

**Резюме плану управління ризиками для громадськості лікарського засобу Проліа® (Деносумаб), версія 30.0**

**ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

**Резюме плану управління ризиками для Проліа® (деносумаб)**

Це короткий виклад плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Проліа®. ПУР детально описує важливі ризики Проліа®, як ці ризики можна мінімізувати та як буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності лікарського засобу Проліа® (відсутня інформація).

інструкція для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу Проліа® надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід використовувати препарат.

Цей короткий виклад ПУР для лікарського засобу Проліа® слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку користі та ризиків та його короткий виклад простою мовою, які є частиною Європейського публічного звіту про оцінку (EPAR).

Нові важливі проблеми або зміни до поточних буде включено в оновлення ПУР лікарського засобу Проліа®.

**I. Препарат і для чого він використовується**

Лікарський засіб Проліа® дозволено для лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі та чоловіків із підвищеним ризиком переломів, лікування втрати кісткової маси, пов'язаної з гормональною абляцією, у чоловіків із раком передміхурової залози з підвищеним ризиком переломів, а також лікування втрати кісткової маси, пов'язаної з довготривалою системною терапією глюкокортикоїдами у дорослих пацієнтів із підвищеним ризиком переломів (повні показання до застосування див. У ІМЗ). Препарат містить деносумаб як діючу речовину і вводиться шляхом підшкірної ін'єкції.

Додаткову інформацію про оцінку переваг лікарського засобу Проліа® можна знайти в EPAR лікарського засобу Проліа®, у тому числі в його короткому викладі, доступному на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) на веб-сторінці препарату: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/prolia>.

**II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, і дії, спрямовані на мінімізацію або подальшу характеристику ризиків**

Важливі ризики лікарського засобу Проліа® разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків і пропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики описані нижче.

Заходами для мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути:

- Конкретна інформація, наприклад, застереження, запобіжні заходи та поради стосовно правильного застосування в Інструкції для медичного застосування, призначених для пацієнтів та працівників охорони здоров'я.
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу.
- Затверджений розмір упаковки — кількість препарату в упаковці вибрана таким чином, щоб переконатися в тому, що препарат застосовується правильно.
- Категорія відпуску препарату — те, як препарат постачається широкому загалу (наприклад, за рецептом чи без), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У випадку з лікарським засобом Проліа® ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними нижче у відповідних ризиках. Додатково до цих заходів постійно збирають інформацію про небажані реакції та регулярно аналізують її, включно з оцінкою Регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу (РОЗБ), таким чином, щоб за необхідності можна було вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність із фармаконагляду. Якщо досі немає важливої інформації, яка могла б вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Проліа®, це зазначено нижче, у розділі «Відсутня інформація».

#### ***II.A. Список важливих ризиків і відсутньої інформації***

Важливі ризики для лікарського засобу Проліа® – це ризики, які потребують спеціальних заходів із управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо зв'язку яких із застосуванням препарату Віреад існує достатньо доказів. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація — це інформація про безпеку лікарського препарату, яка відсутня на цей час і її необхідно зібрати (наприклад щодо довготривалого застосування лікарського засобу).

Список важливих ризиків і відсутньої інформації
<p><b>Важливі ідентифіковані ризики</b></p> <p>Гіпокальціємія  Інфекція шкіри, що призводить до госпіталізації  Остеонекроз щелепи  Реакції гіперчутливості  Атиповий перелом стегнової кістки  Гіперкальціємія у педіатричних пацієнтів, які отримують деносумаб і після припинення лікування</p> <p><b>Важливі потенційні ризики</b></p> <p>Ускладнення загоєння перелому  інфекція  Серцево-судинні події  Злоякісність</p> <p><b>Відсутня Інформація</b></p> <p>Немає</p>

## II.B. Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Гіпокальціємія	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик був виявлений у фазі 3, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо- або активно контрольованих дослідженнях.
Чинники та групи ризику	Фактори ризику включають тяжку ниркову недостатність і гіперфосфатемію. Інші фактори ризику можуть включати гіпаратиреоз в анамнезі, резистентність до паратгормону, дефіцит або резистентність вітаміну D, хірургічне втручання на щитовидній залозі, хірургічне втручання на паращитовидній залозі, синдроми мальабсорбції, видалення тонкої кишки, тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (Finkelstein, Cecil Essentials of Medicine, 5th ed, 2001:639-648).
Заходи з мінімізації ризику Особливості застосування	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:  внесення інформації в розділи ІМЗ  <i>Особливості застосування</i>  (де наведені рекомендації щодо корекції та моніторингу рівня кальцію)  <i>Спосіб застосування та дози</i>  <i>Протипоказання</i>  <i>Побічні реакції</i>  Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <p>Немає</p>

