

Część VI 2: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Calcium Folate Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, przeznaczone do publicznej wiadomości

1.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Toksyczność antagonistów kwasu foliowego

Pomimo niewielkiej częstotliwości występowania poważnej toksyczności, zastosowanie małych dawek metotreksatu (MTX, antagonistę kwasu foliowego) ograniczone jest przez działania niepożądane, prowadzące u niektórych pacjentów do wstrzymania lub zaprzestania terapii. Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie MTX jest jego toksyczność. U 30-90% pacjentów rozwijają się działania niepożądane w tym: nudności, utrata apetytu, zapalenie jamy ustnej, biegunka (nietolerancja pokarmowa), zanik błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, ból głowy, zmęczenie, wysypka, złe samopoczucie, łysienie, zaburzenia hematologiczne (anemia, cytopenia, makrocytoza), uszkodzenie wątroby, objawy grypopodobne, dreszcze, utrata wzroku/toksyczna neuropatia nerwu wzrokowego, toksyczność płucna. Uszkodzenie wątroby może być najczęstszym czynnikiem ograniczającym leczenie MTX u pacjentów z łuszczycą i chociaż dokładny mechanizm hepatotoksyczności wywołanej MTX nie jest znany, uważa się, iż jest ona spowodowana nagromadzeniem MTX w hepatocytach. Ponieważ długotrwała ekspozycja na duże dawki MTX może predysponować do zwłóknienia wątroby, zaleca się wykonywanie okresowo biopsji wątroby, choć jest to zależne od decyzji lekarza. Wymienione powyżej działania niepożądane związane są z niedoborem kwasu foliowego.

Większość przypadków ciężkiej pancytopenii (niedobór elementów morfotycznych krwi) występującej w konsekwencji leczenia MTX związana jest z niedoborem kwasu foliowego. Przed rozpoczęciem leczenia MTX, niektórzy zalecają pacjentom wykonanie badań pod kątem niskiego poziomu kwasu foliowego w osoczu, ponieważ pacjenci z niedoborem kwasu foliowego, rozpoczynający leczenie MTX są bardziej predysponowani na wystąpienie toksycznego działania MTX. Efekt ten wykazano w badaniach oceniających stosowanie MTX w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, a także dla dawek stosowanych w chemioterapii nowotworów głowy i szyi. Dlatego też marginalne poziomy kwasu foliowego są przeciwwskazaniem do leczenia metotreksatem u pacjentów z łuszczycą, astmą, oraz szeregiem innych schorzeń.

Także u pacjentów z prawidłowym poziomem kwasu foliowego, podczas długiej terapii MTX może dojść do jego obniżenia. Obniżenie stężenia kwasu foliowego w osoczu obserwowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów czy łuszczycą, leczonych długo małymi dawkami MTX. Również u pacjentów z nieleczoną łuszczycą występują objawy niedoboru kwasu foliowego. Zmniejszenie poziomu kwasu foliowego związane jest z ostrą łuszczycą i spowodowane może być zmniejszoną absorpcją jelitową i/lub zwiększonym wykorzystaniem kwasu foliowego przez skórę w wyniku szybkiego obrotu komórek naskórka. Utrata kwasu foliowego w złuszczeniach komórek jest bardzo duża, może się to przyczyniać do zmniejszenia całkowitego poziomu kwasu foliowego. W reumatoidalnym zapaleniu stawów, a także innych schorzeniach, niski poziom kwasu foliowego w osoczu związany z zastosowaniem małych dawek MTX jest prawdopodobnie wtórny do zmniejszonego wchłaniania tej witaminy.

Folinian wapnia jest całkowicie zredukowanym, stabilnym koenzymem 3 folinianu, stosowanym w dużych dawkach w celu zniesienia ciężkich działań niepożądanych związanych z toksycznością MTX. Zdolność do odwrócenia reakcji niepożądanych przyczyniła się do wykorzystania kwasu

foliowego w suplementacji pacjentów leczonych niskimi dawkami MTX. Folinian wapnia jest niezbędny do wzrostu i metabolizmu komórek, działa jako donor węgla. Witamina ta, należąca do witamin grupy B jest promotorem syntezy tymidylanowej i puryn, jak również remetylacji homocysteiny do metioniny. Folinian wapnia stosowany jest w celu uzupełnienia niedoborów kwasu foliowego u pacjentów, a także w celu zapobiegania toksyczności MTX.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Bezpieczeństwo folinianu wapnia poparte jest ponad 50 letnim doświadczeniem związanym z jego klinicznym stosowaniem.

