

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ІКСДЖЕВА® (деносумаб)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ІКСДЖЕВА®. У ПУР детально описано важливі ризики лікарського засобу ІКСДЖЕВА®, спосіб, у який ці ризики можна звести до мінімуму, й спосіб, у який буде отримано більше інформації про ризики та фактори невизначеності (відсутню інформацію) для лікарського засобу ІКСДЖЕВА®.

Інструкція з медичного застосування лікарського засобу (ІМЗЛЗ) ІКСДЖЕВА® надають медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб ІКСДЖЕВА®.

Це резюме ПУР для лікарського засобу ІКСДЖЕВА® треба розглядати у контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про оцінку та резюме доступною мовою, що є частиною Європейського публічного експертного звіту (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни в поточних будуть включені в оновлені версії ПУР для лікарського засобу ІКСДЖЕВА®.

I. Лікарський засіб та його призначення

Лікарський засіб ІКСДЖЕВА® призначений для профілактики подій, пов'язаних із кістковою системою (патологічний перелом, опромінення кісток, компресія спинного мозку або хірургічне втручання на кістках) у дорослих пацієнтів із поширеними злоякісними пухлинами, що вражають кістки, та для лікування дорослих пацієнтів та підлітків, з дозрілою кістковою системою, з гігантоклітинною пухлиною кісток, яка не підлягає резекції або хірургічна резекція якої може призвести до тяжких наслідків (див. повний перелік показань для застосування у ІМЗЛЗ). Діючою речовиною є деносумаб; лікарський засіб застосовують підшкірно.

Більш докладна інформація щодо оцінки користі лікарського засобу ІКСДЖЕВА® міститься в Європейському звіті з оцінки лікарського засобу (EPAR) для ІКСДЖЕВА®, зокрема в резюме, викладеному доступною мовою, опублікованому на вебсайті ЕМА на вебсторінці зазначеного лікарського засобу.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/XGEVA>.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®], разом із заходами з мінімізації таких ризиків і запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®] наведено нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад, застереження, запобіжні заходи та поради стосовно правильного застосування в Інструкції для медичного застосування (ІМЗЛЗ), призначених для пацієнтів та працівників охорони здоров'я.
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу.
- Затверджений розмір упаковки — кількість препарату в упаковці вибрана таким чином, щоб переконатися, що препарат застосовується правильно.
- Категорія відпуску лікарського засобу — це спосіб надання лікарського засобу пацієнтові (за рецептом або без нього), що може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

У випадку лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®], ці заходи також включають *додаткові заходи з мінімізації ризиків*, вказані нижче під відповідними важливими ризиками.

Поряд із цими заходами постійно збирається і регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включно з оцінкою даних, вказаних в Регулярно оновлюваному звіті з безпеки (РОЗБ), щоб у випадку необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи становлять *рутинну діяльність із фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®], ще не доступна, то вона наведена нижче в розділі «відсутня інформація».

II.A. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками застосування лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®] є ризики, які вимагають здійснення спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу ІКСДЖЕВА[®].

Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка зараз відсутня і повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Остеонекроз щелепи • Атиповий перелом стегна • Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Ускладнення з боку серцево-судинної системи • Злоякісні новоутворення • Несвоєчасна діагностика гігантоклітинної пухлини кісток • Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, які раніше отримували внутрішньовенне лікування бісфосфонатами • Безпека при тривалому лікуванні та при тривалому спостереженні після лікування у дорослих пацієнтів та підлітків, з дозрілою кістковою системою, з гігантоклітинною пухлиною кісток • Застосування не за показаннями у пацієнтів з резектабельною гігантоклітинною пухлиною кісток, якщо резекція навряд чи призведе до важкого перебігу хвороби

II.B. Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Остеонекроз щелепи	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик був виявлений у рандомізованих, контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази. Цей ризик був додатково підтверджений післяреєстраційними звітами.
Чинники та групи ризику	Фактори ризику, пов'язані з остеонекрозом щелепи (ОНЩ), включають застосування антирезорбтивних засобів (зокрема, амінобісфосфонатів, що вводяться внутрішньовенно), похилий вік, погану гігієну зубів, захворювання пародонту, інвазивні стоматологічні процедури, травми від погано підігнаних зубних протезів, злоякісні новоутворення, хімієтерапія (включно з антиангіогенними засобами, такими як бевацизумаб), опромінення голови та шиї, кортикостероїди, гіперкоагуляційний стан, вторинний до основного злоякісного новоутворення, куріння та судинну недостатність внаслідок тромбозу (Almazrooa and Woo, <i>J Amer Dental Assoc</i> , 2009; 140:864–875; Estilo et al, <i>J Clin Oncol</i> , 2008; 26:4037–4038; Mehrotra and Ruggiero, <i>Hematol</i> , 2006; 2006:356–360; Ruggiero et al, <i>J Oncol Pract</i> , 2006; 2:7–14).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none">• Розділ «Протипоказання» ІМЗЛЗ• Розділ «Особливості застосування» ІМЗЛЗ• Розділ «Побічні реакції» ІМЗЛЗ• Розділ «Фармакодинаміка» ІМЗЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none">• Пам'ятка пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none">• Дослідження 20140114• Дослідження 20101102 Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в Розділі II.C цього резюме

