

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ВІСТАЗОЛ, концентрат для розчину для інфузій, 4 мг/5 мл (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 злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

Метастази в кістки часто зустрічаються у пацієнтів із пізньою стадією раку; вони можуть призвести до скелетних ускладнень (тобто патологічних переломів, компресії спинного мозку, спричиненої пухлиною гіперкальціємії та сильного болю в кістках), які часто вимагають ортопедичної операції або паліативної променевої терапії та негативно впливають на якість життя. Основною роллю бісфосфонатів для лікування метастазів у кістках у пацієнтів із пізньою стадією раку є профілактика цих хворобливих скелетних ускладнень.

Золедронова кислота забезпечила довгострокову користь у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з кістковими метастазами раку передміхурової залози, раку легенів та інших солідних пухлин, тоді як інші досліджувані бісфосфонати не продемонстрували об'єктивних довгострокових переваг у плацебо-контрольованих дослідженнях [1].

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.

За даними канцер реєстру в Україні за 2021-2022 років зафіксовано 265 випадків захворюваності на ураження кісткової тканини [2].

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 [3].

1. Costa L, Lipton A, and Coleman RE. Role of bisphosphonates for the management of skeletal complications and bone pain from skeletal metastases. *Support. Cancer Ther.* 2006; 3: 143-153
2. Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Горох Є.Л., Гулак Л.О., Куценко Л.Б., Рижов А.Ю. Національний канцер-реєстр України, «Рак в Україні, 2020-2022, Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби», Бюлетень Національного канцер-реєстру №23, Київ – 2022, 129
3. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, and Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3314-3321

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

Гіперкальціємія, пов'язана з раком, є поширеною знахідкою, яка зазвичай спостерігається у пацієнтів із пізньою стадією раку та зустрічається приблизно у 20–30 %

випадків. Найпоширенішою причиною гіперкальціємії у госпіталізованих пацієнтів є гіперкальціємія внаслідок злоякісного новоутворення. Ця клінічна проблема спостерігається як у пацієнтів із солідними пухлинами, так і у пацієнтів із злоякісними гематологічними новоутвореннями.

Гіперкальціємія може проявлятися широким спектром симптомів, починаючи від симптомів шлунково-кишкового тракту і закінчуючи неврологічними симптомами. Своєчасна діагностика і початок лікування лікарем значно знижує ризик розвитку ускладнень. Лікування спрямоване на зниження рівня кальцію в сироватці крові шляхом посилення кальціурезу, зменшення резорбції кісток і всмоктування кальцію в кишечнику. Основою лікування є внутрішньовенна гідратація, застосування бісфосфонатів та кальцитоніну, деносумабу, а у деяких пацієнтів — преднізону і цинакальцету. Також доцільним є використання гемодіалізу [4].

4. *Almuradova E., Cicin I., Cancer-related hypercalcemia and potential treatments, 2023 Mar 22;14:1039490.*

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У дослідженні приймали участь пацієнти, які мали в анамнезі солідні пухлини. Таким пацієнтам золедронову кислоту застосовували в дозі 4 мг. Результати досліджень показали, що золедроніва кислота суттєво зменшила частку пацієнтів із симптомами ураження кісткової тканини, відстрочила середній час до першого ураження кісткової тканини та знизила рівень захворюваності скелета. Аналіз багатьох подій показав зниження ризику розвитку ураження кісткової тканини на 30,7% у групі золедронові кислоти порівняно з плацебо.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази золедронову кислоту 4 мг або 90 мг памідронату кожні 3-4 тижні порівнювали у пацієнтів з множинною мієломою або раком молочної залози з принаймні одним ураженням кістки. Результати показали, що золедроніва кислота у дозі 4 мг продемонструвала порівнянну ефективність з памідронатом у дозі 90 мг у профілактиці симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини. Аналіз множинних подій виявив значне зниження ризику на 16 % у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту 4 мг, порівняно з пацієнтами, які отримували памідронат [5].

В дослідженні (287 пацієнтів) порівнювали ефективність золедронові кислоти і памідронату для лікування злоякісної гіперкальціємії. Показники повної відповіді на 10-й день становили 88,4% (P = 0,002), 86,7% (P = 0,015) і 69,7% для золедронові кислоти 4 мг і 8 мг і памідронату 90 мг відповідно. Нормалізація кальцію в сироватці крові відбулася на 4-й день приблизно у 50% пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, і лише у 33,3% пацієнтів, які отримували памідронат. Середня тривалість повної відповіді надає перевагу золедронові кислоті 4 і 8 мг порівняно з памідронатом 90 мг із тривалістю відповіді 32, 43 і 18 днів відповідно [6].

