

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА АС концентрат для розчину для інфузій (Золедронова кислота)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1: Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовбура, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злюккісною пухлиною), у пацієнтів зі злюккісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

Метастази в кістки (поширення раку від первинної пухлини до кісток) часто діагностуються в пацієнтів із запущеними злюккісними пухлинами, особливо в пацієнтів з раком молочної залози, передміхурової залози, легенів, нирок та сечового міхура. Найбільш часто вражаються хребет, кістки тазу, ребра. Вживання пацієнтів з раком молочної залози, множинною мієломою (рак білих клітин крові, які відповідальні за вироблення антитіл) або раком передміхурової залози становить приблизно від 21 до 33 місяців після діагностики метастазів в кістках.

В дослідженнях більшість пацієнтів, які не піддавались лікуванню, мали принаймні одне ураження кістки. Переломи спостерігались в 39% пацієнтів з раком молочної залози, в 22% хворих на рак передміхурової залози, а в 22% пацієнтів з метастазами кісток внаслідок раку легень або інших пухлин протягом 12, 15 та 21 місяців спостереження. Переломи є важливою клінічною проблемою в цих пацієнтів і запобігання переломам є важливою метою лікування, особливо в пацієнтів з поширеним раком молочної залози.

Показання до застосування №2: Лікування гіперкальціємії, обумовленої злюккісною пухлиною.

Ракова пухлина виділяє в кров активні речовини, які підвищують рівень кальцію в крові. Найбільш часто даний стан розвивається при раку легень, молочних залоз та мієломі (рак білих клітин, відповідальних за виробництво антитіл), але може виникнути при раку нирок, голови та шиї. Підвищений рівень кальцію приводить до збільшення утворення сечі, що сприяє зневодненню, пошкодженню нирок та нирковій недостатності.

Збільшення кількості кальцію в крові спостерігається від 10% до 30% хворих на рак, який є основною причиною гіперкальціємії в госпіталізованих пацієнтів. На жаль, гіперкальціємія, пов'язана з раком, має поганий прогноз (прогнозування результату), оскільки це найчастіше пов'язане з поширеним захворюванням. 80% пацієнтів помре протягом року, і середня тривалість життя складає від 3 до 4 місяців. Основою терапії гіперкальціємії, пов'язаної з раком, є гідратація з нормальним фізіологічним розчином і внутрішньовенними бісфосфонатами.

Факторами ризику є інтоксикація вітаміном Д, підвищена функція пара щитовидної залози.

Основні методи лікування: діуретики, бісфосфонати, кальцитонін, гормонони, гемодіаліз.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

В двох дослідженнях оцінювали ефективність золедронової кислоти в профілактиці розвитку остеопороза в жінок в постменопаузі при лікуванні раку молочної залози. 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 (золедроніва 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 ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА АС:

- *при вагітності та в період годування груддю.*
- *у пацієнтів з тяжкими 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 золедроновна 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 ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА АС та попередити пацієнта про засобі мінімізації ризику остеонекрозу щелепи.
Зниження рівня кальція в крові	Повідомлялось про зниження рівня кальцію в крові в пацієнтів, що застосовували золендронову кислоту.	При введенні золедронової кислоти рекомендуються адекватні дози кальцію та вітаміну D. Наявну гіпокальціємію необхідно лікувати препаратами кальцію та вітаміном D перед початком лікування золедроновою 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 золедронової кислоти, особливо в пацієнтів з наявною дисфункцією нирок або іншими ризиками, включаючи похилий вік, супутні нефротоксичні препарати (ліки, що негативно впливають на нормальне функціонування нирок), супутня диуретична терапія (лікування сечогінними	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 золедронової кислоти не повинна перевищувати 4 мг, а тривалість інфузії повинна бути

	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.	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.
Інтерстиціальне захворювання легенів	На сьогоднішній день зафіксовано доволі рідкі випадки виникнення – інтерстиціальної хвороби легенів, у якості побічних реакцій, під час застосування лікарських засобів, які в своєму складі містять золедронову кислоту.	Інформація внесена до тексту інструкції для медичного застосування лікарського засобу. За перших ознак виникнення симптомів інтерстиціальної хвороби легенів необхідно припинити застосування препарату та надати пацієнту необхідну медичну допомогу.
Взаємодія з антиангіогенними препаратами	Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які отримують одночасне лікування золедроновією кислотою та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.	Слід дотримуватися обережності при застосуванні золедроновією кислоти у поєднанні з препаратами, які можуть зменшувати кровопостачання пухлини.
Тяжкі алергічні реакції (Анафілаксія)	Гіперчутливість (алергічні реакції), в тому числі рідкісні випадки бронхоспазму (звуження дихальних шляхів у легенях, що призводить до ускладнення дихання), кропив'янка (висипання) та ангіоневротичний набряк (швидкий набряк тканин під шкірою, які можуть перешкоджати дихальним шляхам) та дуже рідкісні випадки анафілактичного	Ризик розвитку алергічних реакцій, який пов'язаний із застосуванням препарату, може управлятися шляхом моніторингу симптомів та ознак в пацієнтів при застосуванні препарату та протипоказано при підвищеній чутливості до золедроновією кислоти та до будь-якого компонента препарату та підвищеній

