

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania dla produktu leczniczego, Zoledronic acid Clarin przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Substancją czynną tego leku jest kwas zoledronowy, który należy do grupy leków zwanych bisfosfonianami. Pacjenci cierpiący na nowotwory są w dużym stopniu narażeni na utratę masy kostnej i złamania kości spowodowane nie tylko chorobą, ale także będące skutkiem ubocznym leczenia nowotworów.

Kwas zoledronowy zatrzymuje działanie osteoklastów, komórek w organizmie, które biorą udział w rozpadzie tkanki kostnej. Prowadzi to do zmniejszenia utraty masy kostnej. Ograniczenie utraty masy kostnej pomaga zredukować podatność kości na złamania, co zapobiega złamaniom kości u chorych na raka z przerzutami do kości (rozprzestrzenianie się nowotworu z ogniska pierwotnego do kości).

U pacjentów z chorobą nowotworową może dojść do nadmiernego podwyższenia we krwi stężenia wapnia (hiperkalcemii), który uwalniany jest z kości. Stan taki nazywany jest hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Zapobiegając resorpcji kości, kwas zoledronowy pomaga również obniżyć stężenie wapnia uwalnianego do krwi.

Wysoki poziom stężenia wapnia we krwi (hiperkalcemia) u pacjentów z nowotworami pojawia się stosunkowo często i jest stwierdzana w około 20-30 % przypadków. Nowotworami najczęściej wywołującymi hiperkalcemię są rak piersi i rak płuca.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Produkt leczniczy "Zoledronic acid Claris" jest dostępny w postaci roztworu do infuzji i jest lekiem generycznym, co oznacza, że produkt ten jest podobny do "leku referencyjnego", już zatwierdzonego w Unii Europejskiej, o nazwie Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Ponieważ lek "Zoledronic acid Claris" jest lekiem generycznym, uznaje się, że z jego stosowaniem wiążą się takie same korzyści i ryzyko jak w przypadku leku referencyjnego. Ponieważ lek "Zoledronic acid Claris" jest podawany we wlewie i zawiera taką samą substancję czynną jak lek referencyjny, uznaje się, że z jego stosowaniem wiążą się takie same korzyści i ryzyko jak w przypadku leku referencyjnego (Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), nie zachodziła potrzeba wykonywania żadnych dodatkowych badań.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Nie wiadomo czy kwas zoledronowy przedostaje się do mleka matki. Produkt leczniczy Zoledronic acid 0,8 mg/ml jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią. Nie został także określony wpływ kwasu zoledronowego na płodność u ludzi.

Nie były prowadzone badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego u

pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności działania kwasu zoledronowego u dzieci w wieku 1-17 lat. Nie prowadzono także badań nad bezpieczeństwem stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności działania kwasu zoledronowego na innej rasie ludzkiej niż kaukaska.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących kwestii bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane zagrożenia

ryzyko	obecny stan wiedzy	możliwość zapobiegania
zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, inne problemy z nerkami)	Stwierdzono, że stosowanie kwasu zoledronowego może powodować zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów mających wcześniej zaburzenia czynności nerek lub obarczonych innymi czynnikami ryzyka, takimi jak: podeszły wiek, równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o niekorzystnym działaniu na nerki, jak na przykład leków moczopędnych (diuretyków) albo też stosowanie leku u pacjentów cierpiących na niedobór wody w organizmie (odwodnionych).	Należy monitorować pracę nerek, aby ustalić, czy nie występują żadne zaburzenia ich czynności, co pozwoli ustrzec pacjenta przed wystąpieniem wspomnianych problemów w przypadku podania leku. W tym celu przed podaniem kwasu zoledronowego wykonuje się pomiar klirensu kreatyniny (badanie, które pozwala wnioskować o pracy nerek). Pojedyncza dawka kwasu zoledronowego nie powinna przekraczać 5 mg, a czas schodzenia kroplówki (infuzji) powinien wynosić co najmniej 15 minut. W przypadku podawania innych leków mogących mieć wpływ na pracę nerek, podając równocześnie kwas zoledronowy należy zachować szczególną ostrożność. W przypadku zamiaru podania kwasu zoledronowego pacjentom w podeszłym wieku oraz tym, którzy jednocześnie otrzymują diuretyki (leki moczopędne), należy w pierwszej kolejności podać odpowiednią ilość płynów (nawodnić organizm).
osteonekroza (martwica) kości żuchwy	O występowaniu martwicy kości żuchwy donoszono przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych równocześnie kwasem zoledronowym. Inne czynniki ryzyka to stosowanie steroidów (używanych do leczenia uczuleń lub zapaleń), leczenie stomatologiczne oraz nieodpowiednia higiena jamy ustnej.	Temu czynnikowi ryzyka można zapobiec. Przed rozpoczęciem terapii kwasem zoledronowym należy przeprowadzić badanie, a następnie, w razie potrzeby, odpowiednie leczenie stomatologiczne. W trakcie leczenia kwasem zoledronowym nie należy przeprowadzać zabiegów stomatologicznych.

