

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратките  
характеристики на продукта и означенията върху листовките,  
представени от ЕМА**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствени продукти, съдържащи бисфосфонати (вж. Приложение I)

Бисфосфонатите са лекарствени продукти, които се използват за лечение и предотвратяване на костни нарушения, включително хиперкалциемия, предотвратяване на костни проблеми при пациенти с рак, лечение на остеопороза и болест на Paget.

След преглед на Работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) през 2008 г. е заключено, че в информацията за продукта за лекарствени продукти, съдържащи алендронова киселина, в Европа би трябвало да се добави предупреждение за атипични стрес фрактури на проксималната част на бедрената кост. Този проблем е разгледан отново от Работната група по лекарствена безопасност през април 2010 г., тъй като са съобщени случаи, свързани с други бисфосфонати, които подкрепят мнението, че атипичните стрес фрактури са ефект на бисфосфонатите.

Вследствие на дискусиите на Работната група по лекарствена безопасност и новите данни от публикуваната литература и доклади след пускане на пазара, които предполагат, че атипичните стрес фрактури може да са ефект на класа на бисфосфонатите, Обединеното кралство изисква от CHMP през септември 2010 г. да даде становище, съгласно член 31 на Директива 2001/83 ЕИО, както е изменена, по отношение на това дали разрешените за употреба за лекарствени продукти, съдържащи бисфосфонати, трябва да се запазят, изменят, спрат временно или отменят.

CHMP преглежда наличните данни от неклинични и хистологични проучвания, съответните клинични изпитвания, епидемиологични проучвания, доклади след пускане на пазара и публикуваната литература.

#### Неклинични данни

Въпреки че предклиничните проучвания дават ограничена информация за риска от атипични фрактури при прием на бисфосфонати, някои от тях показват, че потискането на костната обмяна от бисфосфонати може да увеличи натрупването на микроувреждания и крайни продукти на напредналото гликиране, което да доведе до промени в биомеханичните характеристики на костта (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Не всички предклинични проучвания обаче показват нежелани събития на алендроновата киселина върху костите (Burr et al<sup>2</sup>).

---

<sup>1</sup>**Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis (Ефектите на естрогенен дефицит и лечение с бисфосфонати върху тъканната минерализация и твърдост в модел на остеопороза при овце). J Biomech 2011; 44:386-90

**Hofstaetter JG et al.** The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits (Ефектите на продължително лечение с високи дози алендронат върху микроархитектурата и костната минерална плътност на компактната и трабекуларна костна тъкан в проксималната част на бедрената кост при възрастни мъжки зайци). Arch Orthop Trauma Surg 2010; 30: 937-944

**Mashiba T et al** Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib (Потиснат костен метаболизъм от бисфосфонати повишава натрупването на микроувреждания и намалява някои биомеханични характеристики в ребро на куче). J Bone Miner Res 2000; 15: 613-620

**O'Neal JM et al** One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation (Едногодишно лечение с алендронат намалява стресовото влияние върху микроструктурите, свързано с началото на трабекуларни микроувреждания). Bone 2010; 47: 241-247

**Tang SY et al** Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate (Промените в неензимното гликиране и връзката му с променените механични характеристики след едногодишно лечение с ризедронат или алендронат). Osteoporosis Int 2009; 20: 887-894

<sup>2</sup>**Burr DB et al** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk (Ефекти от лечение с алендронат в продължение на една до три години върху механичните характеристики на тялото на бедрената кост в модел с куче: последствия за риск от субтрохантерни фрактури на бедрената кост). J Orthop Res 2009; 27: 1288-1292

### Определение за атипична фрактура на бедрената кост

Работната група на Американското дружество за костни и минерални изследвания (ASBMR) за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на фемура определя главни и второстепенни характеристики на атипичните фрактури на бедрената кост (Shane et al, 2010<sup>3</sup>) и препоръчва следното: за да може един случай да бъде приет за атипична фрактура на бедрената кост, трябва да са налице всички главни характеристики, докато второстепенните характеристики обикновено се описват в случаи на атипични фрактури на бедрената кост, но не са налични при всички пациенти.

Въз основа на малкия брой спонтанни доклади за сложни атипични фрактури на бедрената кост, свързани с бисфосфонати, на публикуван доклад (Schneider, 2006<sup>4</sup>), както и на предварителни данни, представени на октомврийската среща на ASBMR (Nitcher et al, 2010<sup>5</sup>), за целите на тази оценка СНМР приема промяна в определението, съгласно която „несложни“ се определя като второстепенна вместо първостепенна характеристика на атипичните фрактури на бедрената кост.

