

Příloha I

Vědecké zdůvodnění a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu zoledronovou (určené pro léčbu rakoviny a zlomenin) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na riziko osteonekrózy čelisti (OČ) se doporučuje doplnit informace o přípravku o současné znalosti OČ a optimalizovat minimalizaci rizik.

Ačkoli může být riziko výskytu OČ předepisujícím lékařům dobře známé, pacienti potřebují další varování před tímto rizikem. Za oprávněné se proto považuje implementovat patientskou informační kartu jako součást existujícího souboru informací pro pacienta coby dalšího opatření, které minimalizuje riziko OČ. Obsah informační karty byl schválen výborem PRAC.

Tato informační karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, kterými se musíte řídit před a během léčby stavů souvisejících s nádorovými onemocněním injekcemi kyseliny zoledronové (*příslušné jméno přípravku*)

Váš lékař doporučil, aby Vám byla podávána injekce kyseliny zoledronové (*příslušné jméno přípravku*) při prevenci kostních potíží (např. zlomeniny) způsobených kostními metastázami nebo rakovinou kostí <další indikace, při použití stejných výrazů jako ve schválené příbalové informaci>.

Nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (OČ)(poškození kosti čelisti) bylo hlášeno <četnost z příbalové informace> u pacientů dostávající injekce kyseliny zoledronové při léčbě stavů souvisejících s nádorovými onemocněním (*příslušné jméno přípravku*). OČ se může objevit také po ukončení léčby.

Abyste snížili riziko vzniku osteonekrózy čelisti, měli byste dodržovat určitá opatření:

Před zahájením léčby:

- Požádejte svého lékaře, aby Vás dříve než zahájíte léčbu informoval o OČ.
- S vaším lékařem zkontrolujte, zda se před zahájením léčby kyselinou zoledronovou (*příslušné jméno přípravku*) doporučuje zubní prohlídka.
- Informujte svého lékaře/zdravotní sestru (zdravotnický odborník), pokud máte nějaké potíže v ústech nebo se zuby.

Pacienti, kteří absolvovali zubní zákrok (např. extrakce zubu), kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kuřáci, pacienti dostávající různé typy léčby rakoviny nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (používanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku OČ.

Během léčby:

- Měli byste dodržovat pečlivou ústní hygienu, ujistit se, že máte dobře nasazenou zubní protézu a podstoupit pravidelné zubní vyšetření
- Pokud absolvujete léčbu zubů nebo zubní zákrok (např. extrakce zubů), informujte svého lékaře a sdělte svému zubnímu lékaři, že jste léčen(a) kyselinou zoledronovou (*příslušné jméno přípravku*).
- Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo zubního lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nehojící se vřidky nebo výtok, protože může jít o příznaky osteonekrózy čelisti.

Prostudujte si další informace v příbalové informaci.

S ohledem na dostupná data vztahující se ke kyselině zoledronové (určené pro léčbu rakoviny a zlomenin) rozhodl výbor PRAC, aby byly provedené změny v příbalové informaci pro pacienta a podmínkách rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny zoledronové (určené pro léčbu rakoviny a zlomenin) zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu zoledronovou (určené pro léčbu rakoviny a zlomenin) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.

Příloha II

Změny v příbalové informaci národně registrovaných léčivých přípravků

Změny, které musí být zařazeny do odpovídajícího bodu Souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.2

Text musí být pozměněn následujícím způsobem:

[název léčivého přípravku] musí být předepisována a podávána pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacientům léčeným [název léčivého přípravku] má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

- Bod 4.4

Varování spojená s OČ mají být změněna. Následující navrhovaný text by měl nahradit současná varování před OČ:

Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících [název léčivého přípravku] byly v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ).

U pacientů s nehojícími se lézemi měkkých tkání v ústech by mělo být s výjimkou akutních medicínských stavů zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

Před zahájením léčby bisfosfonáty je u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory doporučeno příslušné vyšetření s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení individuálního rizika vzniku OČ mají být zvažovány následující rizikové faktory:

- Potenciál bisfosfonátů (vyšší riziko pro vysoce účinné složky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulovaná dávka bisfosfonátů
- Maligní nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- Konkomitantní terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie krku a hlavy, kortikosteroidy
- Stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protézy

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zometa udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena.

U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

Plán léčby pacientů s OČ by měl být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a dentistou nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí OČ.

Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, mělo by být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

- Bod 4.8

Osteonekróza čelisti

Případy osteonekrózy ~~(zejména čelisti)~~ převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je [název léčivého přípravku] Zometa (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu. ~~Osteonekróza čelisti má mnohonásobné dokumentované rizikové faktory~~

včetně diagnózy rakoviny, současných terapií (například chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy) a dalších přidružených onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce, již existující onemocnění dutiny ústní). Ačkoliv kauzalita nebyla prokázána, je doporučeno vyhnout se stomatologickému výkonu, protože hojení může být prodlouženo (viz bod 4.4).

Změny, které musí být zařazeny do odpovídající sekce Příbalové informace

Následující body příbalové informace musí být pozměněny následujícím způsobem:

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude [název léčivého přípravku] podána

[...]

Upozornění a opatření

Před podáním [název léčivého přípravku] se porad'te se svým lékařem:

- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin**.
- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znečitlivěním** čelisti, a pocitem ztěžknutí čelisti nebo viklání zubů. Před zahájením léčby [název léčivého přípravku] Vám může lékař doporučit, abyste absolvoval(a) stomatologické vyšetření.
- Jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte [název léčivého přípravku] a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.

Během léčby [název léčivého přípravku], byste měl(a) dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

Kontaktujte okamžitě svého lékaře a stomatologa, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky stavu zvaného osteonekróza čelistí.

Pacienti, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, pacienti užívající kortikosteroidy, pacienti, kteří absolvovali zubní zákrok, kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kteří mají potíže s dásněmi, kuřáci nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelisti.

[...]

4. Možné nežádoucí účinky

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí):

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby [název léčivého přípravku] nebo po ukončení léčby, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.

Příloha III

Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky rozhodnutí o registraci

Národní kompetentní authority musí, pokud je třeba v koordinaci s referenčním členským státem, zajistit, že držitelé rozhodnutí o registraci splní následující podmínky:

Další opatření k minimalizaci rizik:

Držitel rozhodnutí o registraci musí na základě dohodnutého textu vědeckých závěrů zajistit implementaci patientské informační karty pojednávající o osteonekróze čelisti.