

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЗОЛТА (золедроновна кислота)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Профілактика захворювань, пов'язаних зі скелетом, наприклад переломи у пацієнтів із прогресуючими злоякісними новоутвореннями, що вражають кістки

Метастази в кістки часто зустрічаються у пацієнтів із прогресуючими злоякісними новоутвореннями, особливо у пацієнтів з раком молочної залози, простати, легенів, нирок та сечового міхура. Виживаність пацієнтів із раком молочної залози, множинною мієломою (рак білих клітин, що відповідають за вироблення антитіл) або раком передміхурової залози коливається приблизно від 21 до 33 місяців після первинної діагностики метастазів у кістках або ураження кісток. У дослідженнях у більшості пацієнтів, які не отримували жодних ліків, спостерігалось принаймні одне ускладнення з боку кісток під час дослідження. Переломи мали місце у 39 % пацієнтів із раком молочної залози, у 22 % пацієнтів із раком передміхурової залози та у 22 % пацієнтів з метастазами в кістки від раку легенів або інших солідних пухлин протягом 12, 15 та 21 місяців спостереження, відповідно. Отже, переломи є серйозною клінічною проблемою для цих груп пацієнтів, а запобігання або відстрочення переломів є важливою метою лікування, особливо у пацієнтів із прогресуючим раком молочної залози.

Зниження кальцію в крові у пацієнтів з гіперкальціємією, спричиненою пухлиною

Збільшення кількості кальцію в крові (гіперкальціємія) вражає до 10–30 % хворих на рак, а пов'язана з раком гіперкальціємія є основною причиною гіперкальціємії у госпіталізованих пацієнтів. Найчастіше страждають пацієнти з раком молочної залози, раком легенів та мієломою (рак білих клітин, що відповідають за вироблення антитіл), однак гіперкальціємія може виникати і при інших злоякісних пухлинах, включаючи рак нирок, рак жіночих статевих органів і рак голови та шиї. На жаль, пов'язана з раком гіперкальціємія має поганий прогноз (передбачений результат), оскільки найчастіше пов'язана з дисемінованим (процес розповсюдження) захворюванням. Вісімдесят відсотків пацієнтів помирають протягом року, а середня виживаність становить від 3–4 місяці. Основним методом лікування гіперкальціємії, пов'язаної з раком, є гідратація звичайним сольовим розчином та внутрішньовенні бісфосфонати.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Золедроновна кислота вивчалася у понад 3000 дорослих з метастазами в кістках у трьох основних дослідженнях, присвячених її здатності запобігати пошкодженню кісток. У двох дослідженнях золедронову кислоту порівнювали з плацебо (фіктивним лікуванням), а в третьому – з памідронатом (іншим бісфосфонатом). Основним показником ефективності була кількість пацієнтів, у яких протягом 13 місяців розвинувся щонайменше один новий «випадок з боку скелету». Сюди входили будь-які ускладнення з боку кісток, що потребували лікування променевою терапією або хірургічного втручання, будь-які переломи або компресія хребта.

Золедронову кислоту також порівнювали з памідронатом у двох основних дослідженнях, у яких брали участь 287 дорослих з гіперкальціємією, спричиненою пухлинами. Основним

показником ефективності була кількість пацієнтів, у яких рівень кальцію нормалізувався протягом 10 днів після лікування.

У перших двох дослідженнях кількість пацієнтів з метастазами у кістки, у яких розвинулися нові ураження скелета, була нижчою при застосуванні золедронової кислоти (33–38 %), ніж при застосуванні плацебо (44 %). У третьому дослідженні золедроніва кислота була такою ж ефективною, як памідронат: 44 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, мали принаймні одне ураження скелета порівняно з 46 % пацієнтів, які отримували памідронат. У пацієнтів з гіперкальціємією золедроніва кислота була ефективнішою, ніж памідронат. Розглядаючи результати двох досліджень разом, 88 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, мали нормальний рівень кальцію протягом 10 днів після лікування, порівняно з 70 % пацієнтів, які отримували памідронат.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає.