### Механизъм на атипичните фрактури

Механизмът (механизмите) на развитие на атипични фрактури при пациенти, приемащи бисфосфонати, не е известен. Въпреки това са постулирани някои възможни механизми за развитие на атипични фрактури във връзка с употребата на бисфосфонати. Основният постулиран механизъм е потискането на костния метаболизъм, което води индиректно до стареене на костта и забавяне или предотвратяване на възстановяването на естествено развиващите се стрес фрактури, въпреки че доказателствата са неубедителни.

### Епидемиологични проучвания

Някои епидемиологични проучвания допускат, че субтрохантерни фрактури и фрактури на тялото на бедрената кост са нормални остеопоротични фрактури (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), а други проучвания предполагат, че продължителната употреба на бисфосфонати може да повиши риска от субтрохантерни фрактури и фрактури на тялото на фемура (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>, Wang и Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Тези проучвания обаче не са

<sup>3</sup> **Shane E et al** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research (Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост: Доклад на работна група на Американското дружество за костни и минерални изследвания). *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294

<sup>4</sup> **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate (Трябва ли лечението с бисфосфонати да се продължи за неопределено време? Необичайна фрактура в здрава жена на продължително лечение с алендронат). *Geriatrics* 2006; 61: 31-33

<sup>5</sup> **Nitcher J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series (Субтрохантерни стрес фрактури на бедрената кост при пациенти на хронично лечение с бисфосфонати: проучване случай-серия). *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessed 5 April 2011

<sup>6</sup> **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study (Субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост при пациенти, лекувани с алендронат: национално кохортно проучване, базирано на регистрирани данни). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102

<sup>7</sup> **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis (Кумулативна доза на алендронат и абсолютен риск от субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост при продължително лечение: национален кохортен анализ, базиран на регистрирани данни). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265

<sup>8</sup> **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene (Риск от фрактури на тялото на бедрената кост и субтрохантерни фрактури сред пациенти, приемащи бисфосфонати и ралоксифен). *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

<sup>9</sup> **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women (Употреба на бисфосфонати и риск от субтрохантерни фрактури или фрактури на тялото на бедрената кост при жени в напреднала възраст). *JAMA* 2011; 305:783-789

конкретно свързани с атипични фрактури на бедрената кост, тъй като не съдържат информация за радиографския характер на фрактурите.

Доказателствата от проучвания, предоставящи конкретна информация за идентифицирани с рентгенография атипични фрактури на бедрената кост, предполагат, че тези фрактури могат да имат причинно-следствена връзка с употребата на бисфосфонати. В проучвания случай-контрола е докладвана значителна връзка между атипичните фрактури на бедрената кост и употребата на бисфосфонати (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>, Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Други проучвания с радиографски доказателства също докладват за повишение на честотата на атипичните фрактури на бедрената кост при пациенти, лекувани с бисфосфонати, в сравнение с нелекувани пациенти, като тази честота може да се засили в хода на лечението с бисфосфонати (Dell et al, 2010<sup>13</sup>, Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

#### *Доклади след пускане на пазара*

Броят на докладите след пускане на пазара за възможни атипични фрактури на бедрената кост, за които се предполага, че са свързани с употребата на бисфосфонати, се е увеличил след прегледа на Работната група по лекарствена безопасност от 2008 г. Въпреки че най-голям брой възможни атипични фрактури на бедрената кост продължава да се докладва във връзка с употребата на алендронова киселина за лечение на остеопороза, има доклади след пускане на пазара и за други бисфосфонати за лечение на остеопороза (етидронова киселина, ибандронова киселина, ризедронова киселина и золедронат), а също за лечение на болест на Paget (золедронат) и за онкологични показания (ибандронова киселина, памидронова киселина и золедронат), което подсказва, че тези фрактури могат да са ефект на целия клас бисфосфонати. Липсата на доклади с участие на останалите бисфосфонати, клодронова киселина, неридронова киселина и тилудронова киселина може да има връзка с ниската употреба на тези лекарствени продукти, в сравнение с други бисфосфонати и липсата на връзка не може да бъде изключена.

На този етап има малко доказателства от литературата и спонтанни доклади в подкрепа на връзката между бисфосфонати и атипични фрактури на места, различни от бедрената кост. Липсата на доказателства може да е вследствие на липсата на разпознаване и докладване на атипични фрактури на места, различни от бедрената кост, при употреба на бисфосфонати или е възможно уникалните характеристики на бедрената кост, като основната кост, понасяща тежестта на тялото, да предполагат, че атипични фрактури могат да възникнат само там. Потенциалният риск от атипични фрактури на места, различни от бедрената кост, ще бъде подложен на преразглеждане.