	шоку (важка алергічна реакція) були зареєстровані після виведення на ринок.	чутливості до бісфосфонатів.
--	---	------------------------------

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.
Серцеві аритмії	Нерегулярний серцевий ритм спостерігався в пацієнтів, які отримували золедронову кислоту при лікуванні постменопаузального остеопорозу. На даний час невідомо, чи викликає золедроніва кислота нерегулярний серцевий ритм, але про це слід повідомити лікаря, якщо такі симптоми виникають після прийому золедронові кислоти.
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.
Побічні реакції з боку судин мозку (Цереброваскулярні побічні реакції)	У різних дослідженнях повідомлялося про суперечливі результати щодо збільшення цереброваскулярних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням бісфосфонатів, але недостатньо доказів, щоб стверджувати, що застосування золедронові кислоти пов'язано зі збільшенням частоти інсультів.
Тяжке захворювання нирок (Фокально-сегментарний гломерулосклероз)	Введення бісфосфонатів, особливо внутрішньовенно, несе певний, добре встановлений ризик погіршення функції нирок. Токсичний гострий тубулярний некроз (загибель канальцевих епітеліальних клітин, які утворюють ниркові канальці нирок) і вогнищевий сегментарний гломерулосклероз (рубцювання в нирках) були залучені до механізму ниркової токсичності.
Взаємодія з препаратами, які можуть порушувати функцію нирок.	Золедроніва кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. При застосуванні ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА АС 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 тяжкими 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: Зменшити ймовірність розвитку побічної реакції - Остеонекроз кісток щелепи при застосуванні лікарського засобу. Інформування медичних працівників з метою мінімізації розвитку даного ризику.

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 кісток щелепи при застосуванні ЛЗ Золедроніва кислота-Віста АС, 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)
Підготовка, розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні ЛЗ Золедронова кислота-Віста АС. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед.	Мінімізація ризику розвитку остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні золедронової кислоти (Золедронова кислота-Віста АС)	Остеонекроз кісток щелепи	Виконано	Фактична - 2023 р.
Підготовка, розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні ЛЗ Золедронова кислота-Віста АС. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту	Мінімізація ризику розвитку остеонекрозу кісток щелепи при застосуванні золедронової кислоти (Золедронова кислота-Віста АС)	Остеонекроз кісток щелепи	Планується	В плановому РОЗБ

компанії Містрал Кепітел Менеджмент Лімітед.				
--	--	--	--	--

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(і)	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	2 квартал 2024 року; Періодичність проведення 1 раз/рік

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

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	01.12.2021	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	20.04.2022	Змін у проблемах безпеки не було.	Внесено корективи до розділів ПУР: - V.3. ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ - VI.2.4. Резюме проблем безпеки
0.3	24.10.2023	-	Внесено корективи до розділу ПУР Частина I. Загальна інформація; VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.
0.3	24.10.2023	Остеонекроз кісток щелепи	Звіт по ефективності реалізації додаткових заходів мінімізації ризиків: Оновлено розділи: Частина III. План з фармаконагляду; III.3. ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІНШІ ЗАХОДИ, ЩО

			<p>ПРОВОДЯТЬСЯ З МОМЕНТУ ОСТАННЬОГО ОНОВЛЕННЯ ПЛАНУ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ; Ш.4. ІНФОРМАЦІЯ ПРО НЕРЕАЛІЗОВАНІ ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ</p> <p>Ш.4.1. Запропоновані обов'язкові додаткові заходи з фармаконагляду (ключові для для співвідношення користь/ризик);</p> <p>Ш.4.2. Обов'язкові додаткові заходи з фармаконагляду (спеціальні зобов'язання);</p> <p>Ш.4.3. Необхідні додаткові заходи з фармаконагляду для вирішення специфічних проблем безпеки або для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків;</p> <p>Ш.4.4. Заявлені додаткові заходи з фармаконагляду;</p> <p>Ш.5. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ</p> <p>Ш.5.1 Поточні і плановані додаткові дослідження з фармаконагляду (заходи згідно з планом з фармаконагляду); Ш.5.2 Таблиця завершених досліджень / заходів плану з фармаконагляду; ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ; V.1. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ; V.3. ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ;</p> <p>ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ VI.1.4. Зведена таблиця заходів з мінімізації ризиків; VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки; VI.2.6. План</p>
--	--	--	--

			<p>післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді);</p> <p>Додаток 2. <u>Затверджені</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>
--	--	--	---