Zastosowanie folinianu wapnia podczas terapii metotreksatem i w połączeniu z 5-fluorouracylem (zwłaszcza w raku jelita grubego) uważa się za dobrze znane, nawet dla różnych schematów dawkowania, zwłaszcza dla 5-fluorouracylu. Folinian wapnia uważany jest za antidotum także innych antagonistów kwasu foliowego, trimetreksatu, trimetoprimu i pirymetaminy. Folinian wapnia może być stosowany w zapobieganiu i leczeniu niedoborów kwasu foliowego w sytuacji, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie drogą doustną.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania folinianu wapnia z 5-fluorouracylem u dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania folinianu wapnia w połączeniu z 5-fluorouracylem u dzieci nie zostały ustalone, dlatego też nie zaleca się leczenia skojarzonego w tej grupie wiekowej.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ważne zidentyfikowane ryzyka		
Nadwrażliwość	U niektórych pacjentów może wystąpić nadwrażliwość alergiczna na folinian wapnia	Tak, przez obserwacje wczesnych objawów. W przypadku wystąpienia objawów alergii lub nadwrażliwości należy natychmiast powiadomić lekarza. Nie należy stosować Calcium Folate Kabi, jeśli u pacjenta występuje alergia na folinian wapnia lub inny składnik leku.
Maskowanie objawów niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości wywołanych niedoborem witaminy B ₁₂	Stosowanie folinianu wapnia może maskować objawy niedokrwistości złośliwej i innych rodzajów niedokrwistości wywołanych niedoborem witaminy B ₁₂ . Nie należy stosować folinianu wapnia w takich przypadkach.	Przed zastosowaniem folinianu wapnia należy poinformować lekarza o stosowanym obecnie lub ostatnio leczeniu.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ryzyko zgonu związane z dokanałowym podaniem leku	Folinian wapnia podawany jest domięśniowo we wstrzyknięciu lub dożylnie we wstrzyknięciu, lub infuzji. Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku dokanałowego podania folinianu wapnia po dokanałowym przedawkowaniu metotreksatu.	Folinian wapnia należy podawać wyłącznie domięśniowo we wstrzyknięciu lub dożylnie we wstrzyknięciu lub infuzji. Nie wolno podawać go dokanałowo.
Leczenie makrocytozy spowodowanej toksycznym działaniem produktów leczniczych	Folinian wapnia nie jest wskazany w leczeniu makrocytozy spowodowanej cytotoksycznym działaniem produktów leczniczych, takich jak hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna i tioguanina.	Przed zastosowaniem folinianu wapnia należy poinformować lekarza o stosowanym obecnie lub ostatnio leczeniu.
Niski poziom wapnia	U pacjentów leczonych 5-fluorouracylem jednocześnie z folinianem wapnia należy kontrolować stężenie wapnia, a w razie zbyt małego stężenia uzupełnić jego niedobory.	Tak, przez obserwacje wczesnych objawów. Przed zastosowaniem folinianu wapnia należy poinformować lekarza o stosowanym obecnie lub ostatnio leczeniu. Lekarz zleci oznaczenie poziomu wapnia w organizmie i w przypadku niskiego poziomu zaleci jego suplementację.
Podczas jednoczesnego stosowania folinianu wapnia z jednym z poniższych leków skuteczność ich działania może ulec zmniejszeniu: - fenobarbital, fenytoina, primidon, leki z grupy sukcynoimidu	Zmniejszenie stężenia w osoczu i efektu terapeutycznego leków przeciwpadaczkowych, prowadzące do zwiększenia częstości napadów.	Przed zastosowaniem folinianu wapnia należy poinformować lekarza o stosowanym obecnie lub ostatnio leczeniu. Podczas stosowania, a także po zakończeniu stosowania folinianu wapnia zaleca się kontrolę stężenia we krwi i dostosowanie dawki leków przeciwpadaczkowych.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Jednoczesne podawanie folinianu wapnia z 5-fluorouracylem zwiększa jego skuteczność, ale również nasila działania toksyczne	Folinian wapnia może nasilać toksyczność 5-fluorouracylu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Najczęściej występującymi objawami są: leukopenia, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej i/lub biegunka, co może być przyczyną ograniczenia dawki.	Tak, przez obserwacje wczesnych objawów. Nie należy rozpoczynać ani kontynuować jednoczesnego stosowania 5-fluorouracylu z folinianem wapnia szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych z objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy. Stan pacjentów z biegunką należy ściśle kontrolować do czasu całkowitego ustąpienia objawów ze względu na możliwość gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu. Lekarz może zalecić zmianę dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami w zależności od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej na leczenie i ograniczającej dawkę toksyczności. Zmniejszenie dawki folinianu wapnia nie jest wymagane.
Jednoczesne stosowanie folinianu wapnia z jednym z poniżej wymienionych leków może skutkować zmniejszeniem ich skuteczności: - kotrymoksazol, - pirymetamina.	Przeciwnowotworowe działanie antagonistów kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) może ulec zmniejszeniu albo nawet zniesieniu.	Przed zastosowaniem folinianu wapnia należy poinformować lekarza o stosowanym obecnie lub ostatnio leczeniu.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Co jest znane (w tym powód, dla którego uważane jest za potencjalne ryzyko)
Zaburzenie przeciwnowotworowego działania metotreksatu przez duże dawki folinianu wapnia	Należy unikać podawania zbyt dużych dawek folinianu wapnia, ponieważ może to zaburzać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, zwłaszcza w przypadku nowotworów centralnego układu nerwowego, gdzie folinian wapnia kumuluje się po kolejnych cyklach leczenia.

Brakujące informacje

Ryzyko	Co jest znane
Ograniczone informacje na temat stosowania przez kobiety karmiące piersią	Nie wiadomo, czy folinian wapnia przenika do mleka ludzkiego. Folinian wapnia można stosować podczas karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów terapeutycznych.
Ograniczone informacje na temat zastosowania przez kobiety w ciąży	Brak odpowiednich badań klinicznych na temat stosowania folinianu wapnia u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania folinianu wapnia u kobiet w ciąży nie została zbadana, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Charakterystyka produktu leczniczego Calcium Folinate Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji oraz Ulotka dla pacjenta zawierają informacje o rutynowych środkach zmniejszania ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu.

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.