Додаткові заходи фармаконагляду	з	Додаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Контрольовне клінічне дослідження 20130173  Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
<b>Важливий ідентифікований ризик: Інфекція шкіри, що призводить до госпіталізації</b>		
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	з	Цей ризик був виявлений у фазі 3, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо- або активно контрольованих дослідженнях.
Чинники та групи ризику		Фактори ризику інфікування загалом включають збільшення віку, імуносупресію, пов'язану з раком, діабетом, вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдромом набутого імунодефіциту (СНІД), імунодепресанти (наприклад, кортикостероїди, ліки від артриту та хіміотерапевтичні препарати), зловживання психоактивними речовинами та недоїдання. Фактори ризику шкірної інфекції у літніх пацієнтів включають шкірні рани, захворювання периферичних судин, екзему/дерматит і порушення венозного стазу.
Заходи з мінімізації ризику		Рутинні заходи з мінімізації ризику: внесення інформації в розділи ІМЗ <i>Особливості застосування</i> <i>Побічні реакції</i>  Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи фармаконагляду	з	Додаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522  Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді

<b>Важливий ідентифікований ризик: Остеонекроз щелепи</b>		
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	з	Цей ризик був виявлений у відкритих довгострокових продовженнях фази 3, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях

Чинники та групи ризику	Фактори ризику включають тривалість впливу деносумабу, попереднє застосування бісфосфонатів (особливо протягом тривалих періодів часу), літній вік, захворювання пародонту, зубощелепні операції, травми внаслідок погано підігнаних протезів, злоякісні пухлини, хіміотерапія, кортикостероїди, куріння, системна або регіональна інфекція, імунно-компрометований стан, що призводить до підвищеного ризику інфекції, стан гіперкоагуляції, що є вторинним по відношенню до основного злоякісного новоутворення, і судинна недостатність через тромбоз (Mehrotra and Ruggiero, Hematology, 2006;356-360; Ruggiero et al, J Oncol Pract, 2006;2:7-14).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: внесення інформації в розділи ІМЗ <i>Особливості застосування</i> (де наведені рекомендації щодо оральної гігієни та стоматологічного нагляду)  <i>Побічні реакції</i>

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків  Немає
Додаткові заходи фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Див. розділ ІІ.С цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
<b>Важливий ідентифікований ризик: Реакції гіперчутливості</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик було виявлено в постмаркетингових умовах на основі клінічно вірогідного зв'язку між прийомом деносумабу і реакцією гіперчутливості.
Чинники та групи ризику	Відома гуперчутливість до деносумабу та до будь-якої з допоміжних речовин
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:  внесення інформації в розділи ІМЗ <i>Особливості застосування</i> (де наведені рекомендації щодо оральної гігієни та стоматологічного нагляду)  <i>Протипоказання</i>

	<p><i>Побічні реакції</i></p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</p> <p>х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик: Атиповий перелом стегнової кістки</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик був виявлений у відкритих довгострокових продовженнях фази 3, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях
Чинники та групи ризику	<p>Тривале антирезорбтивне лікування було пов'язане з атиповим переломом стегнової кістки. У літературі також повідомлялося, що кортикостероїди потенційно пов'язані з атиповим переломом стегнової кістки (Meier et al, Arch Intern Med, 2012; 172:930-936; Giusti et al, Bone, 2011; 48(5):966-971).</p> <p>Також повідомлялося про атипові переломи стегнової кістки у пацієнтів із певними супутніми захворюваннями (наприклад, дефіцит вітаміну D, ревматоїдний артрит, гіпофосфатазія) і при застосуванні бісфосфонатів, глюкокортикоїдів та інгібіторів протонної помпи. (Shane et al, J Bone Miner Res, 2010;25:2267-2294).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>внесення інформації в розділі ІМЗ</p> <p><i>Особливості застосування</i> (де наведені рекомендації щодо звітування про потенційні симптоми)</p> <p><i>Протипоказання</i></p>