#### *Рискови фактори*

---

<sup>10</sup> **Wang Z и Bhattacharyya** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007 (Тенденции в честотата на фрактури със субтрохантерна чупливост, и употреба на бисфосфонати сред възрастни в САЩ 1996–2007 г.). J Bone Miner Res 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

<sup>11</sup> **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study (Връзка на нискоенергийни фрактури на бедрената кост с продължителна употреба на бисфосфонати: проучване случай-контрола). Osteoporosis Int 2009; 20: 1353-1362

<sup>12</sup> **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy (Инсуфициентни фрактури на бедрената кост, свързани с продължително лечение с бисфосфонати). Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 3384-3392

<sup>13</sup> **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 (Ретроспективен анализ на фрактурите на бедрената кост, наблюдавани в голяма здравноосигурителна организация в Калифорния от 2007 г. до 2009 г.). J Bone Miner Res 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessed 15 February 2011

<sup>14</sup> **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates (Честота на стрес фрактури на тялото на бедрената кост при жени, лекувани с бисфосфонати). Acta Orthopaedica 2009; 80: 413-415

Предложени са някои възможни рискови фактори за атипични фрактури на бедрената кост във връзка с употребата на бисфосфонати. Продължителната употреба на бисфосфонати се смята за основния рисков фактор за атипични фрактури на бедрената кост. От друга страна, не е известна оптималната продължителност на употребата на бисфосфонати за лечение на остеопороза. Понастоящем няма надеждни доказателства за ползата от прекъсване на лечението с бисфосфонати. Глюкокортикоиди и инхибитори на протонната помпа (PPI) са идентифицирани като възможни важни рискови фактори за атипични фрактури на бедрената кост. Едновременното лечение с други лекарства против костна резорбция, например хормон-заместваща терапия и ралоксифен, също е предложено като един от възможните рискови фактори. Освен остеопороза най-честите коморбидни състояния при пациенти с атипични фрактури на бедрената кост са хронична обструктивна белодробна болест или астма, ревматоиден артрит и диабет.

#### *Цялостно заключение*

Като взема предвид всички налични доказателства, CHMP заключава, че употребата на бисфосфонати може да бъде свързана с риск от атипични фрактури на бедрената кост и поради това препоръчва в информацията за продукта на всички бисфосфонати да бъде включена следната информация:

- Добавяне на предупреждение в точка 4.4 на кратката характеристика на продукта (Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), за да се отрази този риск, основните характеристики на фрактурите и потенциалната необходимост от прекъсване на лечението в случай на съмнение за фрактура.
- Добавяне на атипична фрактура на бедрената кост в точка 4.8 (Нежелани лекарствени реакции) в кратката характеристика на продукта, придружена от текст, че това нежелано събитие се преписва на ефекта на класа на всички бисфосфонати.

В допълнение, поради липсата на доказателства за оптималната продължителност на лечението с бисфосфонати на остеопороза и като се има предвид, че продължителността на лечението е рисков фактор за атипични фрактури на фемура, CHMP препоръчва също към точка 4.2 на информацията за продукта за бисфосфонати, разрешени за употреба за лечение на остеопороза, да бъде добавена информация за необходимостта от периодична оценка на необходимостта от продължаване на лечението с бисфосфонати, и по-точно след 5 години на лечение, индивидуално за всеки пациент.

CHMP заключава, че резултатите от този преглед не променят общото съотношение на ползите и рисковете от отделните бисфосфонати за разрешените показания.

#### **Основания за изменение на кратките характеристики на продукта и означенията върху листовките**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема под внимание сезирането по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарства, съдържащи бисфосфонати;
- Комитетът взема предвид всички налични подадени данни (предклинични, клинични, епидемиологични проучвания, доклади след пускане на пазара, публикувана литература) във връзка с риска от атипични фрактури на бедрената кост при употреба на бисфосфонати.
- Въз основа на наличните доказателства, основно от епидемиологични проучвания и доклади след пускане на пазара, Комитетът заключава, че употребата на бисфосфонати може да бъде свързана с риск от атипични фрактури на бедрената кост. CHMP заключава също, че

основният рисков фактор, свързан с тези фрактури, вероятно е продължителното лечение с бисфосфонати.

- Комитетът заключава, че информацията за продукта за всички бисфосфонати трябва да включва предупреждение в точка 4.4 за риска от атипични фрактури на бедрената кост, а това нежелано събитие – да бъде включено в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта. Комитетът заключава също, че към точка 4.2 на информацията за продукта за бисфосфонати, разрешени за употреба за лечение на остеопороза трябва да бъде добавена информация за необходимостта от периодична оценка на необходимостта от продължаване на лечението с бисфосфонати, и по-точно след 5 години на лечение, индивидуално за всеки пациент.

С оглед на по-горното препоръката на СМР е да се изменят условията за разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи бисфосфонати (вж. Приложение I), за които в Приложение III са изложени съответните точки на кратките характеристики на продукта и означенията върху листовките и които са обект на условията, изложени в Приложение IV на това становище.