

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ЗОЛЕВІСТА, розчин для інфузій, 5 мг/100 мл
(Zoledronic acid)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1 Лікування остеопорозу у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів, включаючи осіб з щодавнім низькотравматичним переломом стегна.

Найбільш критичним періодом для жінки є настання менопаузи, коли швидкість втрати кісткової маси значно підвищується, що пов'язано з дефіцитом естрогенів, жіночих статевих гормонів. Втрата кісткової маси, яка розпочинається у жінок приблизно з 35-40 років і складає 0,5-1 % на рік; з настанням менопаузи, особливо в перші 3-5 років постменопаузи, зростає до 3-7 % на рік. У перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9-35 % кісткової маси, що значно підвищує ризик виникнення переломів. Отже, профілактику остеопорозу потрібно починати в молодому віці.

Лікування остеопорозу, в даній ситуації направлене на поліпшення стану кісткової тканини і має високу ефективність на ранніх стадіях. Це тривалий процес, запорукою успіху якого є комплексність. Тому курс лікування включає в себе як лікарську терапію, так і інші заходи підвищення рівня мінералізації кісткової тканини.

Показання до застосування №2: Лікування остеопорозу, пов'язаного з довгостроковою системною глюкокортикоїдною терапією у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів.

Глюкокортикоїди єдині лікарські засоби, що поєднують у собі швидкі протизапальні й імунодепресивні властивості, таким чином, справляючи різнобічний вплив на імунопатологічний процес при ревматичних захворюваннях і деяких інших станах, але при лікуванні глюкокортикоїдами з метою безпечності їх застосування потрібно періодично контролювати стан крові, вміст глюкози в крові та сечі, артеріальний тиск. Таблетовані препарати слід приймати після їди, а для профілактики ускладнень, вживати їжу, збагачену білковими продуктами, кальцієм з обмеженням вуглеводів і кухонної солі, у важких станах обов'язкове застосування препаратів для лікування остеопорозу, що може розвинути у зв'язку з глюкокортикоїдною терапією. Лікування остеопорозу, в даній ситуації направлене на поліпшення стану кісткової тканини і має високу ефективність на ранніх стадіях виявлення патології.

Показання до застосування №3: Лікування кісткової хвороби Педжета у дорослих.

Хронічне захворювання кісткової тканини, яке найчастіше зустрічається у людей похилого віку і призводить до деформації, ослаблення кістки черепа, хребта, а також тазових і довгих трубчастих кісток. Захворювання підсилює метаболізм кісток, що призводить до розм'якшення і порушення їх будови: на рентгенограмі з'являються склеротичні пляшки. Хвороба може протікати безсимптомно або призводити до поступового розвитку болю, деформації кісткової тканини і підвищеною схильності до переломів. У медицині хворобу Педжета називають як деформуючий остейт. У $\approx 20\%$ хворих спостерігається тільки одиничне вогнище ураження. Ураження ніколи не охоплюють цілої кістки і цілого скелету, але можуть з'явитись у будь-якій кістці, найчастіше в кістках тазу, тілах поперекових хребців, стегнових кістках, тілах грудних хребців, кістках черепа, великогомілкових кістках. Після вчасно розпочатого лікування, зникнення болю як мінімум, а також нормалізація

активності маркерів кісткоутворення, під час лікування свідчать про досягнення ремісії, яка може зберігатись багато років. Після застосування золедронату необхідно контролювати прогресування захворювання та ефективність лікування кожних 1-2 роки від моменту досягнення нормалізації концентрації кісткових маркерів.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

В двох дослідженнях оцінювали ефективність золедронової кислоти в профілактиці розвитку остеопороза в жінок в постменопаузі. При призначенні золедронової кислоти по 4 мг 2 рази на добу протягом 2-х років на фоні терапії інгібіторами ароматази збільшувалась мінеральна щільність кісткової тканини на 3,6% - в поперекових хребцях, на 1,47% - в стегнових кістках.

В дослідженні (766 пацієнтів) порівнювали ефективність золедронової кислоти і памідронату для профілактики скелетних ускладнень у хворих на рак молочної залози з метастазами в кістки та множинною мієломою. Доведено ефективність 4 мг золедронової кислоти та 90 мг памідронату (золедронінова кислота на 20% частіше знижує ризик переломів порівняно з памідронатом, а в групі хворих раком молочної залози, які отримували гормонотерапію – на 30% ($p < 0,01$)), також підтверджено кращий спосіб введення золедронової кислоти (інфузія 15 хвилин проти 3-годинної інфузії памідронату).