ryzyko	obecny stan wiedzy	możliwość zapobiegania
pojawienie się reakcji ostrej fazy (objawów grypopodobnych) w kilka dni po podaniu kwasu zoledronowego	Większość z tych objawów, takich jak gorączka, dreszcze, ból mięśni lub stawów, ból głowy, pojawia się w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego. Objawy są z reguły łagodne do umiarkowanych i mijają w ciągu kolejnych godzin lub dni.	Należy monitorować stan pacjenta w ciągu trzech pierwszych dni po podaniu kwasu zoledronowego. Objawy takie jak ból głowy, gorączka, ból mięśni poddają się leczeniu i z reguły ustępują w krótkim czasie (w ciągu kilku godzin lub dni).
hipokalcemia (zbyt niskie stężenie wapnia we krwi)	U niektórych pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie zbyt niskiego poziomu zawartości wapnia we krwi.	W przypadku pacjentów, u których stwierdzono zbyt niski poziom zawartości wapnia we krwi, przed rozpoczęciem leczenia kwasem zoledronowym należy podać odpowiednią ilość wapnia i witaminy D. Pacjent powinien dowiedzieć się, jakie są objawy hipokalcemii (takie jak utrata czucia w opuszkach palców, skurcze mięśni). Należy także zapewnić odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta w okresie ryzyka.
problemy okulistyczne (dotyczące oczu)	Stwierdzono, że biofosfoniany, takie jak kwas zoledronowy, mogą powodować dolegliwości okulistyczne. Należą do nich przekrwienie (zaczerwienienie) gałki ocznej, ból oka, a także zapalenia różnych narządów oka: spojówek, błony naczyniowej, twardówki, nadtwardówki, tęczówki czy oczodołu.	Należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnych objawów ewentualnych problemów okulistycznych (ból, opuchlizna, pieczenie i zaczerwienienie oka), a w razie ich wystąpienia podjąć odpowiednie leczenie.
migotanie przedsionków (stan, w którym serce bije nieregularnie i często niezwykle szybko)	Podczas badań klinicznych stwierdzono zwiększony odsetek występowania migotania przedsionków.	Należy monitorować pacjentów, zwłaszcza znajdujących się w grupie ryzyka. Jest to stan, który można leczyć.
anafilaksja (reakcja alergiczna lub z powodu nadwrażliwości)	Stwierdzono przypadki reakcji nadwrażliwości (alergiczných), w tym rzadkie przypadki skurczu oskrzeli (zwięźenie przewodów doprowadzających powietrze do płuc, utrudniające oddychanie), pokrzywki (swędzącej wysypki), obrzęku naczynioruchowego (nagle obrzmienie tkanek pod skórą, które może zablokować drogi oddechowe), a także bardzo rzadkie przypadki wstrząsu anafilaktycznego (ostrej reakcji alergicznej).	Należy monitorować pacjentów po podaniu kwasu zoledronowego. Należy rozpoznać, czy pacjent miał w przeszłości reakcję alergiczną po podaniu kwasu zoledronowego lub innych leków. Jest to stan, który można leczyć.
choroba śródmiąższowa płuc (zapalenie tkanki wokół pęcherzyków płucnych)	Stwierdzono przypadki występowania choroby śródmiąższowej płuc.	Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów ze strony układu oddechowego (klatka piersiowa). Pacjenci powinni być świadomi możliwości wystąpienia problemów z płucami. W razie konieczności należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze i prowadzić właściwe leczenie.

ryzyko	obecny stan wiedzy	możliwość zapobiegania
możliwość interakcji z lekami antyangiogennymi (stosowanymi przy leczeniu raka) prowadzącej do powstania osteonekrozy (martwicy) kości żuchwy.	Nie prowadzono badań dotyczących możliwości interakcji kwasu zoledronowego z innymi lekami. Zauważono jednakże wzrost ryzyka rozwinienia się osteonekrozy kości żuchwy u pacjentów leczonych równolegle kwasem zoledronowym i innymi lekami stosowanymi w leczeniu raka.	Temu czynnikowi ryzyka można zapobiec. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków onkologicznych i kwasu zoledronowego.