Важливий ідентифікований ризик: Атиповий перелом стегна	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик був виявлений у рандомізованих, контрольованих клінічних дослідженнях фази 3 та у відкритих клінічних дослідженнях фази 2. Цей ризик був додатково підтверджений післяреєстраційними звітами.
Чинники та групи ризику	Тривале антирезорбтивне лікування асоціюється з атиповим переломом стегнової кістки (АПС). У літературі також повідомлялося, що кортикостероїди потенційно пов'язані з АПС (Meier et al., <i>Arch Intern Med</i> , 2012; 172:930–936); Giusti et al, <i>Bone</i> , 2011; 48(5):966–971). Також повідомлялося про атипові переломи стегнової кістки у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями (наприклад, дефіцит вітаміну D, ревматоїдний артрит [РА], гіпофосфатазія) та при застосуванні бісфосфонатів, глюкокортикоїдів та інгібіторів протонної помпи (Shane et al, <i>J Bone Miner Res</i> , 2010); 25:2267–2294).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Розділ «Особливості застосування» ІМЗЛЗ • Розділ «Побічні реакції» ІМЗЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження 20140114 Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в Розділі II.C цього резюме

Важливий ідентифікований ризик: Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик був виявлений у фазі 2 клінічних досліджень за участю підлітків та дорослих пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток (ГКПК), а також у післяреєстраційних звітах педіатричних пацієнтів, яким застосовували деносумаб за незареєстрованими показаннями.
Чинники та групи ризику	Пацієнти з ГКПК та молоді пацієнти зі зростаючою кістковою системою після відміни препарату ІКСДЖЕВА. Загалом, найпоширенішою причиною гіперкальціємії у людей є гіперпаратиреоз, особливо серед жінок та осіб віком 65 років і старше (Minisola et al, <i>BMJ</i> , 2015;350:h2723). Гіпертиреоз і рабдоміоліз, пов'язані з нирковою недостатністю, також підвищують ризик гіперкальціємії, як і надходження великої кількості кальцію з молочними продуктами або нещодавне самостійне вживання кальцієвих добавок (Machado et al, <i>J Clin Med</i> , 2015; 4:414–424; Minisola et al, <i>BMJ</i> , 2015;350:h2723).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Розділ «Особливості застосування» ІМЗЛЗ • Розділ «Побічні реакції» ІМЗЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження 20140114 Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в Розділі II.C цього резюме

Важливий потенційний ризик: Ускладнення з боку серцево-судинної системи	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Ризик серцево-судинних подій є предметом занепокоєння регуляторних органів, що ґрунтується на епідеміологічному зв'язку між рівнем остеопротегерину (ОПГ) та серцево-судинними захворюваннями у людини. Клінічні дані не підтверджують причинно-наслідкового зв'язку між ОПГ та атеросклеротичними процесами, а також між деносумабом або інгібуванням ліганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) та небажаними серцево-судинними наслідками.
Чинники та групи ризику	<p>Програма розробки деносумабу включає дослідження старших популяцій пацієнтів (наприклад, з остеопорозом, раком), які, ймовірно, мають вищу частоту вже існуючих серцево-судинних захворювань, а, отже, вищу частоту серцево-судинних токсичних ефектів, ніж у загальній популяції (Schulz et al, <i>J Clin Endocrinol Metab</i>, 2004; 89:4246–4253; Hak et al, <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>, 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 препаратів, включаючи антипсихотичні засоби та інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) (Murphy and Dargie, <i>Drug Safety</i>, 2007; 30(9):783–804; Smith et al, <i>Circulation</i>, 2004; 109(21):2613–2616).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Немає

