

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме плану управління ризиками для Проліа (деносумаб), розчин для ін'єкцій, 60 мг/мл. Версія 32.0

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 лікарського засобу (ІМЗ ЛЗ) Проліа® надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб.

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

Нові важливі проблеми або зміни до поточних будуть включені в оновлення ПУР лікарського засобу Проліа®.

I. Лікарський засіб та його застосування

Лікарський засіб Проліа® дозволено для лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі та у чоловіків із підвищеним ризиком переломів, лікування втрати кісткової маси, пов'язаної із 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 ЛЗ). 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 (EMA) на веб-сторінці лікарського засобу:

<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, призначеній для пацієнтів та працівників охорони здоров'я.
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу.
- Затверджений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці вибрана таким чином, щоб переконатися в тому, що лікарський засіб застосовується правильно.
- Категорія відпуску лікарського засобу — те, як лікарський засіб 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 збирається інформація про небажані реакції, яка регулярно аналізується, 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 лікарського засобу Проліа існує достатньо доказів. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням даного 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 безпечність лікарського препарату, яка відсутня

на цей час і її необхідно зібрати (наприклад щодо довготривалого застосування лікарського засобу).

Список важливих ризиків і відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• 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
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Ускладнення загоєння перелому• Інфекція• Серцево-судинні порушення• Злоякісні новоутворення
Відсутня Інформація	<ul style="list-style-type: none">• Немає

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 (CrCl < 30 мл/хв), включаючи пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, тих, хто перебуває на діалізі, тих, хто приймає препарати, що знижують рівень кальцію, або пацієнтів з гіперфосфатемією. Інші фактори ризику можуть включати гіпаратиреоз в анамнезі, резистентність до паратиреоїдного гормону, дефіцит або резистентність вітаміну D, хірургічне втручання на щитовидній залозі, хірургічне втручання на паращитовидній залозі, синдроми мальабсорбції та видалення тонкої кишки (Finkelstein, Cecil Essentials of Medicine, 5th ed, 2001:639-648).

Продукт: Деносумаб (Проліа®)
Резюме План управління ризиками

Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ІМЗ ЛЗ, розділ «Особливості застосування», де наведені рекомендації щодо корекції та моніторингу рівня кальцію • ІМЗ ЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: Інфекція шкіри, що призводить до госпіталізації	
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 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 лікарські засоби), 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	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ІМЗ ЛЗ, розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: Остеонекроз щелепи	
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

Продукт: Деносумаб (Проліа®)
Резюме План управління ризиками

Чинники та групи ризику	<p>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, імуно-компрометований стан, що призводить до підвищеного ризику інфекції, стан гіперкоагуляції, що є вторинним по відношенню до основного злоякісного новоутворення, і судинна недостатність через тромбоз</p> <p>(Mehrotra and Ruggiero, Hematology, 2006;356-360; Ruggiero et al, J Oncol Pract, 2006;2:7-14).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• ІМЗ ЛЗ, розділ «Особливості застосування», де наведені рекомендації щодо оральної гігієни та стоматологічного нагляду• ІМЗ ЛЗ, розділ «Побічні реакції»

	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Картка-нагадування для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: Реакції гіперчутливості	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик було виявлено в післяреєстраційних умовах на основі клінічно вірогідного зв'язку між прийомом деносумабу і реакцією гіперчутливості.
Чинники та групи ризику	Відома гіперчутливість до деносумабу та до будь-якої з допоміжних речовин
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ІМЗ ЛЗ, розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: Атиповий перелом стегнової кістки	
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><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ІМЗ ЛЗ, розділ «Особливості застосування», де наведені рекомендації щодо звітування про потенційні симптоми