VI.2.4. Резюме проблем з безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гостра алергічна реакція (Анафілаксія)	Алергічні реакції дуже рідко спостерігалися в дослідженнях та після реєстрації. Ці реакції потребують негайного лікування.	Так, шляхом ретельного спостереження за пацієнтом під час введення препарату. Пацієнту не слід вводити цей препарат, якщо він/вона має алергію на золедронову кислоту, інші бісфосфонати або будь-який інший компонент лікарського засобу.
Низький рівень кальцію в крові (Гіпокальціємія)	Люди з низьким рівнем вітаміну D та/або недостатньою кількістю кальцію в раціоні або низьким рівнем гормону щитовидної залози під назвою ПТГ можуть бути більш схильні до зниженого рівню кальцію в крові під час прийому золедронової кислоти. Гіпокальціємія, ймовірно, частіше виникає після першої інфузії золедронової кислоти. Зазвичай ці явища тимчасові і легкі.	Так, шляхом щоденного прийому пероральних добавок кальцію та вітаміну D, вимірюванням рівня кальцію в сироватці крові та корекцією зниження рівня кальцію до початку лікування золедроновою кислотою. Після початку терапії золедроновою кислотою слід ретельно контролювати стандартні метаболічні параметри, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфату та магнію в сироватці крові. Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми гіпокальціємії та отримувати адекватний клінічний моніторинг протягом періоду ризику. Препарат не слід вводити, якщо у пацієнта наявна гіпокальціємія (занадто низький рівень кальцію в крові).

<p>Пошкодження нирок</p> <p>(Порушення функції нирок)</p>	<p>Пошкодження нирок може виникнути після першої дози золедронової кислоти.</p> <p>Однак ризик підвищується після тривалого застосування золедронової кислоти.</p> <p>Зневоднення, існуюче ураження нирок, застосування золедронової кислоти (або препаратів того ж класу) та інших препаратів, токсичних для нирок, можуть збільшити ймовірність ураження нирок.</p>	<p>Так, шляхом оцінки функції нирок пацієнта та можливого коригування дози.</p> <p>Кліренс креатиніну слід розраховувати на основі фактичної маси тіла перед кожною дозою золедронової кислоти. Якщо анамнез або фізичні ознаки вказують на зневоднення, терапію золедроновою кислотою слід призупинити до досягнення нормоволемічного статусу.</p> <p>У пацієнтів групи ризику слід проводити проміжний моніторинг кліренсу креатиніну. Пацієнтам похилого віку та пацієнтам, які отримують терапію діуретиками, слід оцінити рідинний статус та забезпечити належну гідратацію перед введенням дози золедронової кислоти. Дозу золедронової кислоти слід застосовувати з обережністю разом з іншими нефротоксичними препаратами.</p> <p>Рекомендується контролювати кліренс креатиніну у пацієнтів з ризиком розвитку гострої ниркової недостатності, які приймають супутні препарати, що виводяться переважно нирками. Разова доза золедронової кислоти не повинна перевищувати 4 мг, а тривалість інфузії повинна становити щонайменше 15 хвилин.</p>
<p>Пошкодження кісток щелепи</p> <p>(Остеонекроз щелепи)</p>	<p>Про пошкодження кісткової тканини щелепи повідомлялося в основному у хворих на рак, які отримували лікування цим класом лікарських засобів (включаючи золедронову кислоту). Багато з цих пацієнтів також отримували протиракову терапію та інші ліки під назвою кортикостероїди.</p> <p>У багатьох також були ознаки місцевої інфекції.</p>	<p>Перед лікуванням золедроновою кислотою 4 мг/5 мл необхідно повідомити лікаря, якщо у пацієнта є або був біль, припухлість або оніміння ясен, однієї або обох щелеп, відчуття важкості у щелепі або наявна втрата зубів. Перед стоматологічним лікуванням або стоматологічною операцією слід повідомити стоматолога, що пацієнт отримує лікування золедроновою кислотою 4 мг/5 мл.</p> <p>Що слід зробити перед початком терапії золедроновою кислотою 4 мг/5 мл:</p> <ul style="list-style-type: none"> - перед початком терапії слід уникати будь-якої процедури на щелепі, яка не є абсолютно