В дослідженні доведено ефективність золедронової кислоти для лікування гіперкальціємії при саркоїдозі. Рівень кальцію нормалізувався в крові після введення золедронової кислоти та підтримувався в нормі в середньому 18 місяців після одноразової інфузії.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом Золевіста:

- при вагітності та в період годування груддю.
- у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок.
- у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлені.

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній, так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Остеонекроз кісток щелепи	Остеонекроз щелепи зустрічався переважно в пацієнтів з раком, які отримували схеми лікування, включаючи бісфосфонати (клас лікарських засобів, до яких належить золедронові кислота). Додаткові фактори ризику включають супутню хіміотерапію, застосування кортикостероїдів, стоматологічні процедури та незадовільну гігієну порожнини рота.	Перед лікуванням бісфосфонатами в пацієнтів із супутніми факторами ризику слід враховувати стоматологічне обстеження з відповідною профілактичною стоматологією. Під час лікування ці пацієнти повинні уникати інвазивних стоматологічних процедур, якщо це можливо. Перед початком лікування лікар повинен ознайомитися з інформаційним листом-повідомленням медичним працівникам з приводу засобів мінімізації ризику остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні ЛЗ Золевіста та попередити пацієнта про засоби мінімізації ризику остеонекрозу щелепи.
Зниження рівня кальція в крові	Повідомлялось про зниження рівня кальцію в крові в пацієнтів, що застосовували золендронову кислоту.	При введенні золедронові кислоти рекомендуються адекватні дози кальцію та вітаміну D. Наявну гіпокальціємію необхідно лікувати препаратами кальцію та вітаміном D перед початком лікування золедронові кислотою. Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми гіпокальціємії (такі як втрата чутливості на кінчиках пальців, судом м'язів) та забезпечити належний моніторинг впродовж періоду ризику.
Порушення функції нирок	Відомо, що ниркова недостатність спостерігається після введення золедронові кислоти, особливо в пацієнтів з наявною дисфункцією нирок або іншими ризиками, включаючи похилий вік, супутні нефротоксичні	Кліренс креатиніну (аналіз крові, який використовується для дослідження роботи нирки) слід визначати перед кожним введенням препарату та контролювати креатинін в сироватці крові в пацієнтів із ризиком. Одноразова доза

	препарати (ліки, що негативно впливають на нормальне функціонування нирок), супутня диуретична терапія (лікування сечогінними такими як фуросемід) або дегідратація після прийому золедронової кислоти. Порушення нирок, які потребують діалізу або привели до смерті, рідко траплялися в пацієнтів з наявною нирковою недостатністю або з будь-яким з факторів ризику, описаних вище.	золедронової кислоти не повинна перевищувати 4 мг, а тривалість інфузії повинна бути не менше 15 хвилин. Золедроніва кислота повинна застосовуватися з обережністю при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які можуть впливати на роботу нирок. Пацієнти, особливо пацієнти похилого віку та ті, хто отримує сечогінні препарати, повинні вживати достатню кількість води до введення.
Реакція гострої фази	Більшість симптомів, таких як гарячка та озноб, біль у м'язах або суглобах, головний біль, виникають протягом перших трьох днів після введення золедронової кислоти.	Симптоми, як правило, були слабкими або помірними за вираженістю та минали протягом трьох днів.
Миготлива аритмія.	На сьогоднішній день виявлено окремі випадки, впливу лікарського засобу на серцево-судинну систему, а саме випадки виникнення миготливої аритмії.	За пацієнтами, що отримують лікування засобом, необхідно доглядати на предмет виникнення аритмій, та проводити вчасне коригування стану та призначень.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Атиповий перелом стегнової кістки	Атипові переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, в першу чергу, у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу.
Сповільнення зростання при переломах	Відомо, що в хворих при тривалому лікуванні остеопорозу рідко може бути виявлений незвичайний перелом кістки стегна. Цей перелом виникає після мінімальної травми або взагалі без неї. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів.
Взаємодія з препаратами, які можуть порушувати функцію нирок.	Золедроніва кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. При застосуванні Золевісти у поєднанні з лікарськими засобами, які можуть значною мірою впливати на функцію нирок (наприклад з аміноглікозидами або діуретиками, які можуть спричинити дегідратацію), слід бути обережними. У пацієнтів з порушеннями функції нирок може

