

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

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Остеопороз – це стан, коли ріст нової кісткової тканини недостатній для того, щоб замінити кісткову тканину, що руйнується природнім шляхом. Поступово кістки стають тонкими і крихкими, що підвищує ймовірність перелому.

Остеопороз може вражати як чоловіків, так і жінок, проте жінки мають значно вищий ризик розвитку остеопорозу, ніж чоловіки, із співвідношенням жінок до чоловіків 4:1. Остеопороз, що виникає через втрату кісткової тканини внаслідок вікових змін скелета частіше зустрічається у жінок, де він зазвичай виникає після менопаузи, через втрату гормону естрогену, який уповільнює руйнування кісток і робить їх менш схильними до переломів. Остеопороз може також розвинутися внаслідок лікування препаратами, які, як відомо, викликають або прискорюють втрату кісткової тканини, наприклад, глюкокортикоїди, і в цьому випадку він називається вторинним остеопорозом і є основною причиною остеопорозу у чоловіків.

При хворобі Педжета кістка руйнується швидше, а коли відростає знову, то стає слабшою, ніж звичайна. Захворювання може вражати як чоловіків, так і жінок, і за оцінками, зустрічається у 1–3 % осіб старше 45–55 років і до 10 % людей старше 80 років.

ЗОЛТА випускається у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій (крапельно) (4 мг) і є «генеричним лікарським засобом». Це означає, що препарат ЗОЛТА подібний до «референтного лікарського засобу», вже зареєстрованого в Європейському Союзі (ЄС).

Оскільки ЗОЛТА є генеричним лікарським засобом, його користь та ризик вважаються такими ж, як і у референтного лікарського засобу. Додаткові дослідження не потрібні, оскільки ЗОЛТА – генеричний лікарський засіб, який вводиться інфузійним шляхом і містить таку ж діючу речовину, що й референтний лікарський засіб.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Пацієнти з прогресуючою злоякісною пухлиною, що вражає кістки, піддаються значному ризику, наприклад, виникненню пухлинно-індукованої гіперкальціємії (ПІГ), тобто підвищеного рівня кальцію в крові, та ризику розвитку захворюваності кісткової тканини. ПІГ в крові може бути небезпечним для життя ускладненням злоякісних новоутворень. Метастази у кістках від солідних пухлин та остеолітичні захворювання кісток при множинній мієломі пов'язані зі значною захворюваністю скелету (кісток), включаючи сильний біль, патологічні переломи, необхідність опромінення або хірургічного втручання (для полегшення болю, лікування або запобігання переломам), компресію нервових корінців і спинного мозку. Ці ускладнення з боку скелету суттєво знижують якість життя пацієнтів з метастазами в кістках.

Лікарський засіб ЗОЛТА продемонстрував ефективність у лікуванні ПІГ та профілактиці явищ, пов'язаних зі скелетом (патологічні переломи, компресія хребта, опромінення або хірургічне втручання, або гіперкальціємія, спричинена пухлиною) у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях з ураженням кісток.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Досліджуваний препарат являє собою водний розчин для внутрішньовенних інфузій, який є аналогічним референтному препарату.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Остеонекроз (відмирання кісткової тканини) щелепи	Про остеонекроз щелепи повідомлялося переважно у пацієнтів з раком, які отримували лікування схемами, що включають бісфосфонати (клас лікарських засобів, до яких належить золедренова кислота). Додаткові фактори ризику включають супутню хіміотерапію, прийом кортикостероїдів, стоматологічні процедури та погану гігієну порожнини рота.	Перед лікуванням бісфосфонатами пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується пройти стоматологічне обстеження з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням. Під час лікування ці пацієнти повинні уникати інвазивних стоматологічних процедур, якщо це можливо. Комунікаційні та методичні матеріали для навчання пацієнтів, такі як картка-нагадування для пацієнта, узагальнені у Додатку 3 до Плану управління ризиками.
Гіпокальціємія (низький рівень кальцію в крові)	У клінічних дослідженнях гіпокальціємія відзначалася після введення золедренової кислоти.	Рекомендується достатнє споживання кальцію і вітаміну D при застосуванні золедренової кислоти. Попередньо існуюча гіпокальціємія повинна належним чином лікуватися прийомом кальцію і вітаміну D перед початком терапії золедреновою кислотою. Пацієнтів слід проінформувати про симптоми гіпокальціємії (такі як втрата чутливості кінчиків пальців, м'язові судоми) та забезпечити належний клінічний моніторинг протягом періоду ризику.
Розлади з боку нирок (порушення функції нирок або ниркова недостатність)	Після застосування золедренової кислоти спостерігалися порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже існуючою дисфункцією нирок або іншими ризиками, включаючи	Кліренс креатиніну (аналіз крові, який використовується для визначення ефективності роботи нирок) слід вимірювати перед кожною дозою золедренової кислоти, а у пацієнтів з групи ризику слід