	<ul style="list-style-type: none"> ІМЗ ЛЗ, розділ «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 Контрольоване клінічне дослідження 20130173 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: гіперкальціємія у педіатричних пацієнтів, які отримують деносумаб та після припинення лікування	
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 ІКСДЖЕВА (деносумаб) та післяреєстраційних повідомлень про небажані явища у педіатричних пацієнтів, які отримували деносумаб 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	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ІМЗ ЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Контрольоване клінічне дослідження 20130173 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: ускладнення загосння перелому	
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 загосння 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	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ІМЗ ЛЗ, розділ «Дані доклінічних досліджень»

	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: Інфекція	
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 післяреєстраційному 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	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ІМЗ ЛЗ, розділ «Побічні реакції» <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

Важливий ідентифікований ризик: серцево-судинні порушення	
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	<p>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 (Schulz et al, J Clin Endocrinol Metab, 2004;89:4246-4253; Hak et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000;20:1926-1931).</p> <p>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</p>

	Safety, 2007;30(9):783-804; Smith et al, Circulation, 2004;109(21):2613-2616).
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> <ul style="list-style-type: none">• Немає <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none">• Немає

Важливий ідентифікований ризик: Злоякісні новоутворення	
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 рамках досвіду післяреєстраційного застосування.
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, http://www.who.int).
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> <ul style="list-style-type: none">• Немає <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <ul style="list-style-type: none">• Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> <ul style="list-style-type: none">• Післяреєстраційне обсерваційне дослідження 20090522 <p>Див. розділ II.C цього резюме, щоб ознайомитися з планом розвитку у післяреєстраційному періоді</p>

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
20090522 Післяреєстраційне обсерваційне дослідження Глобальна оцінка безпеки деносумабу серед жінок з постменопаузальним остеопорозом (РМО), чоловіків з остеопорозом, а також чоловіків та жінок з експозицією глюкокортикоїдів, які отримують Проліа, у багатьох базах даних спостережень.	<p><u>Обґрунтування:</u></p> <p>Сприятливий профіль користі та ризику деносумабу 60 мг кожні 6 місяців (Проліа®) для лікування РМО та втрати кісткової тканини, пов'язаної з гормональною абляцією у чоловіків з раком передміхурової залози, було охарактеризовано в оригінальних матеріалах реєстраційного досяє, 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 небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (НЯОІ) у жінок у постменопаузі, які застосовували Проліа (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 Проліа.</p> <p><u>Цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Визначити захворюваність НЯОІ у жінок з РМО, які отримували деносумаб, жінок з РМО, які отримували бісфосфонати, і серед усіх жінок з РМО• Описати характеристики, клінічні ознаки та фактори ризику НЯОІ у жінок з РМО, які отримували деносумаб, жінок з РМО, які отримували бісфосфонати та всі жінки з РМО• Порівняти частоту НЯОІ у жінок з РМО, які отримували деносумаб, з такою у жінок з РМО, які отримували бісфосфонати• Описати частоту НЯОІ у жінок у постменопаузі• Описати схеми прийому деносумабу суб'єктами, які отримували терапію деносумабом для лікування РМО• Описати моделі застосування Проліа у суб'єктів, які отримують терапію Проліа за незатвердженими показаннями (показання, дозування, частота)

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="695 302 1339 548">• У чоловіків з остеопорозом, які отримували лікування деносумабом, опишіть характеристики суб'єкта, клінічні особливості, фактори ризику НЯОІ, спостереження за суб'єктом, частоту випадків НЯОІ та моделей використання деносумабу (система даних Medicare США та База даних досліджень Optum)<li data-bbox="695 596 1377 806">• У чоловіків і жінок, які отримують Проліа з експозицією глюкокортикоїдів, описати характеристики суб'єкта, клінічні ознаки, фактори ризику НЯОІ, спостереження за пацієнтом, частоту випадків НЯОІ та моделі використання деносумабу (система даних Medicare США та База даних досліджень Optum) <p data-bbox="695 852 1425 978"><i>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</i> Гіпокальціємія, остеонекроз щелепи, атиповий перелом стегнової кістки, ускладнення загоєння перелому, інфекція, реакції гіперчутливості, злоякісне новоутворення.</p>

