдні реакції та кропив'янку, після перорального та парентерального введення кальцію фолінату.	При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відразу повідомити лікаря.
Взаємодія з антагоністами фолієвої кислоти.	Коли кальцію фолінат застосовують разом з антагоністом фолієвої кислоти (наприклад, котримоксазолом, піриметаміном, антибіотиком з антифолієвою дією, метотрексатом), ефективність антагоніста фолієвої кислоти може бути знижена або повністю нейтралізована.	Не слід одночасно застосовувати кальцію фолінат разом з антагоністами фолієвої кислоти.
Підвищений ризик токсичності 5-	Кальцію фолінат може посилювати токсичну дію 5-	Комбіноване лікування 5-фторурацилом та кальцію

<p>фторурацилу, особливо у літніх або ослаблених пацієнтів.</p>	<p>фторурацилу, особливо у літніх та ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит, діарея.</p>	<p>фолінатом не слід розпочинати чи продовжувати у пацієнтів із симптомами шлунково-кишкової токсичності, незалежно від їх тяжкості, до повного зникнення всіх симптомів. Пацієнти з діареєю повинні перебувати під пильним наглядом до повного зникнення симптомів. У випадку виникнення діареї та/або стоматиту рекомендовано зменшити дозу 5-фторурацилу до повного зникнення симптомів. Під час лікування літнім людям необхідно приділяти особливу увагу.</p>
<p>Погіршення протипухлинної активності метотрексату при застосуванні високих доз фолінату кальцію.</p>	<p>Кальцію фолінат накопичується після повторних курсів.</p>	<p>Слід уникати надмірних доз кальцію фолінату, оскільки це може погіршити протипухлинну дію метотрексату, особливо при пухлинах ЦНС.</p>
<p>Лікарська взаємодія з фенобарбіталом, фенітоїном, примідоном і сукцинімідами, що призводить до збільшення частоти нападів у пацієнтів з епілепсією.</p>	<p>Кальцію фолінат-Віста може знижувати ефективність протиепілептичних лікарських засобів фенобарбіталу, примідону, фенітоїну та сукциніміду та збільшувати частоту нападів епілепсії.</p>	<p>Слід уникати одночасного застосування даних лікарських засобів. Пацієнти цієї категорії повинні знаходитись під наглядом лікаря.</p>
<p>Маскування симптомів перніціозної анемії та інших анемії, обумовлених дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>.</p>	<p>Кальцію фолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемії, обумовлених дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>.</p>	<p>Не слід застосовувати <b>КАЛЬЦІЮ ФОЛІНАТ-ВІСТА</b> якщо у пацієнта є в анамнезі перніціозна анемія та інші мегалобластні анемії, спричинені дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>.</p>

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Ризик смерті від інтратекального введення.	Кальцію фолінат потрібно вводити лише шляхом внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції. Забороняється інтратекальне застосування препарату.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Що відомо
Застосування в період вагітності або годування груддю.	<p>Немає жодних належних ретельно контрольованих клінічних досліджень кальцію фолінату, проведених на вагітних жінках або жінках, які годують груддю. Не було проведено жодного дослідження токсичної дії кальцію фолінату на репродуктивну систему тварин.</p> <p>Однак немає ознак того, що фолієва кислота спричиняє шкідливі ефекти, якщо її вводити під час вагітності. Під час вагітності 5-флуороурацил і метотрексат слід призначати лише за суворими показаннями, при цьому слід зважити користь препарату для матері та можливу небезпеку для плода. Якщо лікування метотрексатом або іншими антагоністами фолієвої кислоти проводиться незважаючи на вагітність або лактацію, немає обмежень щодо використання кальцію фолінату для зменшення токсичності або протидії ефектам.</p> <p>Застосування 5-фторурацилу, як правило, протипоказано під час вагітності та під час годування груддю; це також стосується комбінованого застосування кальцію фолінату з 5-фторурацилом.</p> <p>Будь ласка, зверніться також до інструкцій для медичного застосування метотрексату, 5-фторурацилу та інших лікарських засобів, що містять антагоністи фолієвої кислоти.</p> <p><u>Період годування груддю</u></p> <p>Невідомо, чи виділяється кальцію фолінат у грудне молоко людини. Кальцію фолінат можна застосовувати у період годування груддю, якщо це буде необхідно за терапевтичними показаннями.</p>

**VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для лікарського засобу є проект інструкції для медичного застосування, який містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

**ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Не застосовано.

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Не застосовано.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
0.1	-	-	Перший ПУР, змін не було.
0.2	05.06.2024	-	Оновлено розділи ПУР відповідно до оновленого проекту інструкції для медичного застосування лікарського засобу.