Важливий потенційний ризик: Злоякісні новоутворення	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	У базових клінічних дослідженнях спостерігається дисбаланс у виникненні нових первинних злоякісних новоутворень (НПЗН) між групами лікування золедроновою кислотою та ІКСДЖЕВА. Результати дослідження 20170728, післяреєстраційного ретроспективного когортного дослідження, показали, що частота виникнення НПЗН при застосуванні ІКСДЖЕВА загалом нижча, ніж при застосуванні золедронові кислоти, що свідчить про відсутність очевидного надмірного ризику, пов'язаного з прийомом препарату ІКСДЖЕВА.
Чинники та групи ризику	До загальних факторів, що підвищують ризик виникнення нового первинного злоякісного новоутворення, належать похилий вік, дієта, куріння сигарет, надмірне споживання етанолу та численні токсини з навколишнього середовища. Зокрема, пацієнти з пізніми стадіями раку мають підвищений ризик розвитку НПЗН через наявне злоякісне новоутворення, можливу генетичну схильність, а також вплив хіміотерапії та променевої терапії.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Розділ «Особливості застосування» ІМЗЛЗ • Розділ «Побічні реакції» ІМЗЛЗ • Розділ «Фармакодинаміка» ІМЗЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження 20140114 Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в Розділі II.C цього резюме

Важливий потенційний ризик: Несвоєчасна діагностика гігантоклітинної пухлини кісток	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Ризик затримки в діагностиці первинної злоякісності гігантоклітинної пухлини кісток є предметом занепокоєння регуляторних органів, що ґрунтується на труднощах діагностики первинної злоякісності гігантоклітинної пухлини кісток. Цю проблему безпеки було ідентифіковано в умовах клінічного дослідження.
Чинники та групи ризику	Відомо, що пацієнти з ГКПК належать до групи ризику розвитку первинної гігантоклітинної пухлини кісток.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Немає Додаткові заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> • Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження 20140114

Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в [Розділі II.C](#) цього резюме

Важливий потенційний ризик: Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою

Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з ГКПК та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою викликає теоретичне занепокоєння на основі ідентифікованого ризику в інших специфічних популяціях, при ГКПК та педіатричних популяціях.

Чинники та групи ризику Пацієнти, за винятком пацієнтів з ГКПК або зростаючою кістковою системою після припинення прийому ІКСДЖЕВА.

Заходи з мінімізації ризику Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Відсутня інформація: Пацієнти, які раніше отримували внутрішньовенне лікування бісфосфонатами

Заходи з мінімізації ризику Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» ІМЗЛЗ
- Розділ «Фармакодинаміка» ІМЗЛЗ

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Додаткові заходи з фармаконагляду Додаткові заходи з фармаконагляду:

- Дослідження 20101102

Огляд плану розвитку в післяреєстраційному періоді наведено в [Розділі II.C](#) цього резюме

Відсутня інформація: Безпека при тривалому лікуванні та при тривалому спостереженні після лікування у дорослих пацієнтів та підлітків, з дозрілою кістковою системою, з гігантоклітинною пухлиною кісток

Заходи з мінімізації ризику Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Відсутня інформація: Застосування не за показаннями у пацієнтів з резектабельною гігантоклітинною пухлиною кісток, якщо резекція навряд чи призведе до важкого перебігу хвороби

Заходи з мінімізації ризику Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Немає
- Додаткові заходи з мінімізації ризиків:
- Немає

II.C. План післяреєстраційного розвитку

II.C.1. Дослідження, проведення яких є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не існує досліджень, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення або конкретного зобов'язання для лікарського засобу ІКСДЖЕВА®.

II.C.2 Інші дослідження, заплановані в післяреєстраційному періоді

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
Дослідження 20101102: Реєстр випадків остеонекрозу щелепи (ОНЩ)	<p><u>Первинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити швидкість та описати часовий перебіг усунення ОНЩ. <p><u>Розглянута проблема безпеки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Остеонекроз щелепи • Пацієнти, які раніше отримували внутрішньовенне лікування бісфосфонатами
Дослідження 20140114: Довгострокове спостереження за безпекою пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток, які отримували деносумаб у дослідженні 20062004	<p><u>Первинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка небажаних явищ у пацієнтів з ГКПК, які отримували деносумаб, у дослідженні 20062004. <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити побічні реакції, пов'язані з лікуванням, у пацієнтів, які отримують деносумаб; • Оцінити серйозні небажані явища для всіх суб'єктів; • Підсумувати частоту прогресування захворювання або рецидивів ГКПК для всіх суб'єктів; і • Підсумувати використання втручань з приводу ГКПК для всіх суб'єктів. <p><u>Розглянута проблема безпеки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Остеонекроз щелепи • Атиповий перелом стегна • Несвоєчасна діагностика гігантоклітинної пухлини кісток • Злоякісні новоутворення • Гіперкальціємія через кілька місяців після останньої дози у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток та у пацієнтів зі зростаючою кістковою системою