В дослідженні доведено ефективність золедронові кислоти для лікування гіперкальціємії при саркоїдозі. Рівень кальцію нормалізувався в крові після введення золедронові кислоти та підтримувався в нормі в середньому 18 місяців після одноразової інфузії [7].

5. *SmPC Zometa 4mg/5ml Concentrate for Solution for Infusion, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/44/smpc>*
6. *Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, and Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 558-567*
7. *Kuchay MS¹, Mishra SK², Bansal B², Farooqui KJ², Sekhar L³, Mithal A² Glucocorticoid sparing effect of zoledronic acid in sarcoid hypercalcemia Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):68. doi: 10.1007/s11657-017-0360-1. Epub 2017 Jul 19*

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ВІСТАЗОЛ:

- 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 зустрічається переважно в пацієнтів з раком, які отримували схеми лікування, включаючи бісфосфонати (клас лікарських засобів, до яких належить золедроновіа кислота). Додаткові фактори ризику включають супутню хіміотерапію, застосування кортикостероїдів, стоматологічні процедури та незадовільну гігієну порожнини рота.	До початку лікування бісфосфонатами пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується провести стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику. 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 ВІСТАЗОЛ 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.	Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія. При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.
Порушення функції нирок	Фактори, які збільшують ризик порушення ниркової функції, включають дегідратацію, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедроновіа кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних	Перед введенням золедроновіа кислоти слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок. Неліковані пацієнти із гіперкальціємією зазвичай мають

	<p>засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Випадки погіршення ниркових функцій, прогресування до ниркової недостатності та потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або однократної дози золедронової кислоти 4 мг.</p>	<p>деякі порушення функції нирок, тому необхідний ретельний моніторинг показників функції нирок/ Перед прийомом кожної дози золедронової кислоти у пацієнтів необхідно оцінювати рівні креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістках та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози золедронової кислоти. Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози золедронової кислоти. У разі порушення функції нирок лікування слід відмінити.</p>
Реакція гострої фази	<p>Більшість симптомів, таких як гарячка та озноб, біль у м'язах або суглобах, головний біль, виникають протягом перших трьох днів після введення золедронової кислоти.</p>	<p>Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.</p>
Миготлива аритмія.	<p>На сьогоднішній день виявлено окремі випадки, впливу лікарського засобу на серцево-судинну систему, а саме випадки виникнення миготливої аритмії.</p>	<p>За пацієнтами, що отримують лікування засобом, необхідно доглядати на предмет виникнення аритмій, та проводити вчасне коригування стану та призначень.</p>
Інтерстиціальне захворювання легенів	<p>При застосуванні золедронової кислоти повідомлялось про виникнення інтерстиціальної хвороби легенів.</p>	<p>За перших ознак виникнення симптомів інтерстиціальної хвороби легенів необхідно припинити застосування препарату та надати пацієнту необхідну медичну допомогу.</p>
Взаємодія з антиангіогенними препаратами	<p>Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які отримують одночасне лікування золедроновою кислотою та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.</p>	<p>Слід дотримуватися обережності при застосуванні золедронової кислоти у поєднанні з препаратами, які можуть зменшувати кровопостачання пухлини.</p>
Анафілаксія	<p>При застосуванні золедронової кислоти зафіксовано випадки анафілаксії.</p>	<p>Ризик розвитку алергічних реакцій, який пов'язаний із застосуванням препарату, може управлятися шляхом моніторингу симптомів та ознак в пацієнтів при застосуванні</p>

		препарату та протипоказано при підвищеній чутливості до золедронової кислоти та до будь-якого компонента препарату та підвищеній 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 золедронової 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.
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 золедронової кислоти пов'язано зі збільшенням частоти інсультів.
Фокально-сегментарний гломерулосклероз	Введення бісфосфонатів, особливо внутрішньовенно, несе певний, добре встановлений ризик погіршення функції нирок. Токсичний гострий тубулярний некроз (загибель каналцевих епітеліальних клітин, які утворюють ниркові каналці 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 ЛЗ ВІСТАЗОЛ 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 Вістазол, 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 Вістазол. 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 золедронові кислоти (Вістазол)	Остеонекроз кісток щелепи	Планується	Заплановано надання звіту у РОЗБ - 2025 р.

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	26.10.2023	–	Перший ПУР, змін не було.