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 х Контрольоване клінічне дослідження 20130173 Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
<b>Важливий ідентифікований ризик: гіперкальціємія у педіатричних пацієнтів, які отримують деносуаб та після припинення лікування</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Дані для оцінки проблем безпеки, отримані в ході клінічних досліджень Проліа у дітей з недосконалим остеогенезом, клінічних досліджень XGEVA та постмаркетингових повідомлень про побічні реакції у педіатричних пацієнтів, які отримували деносуаб у несанкціонованих дозах та/або за незатвердженими показаннями до застосування.
Чинники та групи ризику	Педіатричні пацієнти із скелетом у фазі росту і хворобливими станами з високим обміном кісткової тканини (такими як недосконалий остеогенез).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:  внесення інформації в розділи IM3 <i>Особливості застосування</i>  <i>Спосіб застосування та дози</i>  Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: х Контрольоване клінічне дослідження 20130173 Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
<b>Важливий ідентифікований ризик: ускладнення загоєння перелому</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Це теоретичний ризик, що ґрунтується на потенційному механізмі дії

Чинники та групи ризику	Вважається, що загальні фактори ризику ускладнень загоєння переломів включають літній вік, діабет, використання таких ліків, як нестероїдні протизапальні препарати та кортикостероїди, паління, надмірне вживання алкоголю та погане харчування (Hernandez et al, Acta Orthopaedica, 2012;83(6):653-660; Gaston and Simpson, J Bone Joint Surg [Br], 2007;89-B:1553-1560).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:  внесення інформації в розділи ІМЗ <i>Фармакологічні властивості.</i> <i>Фармакодинаміка</i>

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Див. розділ II.С цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
<b>Важливий ідентифікований ризик: Інфекція</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Це вважається потенційним ризиком, що ґрунтується на теоретичних занепокоєннях, які не були підтверджені в масштабній програмі клінічних досліджень або в постмаркетинговому досвіді.
Чинники та групи ризику	Фактори ризику інфікування загалом включають вік, імуносупресію, пов'язану з раком, діабетом, ВІЛ/СНІДом, імунодепресанти (наприклад, кортикостероїди, ліки від артриту та хіміотерапевтичні препарати), зловживання психоактивними речовинами та недоїдання.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:  внесення інформації в розділи ІМЗ  <i>Побічні реакції</i>  Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
	Додаткова діяльність з фармаконагляду:



Додаткові заходи з фармаконагляду	з х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Див. розділ II.С цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді
-----------------------------------	--

<b>Важливий ідентифікований ризик: серцево-судинні порушення</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	. Це теоретичний ризик, заснований на епідеміологічних даних, які демонструють підвищений рівень остеопротегерину у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.
Чинники та групи ризику	Програма розробки деносумабу включає дослідження пацієнтів старшого віку (наприклад, остеопороз, рак), які, ймовірно, мають більш високу частоту наявних серцево-судинних захворювань і, отже, більшу частоту серцево-судинної токсичності, ніж у загальній популяції n (Schulz et al, J Clin Endocrinol Metab, 2004;89:42464253; Hak et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000;20:1926-1931). Фактори ризику атеросклерозу включають вік, стать, етнічну приналежність, сімейний анамнез, підвищений рівень ліпідів, куріння сигарет, гіпертонію, діабет і супутній прийом ліків, включаючи антипсихотичні засоби та інгібітори ЦОГ-2 (Murphy and Dargie, Drug
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Немає  Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	з Додаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Див. розділ II.С цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді

	Safety, 2007;30(9):783-804; Smith et al, Circulation, 2004;109(21):2613-2616).
<b>Важливий ідентифікований ризик: Злоякісність</b>	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Це вважається потенційним ризиком на основі теоретичних міркувань, не було підтверджень в масштабній програмі клінічних досліджень або в постмаркетинговому досвіді.
Чинники та групи ризику	Загальні фактори ризику злоякісних новоутворень включають похилий вік, дієту, куріння сигарет, надмірне споживання етанолу та численні токсини навколишнього середовища. Крім того, популяція раку має підвищений ризик вторинної первинної злоякісної пухлини через наявну злоякісність, можливу генетичну схильність та вплив хіміотерапії та променевої терапії. (Anand et al, Pharm Res. 2008; 25(9):209-72116; World Health Organization, Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010, <a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a> ).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Немає  Додаткові заходи з мінімізації ризиків Немає
Додаткові заходи фармаконагляду	зДодаткова діяльність з фармаконагляду:  х Постмаркетингове обсерваційне дослідження 20090522 Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді

## II.C План розвитку у післяреєстраційному періоді

*II C.1. Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення* Немає досліджень, що були б умовою отримання реєстраційного посвідчення чи були б специфічним зобов'язанням для препарату Проліа®.