	похилий вік, супутній прийом нефротоксичних лікарських засобів (ліки, що негативно впливають на нормальне функціонування нирок), супутню діуретичну терапію (лікування діуретиками, такими як фуросемід), або зневоднення, що виникає після застосування золедронової кислоти. Ниркова недостатність, що потребує діалізу або призводить до летальних наслідків, рідко виникала у пацієнтів з основним захворюванням нирок або з будь-яким з факторів ризику, описаних вище.	розглянути можливість моніторингу рівня креатиніну в сироватці крові. Разова доза золедронової кислоти не повинна перевищувати 5 мг, а тривалість інфузії повинна становити не менше 15 хвилин. Золедронова кислота повинна застосовуватися з обережністю при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які можуть впливати на функцію нирок. Пацієнтам, особливо пацієнтам літнього віку та пацієнтам, які отримують лікування діуретиками, перед введенням слід забезпечити належну гідратацію.
Реакції гіперчутливості (анафілаксія)	Реакції гіперчутливості – це сукупність небажаних реакцій, що утворює нормальна імунна система, включаючи алергії.	Ризик розвитку гіперчутливості, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу, можна контролювати шляхом моніторингу симптомів і ознак у пацієнтів та дотримання звичайних запобіжних заходів, пов'язаних з гіперчутливістю.
Інтерстиціальне захворювання легень	Цей ризик може погіршити функцію легенів і здатність крові поглинати кисень.	Невідомо.
Гострофазні реакції	Ці побічні реакції складаються із сукупності симптомів, що включають лихоманку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею, артралгію та артрит з подальшим набряком суглобів. Початок – протягом перших трьох днів після інфузії золедронової кислоти, реакції також позначають термінами «грипоподібні» або «післядозові» симптоми.	Протягом трьох днів після введення золедронової кислоти зазвичай спостерігаються гострофазні реакції, із симптомами, що включають лихоманку, втому, артралгію, міалгію, озноб та артрит з подальшим набряком суглобів; ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.
Взаємодія з антиангіогенними препаратами, що призводить до остеонекрозу щелепи	Застосування деяких протипухлинних (антиангіогенних) препаратів разом із золедроновою кислотою може збільшити частоту пошкодження кісткової тканини щелепи у	За можливістю, уникайте одночасного застосування.

	пацієнтів із прогресуючим раком.	
Фібриляція передсердь (стан серця, який спричинює нерегулярний та часто аномально швидкий ритм серця)	Нерегулярне серцебиття спостерігається нечасто ($\geq 1/1000$) при терапії золедроновною кислотою.	Невідомо

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Цереброваскулярні побічні реакції	На основі огляду як клінічних випробувань, так і післяреєстраційних випадків, існує достатньо доказів на підтримку зв'язку між лікуванням золедроновною кислотою, повідомленими випадками гіпокальціємії та вторинним розвитком серцевої аритмії.
Атипові переломи стегнової кістки	Повідомлялося про атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки при лікуванні бісфосфонатами, переважно у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можуть виникати в будь-якому місці стегнової кістки від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надвиросткового відростка. Ці переломи виникають після мінімальної травми або взагалі без неї, і деякі пацієнти відчують біль у стегні або паху, що часто асоціюється з візуалізаційними ознаками стресових переломів, за кілька тижнів або місяців до того, як у них з'являється повний перелом стегнової кістки. Переломи часто бувають двосторонніми, тому у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і перенесли перелом стегнової кістки, потрібно обстежувати протилежну стегнову кістку. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів. Припинення терапії бісфосфонатами у пацієнтів з підозрою на атиповий перелом стегнової кістки слід розглянути до 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 всіх пацієнтів з такими симптомами слід обстежувати на предмет неповного перелому стегнової кістки.
Потенційна взаємодія з нефротоксичними лікарськими засобами, що впливають на функцію нирок	З обережністю слід застосовувати ЗОЛТА з іншими потенційно нефротоксичними лікарськими засобами. Слід також звернути увагу на можливість розвитку гіпомагніємії під час лікування. У пацієнтів з множинною мієломою ризик порушення функції нирок може підвищуватися при застосуванні ЗОЛТА у комбінації з талідомідом.
Помилки використання лікарського засобу	Призначати та вводити ЗОЛТА пацієнтам можуть лише медичні працівники, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