Ważne potencjalne ryzyka

ryzyko	obecny stan wiedzy (włączając powód, dla którego rozważa się potencjalne ryzyko)
Nietypowe złamania kości udowej (niezwykle złamania kości długiej uda)	Zdarzają się rzadko, u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy (postępujący ubytek masy kostnej). Złamania tego typu mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej na skutek minimalnego urazu, a także bez urazu. Złamania te często występują obustronnie. Złamania te należy niezwłocznie diagnozować, aby zmniejszyć ich negatywny wpływ na komfort życia pacjenta. Pacjenci powinni być poinformowani o tym czynniku ryzyka. Należy zalecić im, żeby zgłaszali lekarzowi pojawienie się jakiegokolwiek bólu, zwirotczenia czy uczucia dyskomfortu w obrębie uda, biodra lub pachwiny, gdyż mogą to być wczesne objawy złamania kości udowej.
zaburzenia rytmu serca (niemiarowy puls)	Przypadki takie notowano szczególnie u pacjentów z hipokalcemią (zbyt niskim poziomem wapnia we krwi). Zaburzenia rytmu serca można zdiagnozować za pomocą badania elektrokardiograficznego. Jest to stan, który można leczyć. W celu zapewnienia prawidłowej pracy serca, należy podawać pacjentom wystarczającą ilość wapnia i witaminy D.
mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (stany wpływające na funkcjonowanie mózgu, mogące doprowadzić np. do powstania udaru)	Zgłaszano stany wpływające na funkcjonowanie mózgu, mogące doprowadzić np. do powstania udaru. Pacjent może odczuwać to jako nagłą zmianę stanu psychicznego, nagłe zwirotczenie twarzy, rąk, nóg czy zaburzenia mowy. Należy natychmiast podjąć odpowiednie leczenie.
ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (stan dotyczy pewnej części nerki i prowadzi do chorób nerek)	Rzadkie przypadki zostały opisane w literaturze. Stan ten można zdiagnozować obserwując pod mikroskopem wycinek nerki. Jest to stan, który można leczyć.
zaburzenia gojenia złamań (złe zrastanie się złamań)	Zgłaszano również przypadki złego gojenia się z nietypowych złamań kości udowej. Hipokalcemia (niski poziom wapnia we krwi) może także przyczyniać się do powstawania zaburzeń w gojeniu się złamań.
błędy medyczne	Z uwagi na dostępność różnych leków zawierających kwas zoledronowy, o podobnych nazwach, ale z różnymi wskazaniem, zawartością substancji czynnej i schematami dawkowania, możliwe są błędy medyczne. Możliwość popełnienia błędu medycznego można zminimalizować poprzez wybór odmiennego koloru opakowania produktu leczniczego, które będzie zdecydowanie odróżniać się od innych, podobnych, zatwierdzonych produktów oraz poprzez wyraźne określenie na nim mocy produktu leczniczego, jego nazwy oraz wskazań leczniczych.

ryzyko	obecny stan wiedzy (włączając powód, dla którego rozważa się potencjalne ryzyko)
użycie niezgodne ze wskazaniami przy leczeniu wrodzonej łamliwości kości (choroba, przez którą kości stają się słabe i łatwo ulegają złamaniom)	Kwas zoledronowy nie został zatwierdzony do leczenia tego stanu.
potencjalna interakcja z produktami medycznymi mogącymi znacznie zaburzać czynność nerek (leki mające wpływ na czynność nerek lub powodujące problemy z nerkami)	Stwierdzono, że stosowanie kwasu zoledronowego może powodować zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów mających wcześniej zaburzenia czynności nerek. Dlatego zaleca się ostrożność przy podawaniu kwasu zoledronowego równocześnie z lekami mogącymi uszkodzić nerki lub spowodować ich niewydolność, do których należą na przykład aminoglikozydy (antybiotyki) lub diuretyki (leki moczopędne). W przypadku tych pacjentów istnieje ryzyko obniżenia poziomu magnezu. Jest to stan, który można leczyć.

Ważne brakujące informacje

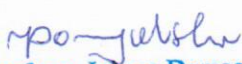
ryzyko	obecny stan wiedzy
rasy ludzkie inne niż kaukaska	Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności działania kwasu zoledronowego na innej rasie ludzkiej niż kaukaska.
pacjenci pediatryczni (dzieci)	Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności działania kwasu zoledronowego u dzieci w wieku 1-17 lat.
płodność, ciąża, laktacja	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania nad wpływem kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym powstawanie wad rozwojowych. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przedostaje się do mleka. Kwasu zoledronowego nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. Brak konkretnych danych na temat wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.
pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (poważne problemy z nerkami)	Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może to spowodować dalsze uszkodzenia tego narządu. Stwierdzono, że stosowanie kwasu zoledronowego może powodować zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów mających wcześniej zaburzenia czynności nerek albo obarczonych innymi czynnikami ryzyka, takimi jak podawanie kwasu zoledronowego pacjentom w podeszłym wieku, równoczesne podawanie leków mogących uszkodzić nerki, np. leków moczopędnych (diuretyków), a także podawanie leku pacjentom mającym duży niedobór wody w organizmie (odwodnionym).
pacjenci z niewydolnością wątroby (problem z wątrobą)	Z uwagi na ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.
pacjenci pediatryczni z niewydolnością nerek (problemy z nerkami u dzieci)	Bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek nie zostało określone.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań ograniczających ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich ograniczenia. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana językiem potocznym, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta (Ul). Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki służące ograniczeniu ryzyka.

Podsumowanie "Charakterystyki produktu leczniczego" i "Ulotki dla pacjenta" dla produktu leczniczego Zoledronic Acid 0,8 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zamieszczono w Aneksie II tego dokumentu.

Produkt leczniczy Zoledronic Acid 0,8 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie wymaga dodatkowych działań służących ograniczeniu ryzyka.
Brak punktów VI 2.6, VI.2.&


mgr farm. Joanna Domagalska