

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnů údajů o přípravku  
a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé  
přípravky**

## Vědecké závěry

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty (viz příloha I)

Bisfosfonáty jsou léčivé přípravky, které se používají k léčbě a prevenci onemocnění kostí včetně hyperkalcémie a k prevenci kostních problémů u pacientů s rakovinou, k léčbě osteoporózy a Pagetovy choroby.

Po přezkumu provedeném v roce 2008 pracovní skupinou pro farmakovigilanci (PhVWP) bylo rozhodnuto přidat do informací o přípravku léčivých přípravků obsahujících kyselinu alendronovou používaných v Evropě upozornění týkající se atypických námahových zlomenin proximální diafýzy femuru. Skupina PhVWP tuto záležitost znovu posuzovala v dubnu 2010, neboť byly hlášeny případy související s dalšími bisfosfonáty, které podporovaly názor, že atypické námahové zlomeniny jsou společným účinkem třídy bisfosfonátů.

Vzhledem k diskuzím skupiny PhVWP a objevujícím se údajům z publikované literatury a zpráv po uvedení přípravku na trh, které naznačují, že atypické námahové zlomeniny mohou být společným účinkem třídy bisfosfonátů, požádalo Spojené Království v září 2010 výbor CHMP, aby poskytl stanovisko v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83 EHS v platném znění, zda rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující bisfosfonáty má být ponecháno, pozměněno, pozastaveno, nebo staženo.

Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje z neklinických a histologických studií, příslušných klinických studií, epidemiologických studií, zpráv po uvedení přípravku na trh a publikované literatury.

#### *Neklinické údaje*

Ačkoliv preklinické studie poskytly omezené informace o riziku atypických zlomenin při léčbě bisfosfonáty, některé z nich prokázaly, že potlačení přestavby kostní tkáně bisfosfonáty může zvýšit nahromadění mikrotraumat a nahromadění konečných produktů pokročilé glykace, což vede ke změnám biomechanických vlastností kosti (Brennan a kol., 2011, Hofstaetter a kol., 2010, Mashiba a kol., 2000, O'Neal a kol., Tang a kol., 2009<sup>1</sup>). Ne ve všech preklinických studiích však byly zjištěny nežádoucí účinky kyseliny alendronové na kostní tkáň (Burr a kol.<sup>2</sup>).

#### *Definice atypické zlomeniny femuru*

Operační skupina Americké společnosti pro výzkum kostí a minerálů (American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)) zabývající se atypickými subtrochanterickými a diafyzárními zlomeninami femuru definovala hlavní a vedlejší znaky atypických zlomenin femuru (Shane a kol., 2010<sup>3</sup>) a doporučila, že aby se mohl případ považovat za atypickou zlomeninu femuru, musí být přítomny

---

<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. *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. *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. *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. *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. *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. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292.

<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. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294.

všechny hlavní znaky, zatímco znaky vedlejší byly běžně popisovány u případů atypických zlomenin femuru, avšak nevyskytují se u všech pacientů.

Na základě malého počtu spontánních hlášení tříštivé atypické zlomeniny femuru v souvislosti s bisfosfonáty, jedné uveřejněné kazuistiky (Schneider, 2006<sup>4</sup>), a také na základě předběžných údajů předložených na říjnovém zasedání společnosti ASMBR (Nitche a kol., 2010<sup>5</sup>) schválil výbor CHMP pro účely svého hodnocení pozměněnou definici případu, která uvádí „netříštivá“ jako vedlejší znak, nikoli hlavní znak atypické zlomeniny femuru.

#### *Mechanismus atypických zlomenin*

Mechanismus (mechanismy) vzniku atypických zlomenin u pacientů užívajících bisfosfonáty není znám. Bylo však navrženo několik možných mechanismů vzniku atypické zlomeniny v souvislosti s užíváním bisfosfonátů. Hlavním předpokládaným mechanismem je potlačení přestavby kostní tkáně, které vede nepřímo ke stárnutí kosti a k opožděnému hojení přirozeně se vyskytujících námahových zlomenin nebo k jeho zamezení, přestože důkazy pro to nejsou jednoznačné.