	<p>ЗОЛТА, концентрат для розчину для інфузій, 4 мг/5 мл, розведений у 100 мл (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), слід вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хвилин.</p> <p>Концентрат ЗОЛТА не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.</p> <p>Пацієнти повинні бути достатньо гідратовані до та після введення ЗОЛТА.</p>
Застосування поза показаннями при синдромі ламких кісток	Не застосовується.
Фокально-сегментарний гломерулосклероз	Не застосовується.
Порушення загоєння переломів	<p>Переломи часто бувають двосторонніми, тому у пацієнтів, які отримують бісфосфонати і перенесли перелом стегнової кістки, слід обстежувати і протилежну стегнову кістку. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів. Припинення терапії бісфосфонатами у пацієнтів з підозрою на атипичний перелом стегнової кістки слід розглянути до обстеження пацієнта на основі індивідуальної оцінки співвідношення користі та ризику.</p> <p>Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-який біль у стегні, тазостегновому суглобі або паху, а всіх пацієнтів з такими симптомами слід обстежувати на предмет неповного перелому стегнової кістки.</p>
Серцеві аритмії	<p>Повідомлялося про гіпокальціємію у пацієнтів, які лікувалися золедреновою кислотою. Повідомлялося про серцеві аритмії та неврологічні побічні явища (включаючи судоми, гіпостезію та тетанію), що були вторинними по відношенню до випадків тяжкої гіпокальціємії.</p> <p>Лікарю слід рекомендувати пацієнту пити достатню кількість води перед кожною процедурою, щоб запобігти зневодненню.</p> <p>Повідомлялося про зниження рівня кальцію в крові (гіпокальціємія), що іноді призводить до м'язових спазмів, сухості шкіри, відчуття печіння, у пацієнтів, які лікувалися золедреновою кислотою. Повідомлялося про нерегулярне серцебиття (серцева аритмія), судоми, спазм та посмикування (тетанія) як вторинні явища тяжкої гіпокальціємії. У деяких випадках гіпокальціємія може загрожувати життю. Якщо це стосується вас, негайно повідомте про це лікаря. Якщо у вас вже є гіпокальціємія, її необхідно скоригувати до початку прийому першої дози ЗОЛТА. Вам буде призначено достатню кількість добавок кальцію та вітаміну D.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування в період фертильності, вагітності та годування груддю</p>	<p>Категорія вагітності: D*</p> <p>Жінки зі здатністю до народження дитини повинні використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування золедреновою кислотою. ЗОЛТА не слід застосовувати під час вагітності.</p> <p>Золедренова кислота має шкідливий фармакологічний вплив на вагітність та/або плід/новонародженого.</p> <p>ЗОЛТА протипоказаний під час вагітності, якщо немає необхідності в застосуванні.</p> <p>Потенційний шкідливий вплив золедренової кислоти на фертильність батьків та F1 покоління був оцінений на щурах. Це призводило до значного збільшення фармакологічного ефекту, який, ймовірно, пов'язаний із інгібуванням метаболічних сполук кальцію в скелеті, в результаті чого виникає передпологова гіпокальцемія, реакції класу бісфосфонатів, утруднення пологів і дострокове закінчення дослідження. Таким чином, ці результати унеможливають визначення остаточного ефекту золедренової кислоти на фертильність у людей.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику – немає.</p>
<p>Пацієнти з тяжкими порушеннями функції нирок</p>	<p>Застосування золедренової кислоти у хворих з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 35 мл/хв) протипоказано через підвищений ризик ниркової недостатності для цієї групи пацієнтів. Після застосування золедренової кислоти спостерігається порушення нирок, особливо у пацієнтів з таким порушенням в анамнезі або іншими ризиками, включаючи похилий вік, одночасне застосування нефротоксичних лікарських засобів (які впливають на функцію нирок), супутньої діуретичної терапії або дегідратації, що відбувається після застосування золедренової кислоти. Ниркова недостатність, що потребує діалізу або з летальними наслідками, рідко спостерігається у пацієнтів з порушенням функції нирок або з будь-яким з факторів ризику, описаних вище.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику – немає.</p>
<p>Порушення функцій печінки</p>	<p>За даними, отриманими <i>in vitro</i>, золедренова кислота не інгібує фермент P450 людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, з калом виводиться < 3 % введеної дози, що дає можливість припускати, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедренової кислоти.</p>

* Згідно з класифікацією FDA, категорія вагітності D визначає, що існують позитивні докази ризику для плода людини, що ґрунтуються на даних про побічні реакції з дослідницького або маркетингового досвіду або досліджень на людях, але потенційна користь може виправдати застосування препарату вагітним жінкам, незважаючи на потенційні ризики.

	<p>Фармакокінетичні дані золедронової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні.</p> <p>Через недостатність клінічних даних щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, впровадження спеціальних рекомендацій для пацієнтів цієї групи не є можливим.</p> <p>Жодних досліджень клінічних взаємодій для пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику – немає.</p>
Інші раси окрім європеїдної	Рутинні заходи з мінімізації ризику – немає

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)

З огляду на поточний профіль ризику та користі препарату, власник реєстраційного посвідчення не планує подальших дій до тих пір, поки не буде виявлено новий сигнал за допомогою рутинних заходів моніторингу або поки не стануть доступними нові клінічні дані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

З огляду на поточний профіль ризику та користі препарату, власник реєстраційного посвідчення не планує подальших дій до тих пір, поки не буде виявлено новий сигнал за допомогою рутинних заходів моніторингу або поки не стануть доступними нові клінічні дані.