



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. července 2011
EMA/288359/2011Rev.1
EMA/H/A-31/1279

Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání bisfosfonátů a atypických únavových zlomenin

Výsledek devíti postupů podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a dále výsledek postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění¹

Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkum přípravků obsahujících bisfosfonáty. Agentura přezkum zahájila na žádost Spojeného království a Evropské komise poté, co se objevily zprávy o zvýšeném riziku vzniku atypických únavových zlomenin femuru (stehenní kosti), jež je spojováno právě s těmito přípravky. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že přínosy bisfosfonátů i nadále převyšují jejich rizika. Do souhrnu údajů o těchto přípravcích by však mělo být zahrnuto varování o nebezpečí možného vzniku atypické zlomeniny femuru. Všechny přípravky v Evropské unii obsahující bisfosfonáty by se měly doplnit varováním s informacemi o předepisování.

Co jsou bisfosfonáty?

Bisfosfonáty jsou léky, používané k léčbě kostních poruch a jejich prevenci. V rámci EU jsou schváleny již od počátku devadesátých let k léčbě hyperkalcemie (vysoké hladiny vápníku v krvi) a k předcházení vzniku kostních problémů u pacientů s nádorovým onemocněním. Od poloviny devadesátých let se používají také k léčbě osteoporózy (onemocnění, které zvyšuje křehkost kostí) a Pagetovy choroby (poruchy růstu kostí vedoucí ke vzniku kostních deformit). Bisfosfonáty účinkují tak, že blokují aktivitu osteoklastů, což jsou buňky podílející se na odbourávání kostní tkáně.

Mezi bisfosfonáty patří kyselina alendronová, kyselina klodronová, kyselina etidronová, kyselina ibandronová, kyselina neridronová, kyselina pamidronová, kyselina risedronová, kyselina tiludronová a kyselina zoledronová. Tyto látky jsou v EU dostupné ve formě tablet a infuzních roztoků (kapání do žíly) pod různými obchodními názvy i jako generické léčivé přípravky².

¹ Čísla postupů: EMA/H/C/000595/A-20/0026, EMA/H/C/000336/A-20/0036, EMA/H/C/000101/A-20/0051, EMA/H/C/000502/A-20/0025, EMA/H/C/000501/A-20/0024, EMA/H/C/000759/A-20/0012, EMA/H/C/000619/A-20/0015, EMA/H/C/001180/A-20/0005, EMA/H/C/001195/A-20/0001 a EMA/H/A-31/001279.

² Bisfosfonáty mohou být registrovány centrálně nebo vnitrostátně. Mezi centrálně registrované léčivé přípravky obsahující bisfosfonáty, kterých se týká toto přezkoumání, patří Aclasta a Zometa (kyselina zoledronová), Bondenza, Bonviva, Bondronat a Ibandronic acid Teva (kyselina ibandronová) a Adroavance a Fosavance (kyselina alendronová a vitamín D3).



Proč byly bisfosfonáty přezkoumávány?

V roce 2008 zaznamenala pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) výboru CHMP vazbu mezi alendronovou kyselinou a zvýšeným rizikem vzniku atypické zlomeniny femuru (stehenní kosti), k níž docházelo po drobných traumatech anebo i bez předchozího poranění. Následkem toho bylo k údajům o přípravcích obsahujících alendronovou kyselinu přidáno varování. Ve stejné době došla pracovní skupina PhVWP k závěru, že nelze vyloučit, zda se nejedná o skupinový účinek (účinek společný pro všechny bisfosfonáty), a proto se pracovní skupina PhVWP rozhodla celou záležitostí i nadále zevrubně zabývat.

V dubnu 2010 pracovní skupina PhVWH zaznamenala, že nově dostupné údaje, jak z publikované literatury, tak ze zpráv po uvedení přípravků na trh, nasvědčují tomu, že se v případě atypické únavové zlomeniny femuru může jednat o skupinový účinek. Pracovní skupina dále dospěla k závěru, že je potřeba provést další přezkoumání, aby se zjistilo, zda je nutné podniknout nějaká regulační opatření.