#### *Epidemiologické studie*

Zatímco některé epidemiologické studie naznačují, že subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru mohou být běžnými osteoporotickými zlomeninami (Abrahamsen a kol., 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard a kol., 2010<sup>8</sup>), jiné studie naznačují, že dlouhodobé užívání bisfosfonátů může zvýšit riziko subtrochanterických a diafyzárních zlomenin femuru (Park-Wyllie a kol., 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Tyto studie se však netýkají konkrétně atypických zlomenin femuru, neboť neobsahují informace o radiografickém obrazu zlomenin.

Důkazy ze studií, které poskytují konkrétní informace o atypických zlomeninách femuru identifikovaných pomocí rentgenových snímků, naznačují, že tyto zlomeniny mohou kauzálně souviset s užíváním bisfosfonátů. Případové kontrolované studie podaly zprávy o významné souvislosti mezi obrazem atypické zlomeniny femuru a užíváním bisfosfonátů (Lenart a kol., 2009<sup>11</sup>, Isaacs a kol., 2010<sup>12</sup>). Ostatní studie s rentgenologickými důkazy rovněž hlásily zvýšený výskyt atypických zlomenin femuru u pacientů léčených bisfosfonáty v porovnání s pacienty, kteří bisfosfonáty neužívali, přičemž

---

<sup>4</sup> **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33.

<sup>5</sup> **Nitche J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; K dispozici na <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Zpřístupněno 5.dubna 2011.

<sup>6</sup> **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *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. *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. *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. *JAMA* 2011; 305:783-789.

<sup>10</sup> **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996-2007. *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. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362.

<sup>12</sup> **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392.

tento výskyt se může zvyšovat s délkou léčby bisfosfonáty (Dell a kol., 2010<sup>13</sup>, Schilcher a kol., 2009<sup>14</sup>).

#### *Zprávy po uvedení přípravku na trh*

Počet zpráv po uvedení přípravku na trh, které se týkají možných atypických zlomenin femuru s podezřením na spojitost s užíváním bisfosfonátů, se od přezkumu skupinou PhVWP v roce 2008 zvýšil. Ačkoli nejvyšší počet možných atypických zlomenin femuru je i nadále hlášen v souvislosti s kyselinou alendronovou k léčbě osteoporózy, vyskytly se i zprávy po uvedení přípravku na trh týkající se dalších bisfosfonátů k léčbě osteoporózy (etidronová kyselina, ibandronová kyselina, risedronová kyselina a zoledronát) a také k léčbě Pagetovy choroby (zoledronát) a pro onkologické indikace (kyselina ibandronová, kyselina pamidronová a zoledronát), což naznačuje, že tyto zlomeniny mohou představovat společný účinek třídy bisfosfonátů. Nedostatek zpráv týkajících se zbývajících bisfosfonátů, klodronové kyseliny, neridronové kyseliny a tiludronové kyseliny může souviset s tím, že se tyto léčivé přípravky používají v menší míře než ostatní bisfosfonáty, a chybějící spojitost nelze vyloučit.

V současnosti existuje pouze málo důkazů z literatury a ze spontánních hlášení, které by podporovaly spojitost mezi bisfosfonáty a atypickou zlomeninou na jiných místech, než na femuru. Nedostatek důkazů může být způsoben nedostatečným rozpoznáním a hlášením atypických zlomenin na jiných kostech než na femuru při užívání bisfosfonátů, nebo je možné, že jedinečná charakteristika femuru jakožto hlavní nosné kosti v těle znamená, že se atypické zlomeniny mohou vyskytovat pouze na této kosti. Možné riziko atypických zlomenin na jiných kostech než na femuru se bude nadále přezkoumávat.