	підвищуватися системна експозиція одночасно введених лікарських засобів.
Медичні помилки	Цей лікарський засіб не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій. Його не можна змішувати або вводити внутрішньовенно з будь-якими іншими лікарськими засобами через одну систему для інфузій.
Ризик використання не за показаннями	Показання до застосування препарату описані в інструкції для медичного застосування. Використання не за показаннями може бути неефективним та призвести до розвитку побічних реакцій.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування при вагітності та в період годування груддю, вплив на репродуктивну функцію.	Відомо, що дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив препарату на репродуктивну функцію, включаючи вади розвитку. Препарат протипоказаний в період вагітності і годування груддю.
Пацієнти з важкими порушеннями функції нирок	Через потенційний вплив золедронової кислоти на функцію нирок та відсутність даних про клінічну безпеку в хворих з важкою нирковою недостатністю, застосування золедронової кислоти не рекомендується в хворих з важкою нирковою недостатністю.
Пацієнти з печінковою недостатністю	В пацієнтів з важкою печінковою недостатністю доступні лише обмежені клінічні дані, тому для цієї групи пацієнтів відсутні спеціальні рекомендації.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що 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 має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ: *Остеонекроз кісток щелепи*

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета та обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я з метою мінімізації розвитку побічної реакції - Остеонекроз кісток щелепи при застосуванні лікарського засобу. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Ключові моменти:

1. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення).
2. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
3. Оцінка ефективності у РОЗБ.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик розвитку остеонекрозу щелепи при застосуванні ЛЗ Золевіста, знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати щоб його попередити.

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

Дослідження/Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
<p>Підготовка, розповсюдження, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку й під час лікування золедреновою кислотою (Золевіста) для запобігання розвитку остеонекрозу кісток щелепи. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітел Менеджмент Лімітед.</p>	<p>Мінімізація ризику розвитку остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні золедренової кислоти (Золевісти)</p>	<p>Остеонекроз кісток щелепи</p>	<p>Виконано</p>	<p>Фактична 2023 рік</p>
<p>Розповсюдження, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку й під час лікування</p>	<p>Мінімізація ризику розвитку остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні золедренової кислоти (Золевісти)</p>	<p>Остеонекроз кісток щелепи</p>	<p>планується</p>	<p>В плановому РОЗБ</p>

золедреновою кислотою (Золевіста) для запобігання розвитку остеонекрозу кісток щелепи.				
---	--	--	--	--

**План запровадження
ІНФОРМАЦІЙНОГО ЛИСТА-ПОВІДОМЛЕННЯ
медичним працівникам щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до
початку й під час лікування золедреновою кислотою**

Цільова(і) популяція(ї)	Метод розповсюдження (паперовий формат, електронна пошта, соціальні мережі, публікація на веб- сайтах)	Дата (момент часу, коли передбачається почати розповсюдження та частота подальшого розповсюдження)
Фахівці системи охорони здоров'я України	електронна пошта/особистий контакт	1 квартал 2023 року; Періодичність проведення 1раз/рік

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.2	22.01.2021	-	Додаток 2. Оновлено проект інструкції для медичного застосування. V.1. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ; Оновлено згідно інформації оновленого проекту інструкції для медичного застосування.

1.0	29.12.2022	Остеонекроз кісток щелепи	<p>Звіт по ефективності реалізації додаткових заходів мінімізації ризиків.</p> <p>Оновлено розділи: III.4. ІНФОРМАЦІЯ ПРО НЕРЕАЛІЗОВАНІ ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ</p> <p>III.4.1. Запропоновані обов'язкові додаткові заходи з фармаконагляду (ключові для співвідношення користь/ризик);</p> <p>III.4.2. Обов'язкові додаткові заходи з фармаконагляду (спеціальні зобов'язання);</p> <p>III.4.3. Необхідні додаткові заходи з фармаконагляду для вирішення специфічних проблем безпеки або для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків;</p> <p>III.4.4. Заявлені додаткові заходи з фармаконагляду;</p> <p>III.5. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ</p> <p>III.5.1. Поточні і плановані додаткові дослідження з фармаконагляду (заходи згідно з планом з фармаконагляду);</p> <p>ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ</p> <p>V.1. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ;</p> <p>VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді); Додаток 2. <u>Затвержені</u> (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, <u>інструкція</u> для медичного застосування, листок-вкладка ; Додаток 10 Деталізована інформація щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків (якщо такі були); Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для спеціалістів з охорони здоров'я та пацієнтів.</p>
-----	------------	---------------------------	---