Dne 20. září 2010 tedy požádala regulační agentura Spojeného království výbor CHMP, aby vydal své stanovisko ohledně léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty a atypických únavových zlomenin. Regulační agentura Spojeného království též žádala, aby výbor posoudil, zda rozhodnutí o registraci pro tyto léčivé přípravky má být v rámci EU zachováno, změněno, pozastaveno nebo zrušeno. Ve stejnou dobu požádala Evropská komise výbor CHMP o provedení shodného hodnocení pro centrálně registrované přípravky.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal všechna hlášení o případech únavových zlomenin u pacientů, kteří se léčili bisfosfonáty, a dále pak údaje z publikované literatury a údaje poskytnuté společnostmi vyrábějícími bisfosfonáty. Výbor také přihlédl k epidemiologickým studiím (studiím popisujícím příčiny a rozšíření onemocnění v populaci).

K jakým závěrům výbor CHMP dospěl?

Od přezkoumání v roce 2008 zaznamenal výbor nárůst množství hlášených případů atypických zlomenin femuru u osob, které užívaly bisfosfonáty. Výbor CHMP také zaznamenal, že se u těchto zlomenin vyskytuje typický radiologický nález a že mohou být spojeny s léčbou bisfosfonáty, především pak při dlouhodobém podávání u nemocných s osteoporózou. Výbor souhlasil, že by možná příčina mohla být dána mechanismem účinku bisfosfonátů, neboť bisfosfonáty mohou zpomalovat opravy přirozeně vznikajících drobných zátěžových zlomenin. Přesný způsob však není znám.

Na základě vyhodnocení aktuálně dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k názoru, že atypické zlomeniny stehenní kosti jsou zřejmě jedním ze skupinových účinků bisfosfonátů. Tyto zlomeniny se ovšem vyskytují vzácně a přínosy přípravků obsahujících bisfosfonáty tak i nadále převyšují jejich rizika. Přesto by však měly být údaje o přípravcích doplněny o varování, týkající se tohoto rizika. U bisfosfonátů užívaných k léčbě osteoporózy by se navíc mělo zahrnout doporučení určené lékařům, aby pravidelně posuzovali léčbu, především pak po pěti a více letech léčby.

Plné znění změn provedených v informacích pro lékaře a pacienty je k dispozici na internetových stránkách agentury.

Jaká jsou doporučení pro pacienty a lékaře, kteří tento přípravek předepisují?

- Lékaři, kteří předepisují přípravky obsahující bisfosfonáty, by měli vzít na vědomí možné, i když vzácné nebezpečí vzniku atypické zlomeniny femuru (stehenní kosti), především pak u pacientů léčených těmito přípravky dlouhodobě. Pokud vystane podezření, že došlo k atypické zlomenině na jedné končetině, měla by být vyšetřena i druhá končetina.
- Lékaři, kteří tyto přípravky předepisují k prevenci osteoporózy či její léčbě, by měli pravidelně hodnotit nezbytnost pokračování léčby, především pak po pěti či více letech, kdy pacient užíval bisfosfonáty.
- Je třeba, aby pacienti, kteří užívají přípravky obsahující bisfosfonáty, vzali na vědomí nebezpečí vzniku atypické zlomeniny stehenní kosti. Pacienti by měli uvědomit svého lékaře o jakékoliv bolesti, slabosti či pocitu nepohodlí v oblasti stehna anebo třísla, neboť tyto příznaky mohou upozorňovat na možnou zlomeninu.
- Pacienti, kteří mají jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Evropská komise vydala rozhodnutí dne 13. července 2011.

Současná znění Evropských veřejných zpráv o hodnocení devíti centrálně registrovaných přípravků, které obsahují bisfosfonáty a jichž se tato posuzování týkají (Aclasta, Adrovanace, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo a Zometa), jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).