#### *Rizikové faktory*

Bylo navrženo několik možných rizikových faktorů pro atypické zlomeniny femuru v souvislosti s užíváním bisfosfonátů. Za hlavní rizikový faktor pro atypické zlomeniny femuru se považuje dlouhodobé užívání bisfosfonátů. Optimální doba trvání podávání bisfosfonátů při osteoporóze však není známa. V současnosti neexistují dostatečné důkazy o tom, zda má cenu léčbu bisfosfonáty přerušit. Glukokortikoidy a inhibitory protonové pumpy (PPI) byly určeny jako možné významné rizikové faktory pro atypickou zlomeninu femuru. Jako možný rizikový faktor byla navržena také souběžná léčba dalšími léky zabraňujícími resorpci, jako je hormonální substituční léčba a raloxifen. Kromě osteoporózy se u pacientů s atypickou zlomeninou femuru nejčastěji vyskytovaly následující komorbidity: chronická obstrukční plicní nemoc nebo astma, revmatoidní artritida a diabetes.

#### *Celkový závěr*

Výbor CHMP vzal v úvahu veškeré dostupné důkazy a dospěl k závěru, že užívání bisfosfonátů může být spojeno s rizikem atypických zlomenin femuru, a doporučil proto, aby byly do údajů o přípravku všech bisfosfonátů začleněny následující informace:

- Přidání upozornění do oddílu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (Zvláštní upozornění a opatření pro použití), které uvádí toto riziko, hlavní znaky těchto zlomenin a potenciální nutnost přerušit léčbu v případě podezření na zlomeninu.

<sup>13</sup> **Dell R a kol. Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. J Bone Miner Res 25 (Suppl 1) 2010; K dispozici na <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Zpřístupněno 15. února 2011.

<sup>14</sup> **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. Acta Orthopaedica 2009; 80: 413-415.

- Přidání atypické zlomeniny femuru do oddílu 4.8 (Nežádoucí účinky) souhrnu údajů o přípravku společně se sdělením, že tento nežádoucí účinek je společnou vlastností třídy všech bifosfonátů.

Kromě toho, s ohledem na nedostatek důkazů týkajících se optimální doby trvání léčby bisfosfonáty v případě osteoporózy, a s ohledem na fakt, že délka léčby je rizikovým faktorem pro atypické zlomeniny femuru, výbor CHMP také doporučil, aby se do oddílu 4.2 informací o přípravku u bisfosfonátů schválených k léčbě osteoporózy přidala informace o nutnosti pravidelně vyhodnocovat individuální potřebu jednotlivých pacientů, zda pokračovat v léčbě bisfosfonáty, zejména po 5 letech léčby.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že výsledky tohoto přezkumu nezměnily celkový poměr přínosů a rizik jednotlivých bisfosfonátů v jejich schválených indikacích.

### **Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnech údajů o přípravku a příbalových informacích.**

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty,
- výbor posoudil všechny předložené dostupné údaje (preklinické, klinické, epidemiologické studie, zprávy po uvedení přípravku na trh, publikovaná literatura) týkající se rizika atypických zlomenin femuru při užívání bisfosfonátů,
- na základě dostupných důkazů, převážně z epidemiologických studií a zpráv po uvedení přípravku na trh, dospěl výbor k závěru, že užívání bisfosfonátů může být spojeno s rizikem atypických zlomenin femuru. Výbor CHMP proto také dospěl k závěru, že hlavním faktorem souvisejícím s těmito zlomeninami se zdá být dlouhodobá léčba bisfosfonáty,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že by měly údaje o přípravku všech bisfosfonátů obsahovat v oddíle 4.4 upozornění na riziko atypických zlomenin femuru a tento nežádoucí účinek by měl být uveden také v oddíle 4.8 souhrnů údajů o přípravku. Výbor došel rovněž k závěru, že do oddílu 4.2 údajů o přípravku by se měla u bisfosfonátů schválených k léčbě osteoporózy přidat informace o nutnosti pravidelně vyhodnocovat individuální potřebu jednotlivých pacientů, zda pokračovat v léčbě bisfosfonáty, zejména po 5 letech léčby.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti doporučil výbor CHMP změnu registrací léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty (viz příloha I); příslušné oddíly souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace těchto přípravků jsou uvedeny v příloze III a podmínky registrace jsou uvedeny v příloze IV tohoto stanoviska.