*II.C.2 Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді*

**Коротка назва дослідження**

**Мета дослідження**

<p>20090522</p> <p>Постмаркетингове дослідження Глобальна оцінка безпеки деносумабу серед жінок з постменопаузальним остеопорозом (РМО), чоловіків з остеопорозом, а також чоловіків та жінок з експозицією глюкокортикоїдів, які отримують Пролія, у багатьох базах даних спостережень.</p>	<p><i>Обґрунтування:</i></p> <p>Сприятливий профіль користі та ризику деносумабу 60 мг кожні 6 місяців (Пролія®) для лікування РМО та втрати кісткової тканини, пов'язаної з гормональною абляцією у чоловіків з раком передміхурової залози, було охарактеризовано в оригінальних матеріалах реєстраційного досьє, які були схвалені ЕМА 26 травня 2010.</p> <p>Amgen також взяла на себе зобов'язання провести довгострокове обсерваційне дослідження в адміністративних базах даних для проспективної оцінки частоти побічних реакцій особливого інтересу (ПРОІ) у жінок у постменопаузі, які застосовували Пролія (деносумаб). Було додано додаткові цільові групи для використання деносумабу у чоловіків з остеопорозом, а також у чоловіків і жінок з остеопорозом, індукованим глюкокортикоїдами, які отримують Пролія.</p> <p><i>Цілі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити захворюваність ПРОІ у жінок з РМО, які отримували деносумаб, жінок з РМО, які отримували бісфосфонати, і серед усіх жінок з РМО</li> <li>• Описати характеристики, клінічні ознаки та фактори ризику ПРОІ у жінок з РМО, які отримувала деносумаб, жінок з РМО, які отримували бісфосфонати та всі жінки з РМО</li> <li>• Порівняти частоту ПРОІ у жінок з РМО, які отримували деносумаб, з такою у жінок з РМО, які отримували бісфосфонати</li> <li>• Описати частоту ПРОІ у жінок у постменопаузі</li> <li>• Описати схеми прийому деносумабу суб'єктами, які отримували терапію деносумабом для лікування РМО</li> <li>• Описати моделі застосування Пролія у суб'єктів, які отримують терапію Пролія за незатвердженими показаннями (показання, дозування, частота)</li> <li>• У чоловіків з остеопорозом, які отримували лікування деносумабом, опишіть характеристики суб'єкта, клінічні особливості, фактори ризику ПРОІ, спостереження за суб'єктом, частоту випадків ПРОІ та моделей використання деносумабу (система даних Medicare США та Uni система даних ted</li> </ul>
	<p>Healthcare)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У чоловіків і жінок, які отримують Prolia з експозицією глюкокортикоїдів, описати характеристики суб'єкта, клінічні ознаки, фактори ризику ПРОІ, спостереження за пацієнтом, частоту випадків ПРОІ та моделі використання деносумабу (система даних Medicare США та база даних Optum Research [раніше називалася United Healthcare])</li> </ul> <p><i>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</i></p> <p>Гіпокальціємія, остеонекроз щелепи, атиповий перелом стегнової кістки, ускладнення загоєння перелому, інфекція, реакції гіперчутливості, злюкисне новоутворення.</p>

20130173

Контрольоване дослідження.

Проспективне дослідження з однією групою для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики деносумабу у дітей з недосконалим остеогенезом.

клінічне

Обґрунтування:

Це дослідження є частиною Плану педіатричних досліджень (PIP) для деносумабу (Prolia), який було погоджено з ЕМА.

Цілі:

Оцінити вплив деносумабу на Z-показник щільності кісткового мозку поперекового відділу хребта через 12 місяців за допомогою двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) у дітей від 2 до 17 років з недосконалим остеогенезом.

Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:

Гіпокальціємія, атиповий перелом стегнової кістки, гіперкальціємія у дітей, які отримували деносумаб і після припинення лікування

---