		<p>необхідною та не потребуватиме загоєння кісток;</p> <ul style="list-style-type: none"> - рекомендується плановий клінічний стоматологічний огляд для виявлення потенційних інфекцій зубів і пародонту; - перед початком терапії золедроновною кислотою слід видалити зуби з поганим прогнозом або такі, що потребують видалення, а також завершити інші стоматологічні операції. До профілактичної стоматології, крім встановлення хорошого стану зубів, відноситься також встановлення хорошого стану корневих каналів зубів; - пацієнт повинен дбати про гігієну порожнини рота до та під час терапії золедроновною кислотою. <p>Профілактичні заходи також представлені в картці-нагадуванні для пацієнта.</p> <p>Картка-нагадування містить важливу інформацію про безпеку, яку пацієнти повинні знати до та під час лікування інфузіями золедроновної кислоти (ЗОЛТА). Пацієнти повинні уважно читати картку. У разі виникнення додаткових питань бажано звернутися до лікаря.</p>
<p>Запальна реакція (Гострофазні реакції)</p>	<p>Запальна реакція може включати різноманітні симптоми: лихоманку, біль у м'язах, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею, біль у суглобах та артрит, що супроводжується набряком суглобів.</p> <p>Виникнення цих симптомів швидко зменшується з кожною інфузією і не пов'язане з ураженням органів.</p>	<p>Так, шляхом ретельного спостереження за пацієнтом під час першого введення.</p>
<p>Нерегулярне серцебиття (Миготлива аритмія)</p>	<p>Нерегулярне серцебиття спостерігається нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) під час лікування золедроновною кислотою. В одному дослідженні у пацієнтів, які отримували золедроновну</p>	<p>Ретельний моніторинг випадків фібриляції передсердь за допомогою рутинного фармаконагляду.</p>

	кислоту, спостерігалось незначне підвищення ризику виникнення нерегулярного серцебиття (так званої миготливої аритмії). Такого підвищеного ризику не спостерігалось в жодному іншому дослідженні.	
Пошкодження легенів (Інтерстиціальне захворювання легенів)	Цей ризик може погіршити функцію легенів і здатність крові поглинати кисень.	Ретельний моніторинг випадків інтерстиціального захворювання легенів за допомогою рутинного фармаконагляду.
Взаємодія з деякими протираковими препаратами (Взаємодія з антиангіогенними препаратами)	Застосування деяких протипухлинних (антиангіогенних) препаратів разом із золедроновією кислотою може підвищити частоту випадків пошкодження кісток щелепи у пацієнтів із прогресуючим раком.	Так, рекомендується дотримуватися обережності у разі застосування цих препаратів разом із золедроновією кислотою.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Пошкодження кровеносних судин, що постачають мозок кров'ю (Цереброваскулярні побічні реакції)	Немає чітких даних, які б свідчили про підвищений ризик цих явищ при застосуванні золедроновієї кислоти. В одному дослідженні у пацієнтів, які приймали золедронову кислоту, спостерігалось невелике збільшення ймовірності судинних уражень головного мозку (також відомих як інсульти або цереброваскулярні випадки). Цей підвищений ризик не спостерігалось в жодному іншому дослідженні. Тим не менш, це пошкодження може призвести до повної інвалідності пацієнтів.
Ненормальне розташування переломів кісток (Атипові переломи стегнової кістки)	Пацієнти, які протягом багатьох років застосовують золедронову кислоту 4 мг/5 мл (та подібні препарати), можуть мати підвищений ризик незвичного типу перелому стегнової кістки, який відбувається в середині кістки після незначного або взагалі відсутнього пошкодження. Підвищений ризик не був доведений, оскільки остеопороз сам по собі також збільшує ймовірність таких переломів стегнової кістки. Також повідомлялося про погане загоєння цих переломів. Припинення терапії бісфосфонатами у пацієнта з підозрою на атиповий перелом стегнової кістки слід розглянути після обстеження пацієнта на основі індивідуальної оцінки співвідношення користі та ризику. Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-який біль у стегні, тазостегновому суглобі або паху, а також будь-якого пацієнта з такими симптомами слід оцінити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

<p>Потенційна взаємодія з лікарськими засобами, які можуть істотно вплинути на роботу нирок</p>	<p>Оскільки золедренова кислота має нефротоксичну дію, слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату ЗОЛТА з іншими потенційно нефротоксичними препаратами.</p> <p>Важливо, щоб лікар знав про всі ліки, які приймає пацієнт, особливо якщо він/вона приймає будь-які ліки, які, які відомі своїм шкідливим впливом на нирки (наприклад, аміноглікозиди) або діуретики («водяні таблетки»), які можуть спричинити зневоднення організму.</p>
<p>Помилки застосування ліків</p>	<p>Клінічний досвід щодо гострого передозування золедренової кислоти обмежений. Повідомлялося про помилкове застосування доз до 48 мг золедренової кислоти. Пацієнти, які отримували дози, вищі за рекомендовані, повинні перебувати під ретельним наглядом, оскільки спостерігалися порушення функції нирок (включаючи ниркову недостатність) та відхилення від норми рівня електролітів у сироватці крові (включаючи кальцій, фосфор та магній). У разі гіпокальціємії слід застосовувати інфузії кальцію глюконату за клінічними показаннями.</p> <p>Через схожі назви існує ймовірність переплутати препарати ЗОЛТА, концентрат для розчину для інфузій, 4 мг/5 мл (онкологічне показання) та препарати золедренової кислоти, розчин для інфузій, 5 мг/100 мл (неонкологічне показання).</p>
<p>Використання не за показаннями при недосконалому остеогенезі</p>	<p>Показання недосконалому остеогенезу не схвалено на території ЄС та в Україні, а отже, вважається, що для цієї групи населення застосовується не за показаннями.</p>
<p>Пошкодження функції нирок (Фокальний сегментарний гломерулосклероз)</p>	<p>Про цей випадок було отримано одне повідомлення. Досі цей діагноз був пов'язаний з іншим препаратом того ж класу. Необхідний ретельний нагляд за пацієнтом.</p>
<p>Пошкодження того, як тіло допомагає відновити зламану кістку (Порушення загоєння переломів)</p>	<p>Золедренова кислота та подібні препарати можуть підвищувати рідкісний ризик поганого загоєння переломи кісток. Остеопороз (стан сам по собі) може збільшити ймовірність поганого зрощення переломів.</p>
<p>Нерегулярне серцебиття, крім миготливої аритмії (Серцеві аритмії)</p>	<p>Сучасні дані показують, що найпоширенішою серцевою аритмією було прискорене серцебиття. Існувало багато інших факторів ризику. Тяжкість зазвичай була легкою або помірною і не призводила до припинення лікування золедреновою кислотою.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Фертильність, вагітність та годування груддю	Золедронову кислоту не слід застосовувати під час вагітності. Золедронова кислота може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Невідомо, чи виділяється золедронова кислота у грудне молоко. Якщо пацієнтка завагітніла під час застосування цього препарату, її слід поінформувати про потенційну шкоду для плода. Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування золедроновою кислотою. Золедронова кислота протипоказана жінкам, які годують груддю.
Пацієнти з важким порушенням функції нирок	Золедронову кислоту слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю. Рідкісні випадки госпіталізації та/або діалізу або летальних наслідків траплялися у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Золедронова кислота може спричинити серйозні побічні ефекти, включаючи важкі проблеми з нирками. Повідомлялося про рідкісні випадки ниркової недостатності, що потребували діалізу, та рідкісні випадки з летальним наслідком у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок або іншими факторами ризику, такими як похилий вік, супутній прийом нефротоксичних лікарських засобів, супутня терапія діуретиками або дегідратація в період після інфузії золедронової кислоти. У пацієнтів групи ризику слід проводити проміжний моніторинг кліренсу креатиніну. Дозу золедронової кислоти слід з обережністю застосовувати з іншими нефротоксичними препаратами. Рекомендується моніторинг кліренсу креатиніну у пацієнтів з ризиком розвитку гострої ниркової недостатності, які приймають супутні препарати, що виводяться переважно нирками.
Пацієнти з печінковою недостатністю	Дослідження на тваринах свідчать про те, що препарат не проходить через печінку. Оскільки наявні лише обмежені клінічні дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, конкретні рекомендації щодо цієї групи пацієнтів не можуть бути надані.
Інші раси крім європеїдних	Досвід обмежений, хоча чорношкірі становили приблизно 7 % безпечної популяції в реєстраційних дослідженнях метастазів у кістках. Але з огляду на значну експозицію з моменту появи золедронової кислоти на ринку (13 років і приблизно 5,4 мільйона пацієнтів), її застосовували пацієнтам усіх рас без жодних змін у даних щодо безпеки.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів системи охорони здоров'я 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. Додаткова діяльність з фармаконагляду для важливого ідентифікованого ризику «Остеонекроз щелепи» представлена карткою-нагадування пацієнтові. Цей лікарський засіб не має інших додаткових заходів щодо мінімізації ризику.

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

Післяреєстраційні дослідження не були призначені або заплановані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовується.