

## **II lisa**

**Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste  
kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused**

## Teaduslikud järeldused

### Bisfosfonaate sisaldavate ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Bisfosfonaadid on ravimid, mida kasutatakse luuhaiguste (sealhulgas hüperkaltseemia) raviks ja ennetamiseks ning luudega seotud probleemide ennetamiseks vähiga patsientidel, osteoporoosi ravis ja Pageti haiguse puhul.

Ravimiohutuse järelevalve töörühma 2008. a analüüsi põhjal tehti otsus, et alendroonhapet sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb kogu Euroopa Liidus lisada hoiatus reieluu diafüüsi proksimaalse osa atüüpiliste stressmurdude kohta. Seda teemat arutati ravimiohutuse järelevalve töörühmas uuesti 2010. a aprillis, sest oli teatatud juhtumitest seoses teiste bisfosfonaatidega, mis toetas seisukohta, et atüüpilised stressmurrud on bisfosfonaatide rühma kõrvaltoime.

Ravimiohutuse järelevalve töörühma arutelude ja avaldatud kirjandusest tulenevate andmete ning müügiloo väljastamise järgsete teadete põhjal, mis viitavad, et atüüpilised stressmurrud võivad olla bisfosfonaatide rühma kõrvaltoime, palus Ühendkuningriik 2010. a septembris esitada vastavalt muudetud direktiivi 2001/83 EÜ artikli 31 kohaselt inimravimite komitee arvamust, kas bisfosfonaate sisaldavate ravimite müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Inimravimite komitee vaatas läbi mittekliinilistest ja histoloogilistest uuringutest, asjakohastest kliinilistest uuringutest, epidemioloogilistest uuringutest, turustamisjärgsetest aruannetest ja avaldatud kirjandusest kättesaadavad andmed.

#### *Mittekliinilised andmed*

Kuigi prekliinilistes uuringutes on teavet atüüpilistest luumurdudest bisfosfonaatide kasutamisel piiratud hulgal, on mõned uuringud näidanud, et bisfosfonaatide tekitatav luuloome pärssimine võib suurendada mikrokahjustuste akumulierumist ja suhkrumolekulide liitumist valkude või rasvhapetega, põhjustades muutusi luu biomehaanilistes omadustes (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009<sup>1</sup>). Kuid kõik prekliinilised uuringud ei kinnita alendroonhappe kõrvaltoimet luudele (Burr et al<sup>2</sup>).

#### *Atüüpilise reieluumurru määratlus*

Ameerika luu- ja mineraalide uuringu ühingu (American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) atüüpiliste reieluu pöörli ja diafüüsi murdude töökond määratles atüüpiliste reieluumurdude põhilised ja vähemtähtsad tunnused (Shane et al, 2010<sup>3</sup>) ning soovitas atüüpilise reieluumurru liigitamisel pidada oluliseks kõigi põhiliste tunnuste esinemist. Atüüpiliste reieluumurdude vähemtähtsaid tunnuseid on üldiselt kirjeldatud, kuid neid ei esine kõigil patsientidel.

---

<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

Põhinedes väikesel arvul spontaansetel teadetal killustatud atüüpiliste reieluumurdude kohta seoses bisfosfonaatide kasutamisega, ühel avaldatud juhtumi aruandel (Schneider, 2006<sup>4</sup>) ja ASBMRi oktoobris toimunud kohtumisel esitatud esialgsetel andmetel (Nitche et al, 2010<sup>5</sup>), leppis inimravimite komitee hinnangu andmiseks kokku muudetud juhtumi määratluse, mille kohaselt liigitatakse mitte-killustunud atüüpiline reieluumurd põhilise tunnuse asemel vähemtähtsaks tunnuseks.

#### *Atüüpiliste luumurdude mehhanism*

Atüüpiliste luumurdude tekkemehhanism(id) bisfosfonaate manustavatel patsientidel ei ole teada. Atüüpiliste luumurdude võimalike mehhanismide kohta seoses bisfosfonaatide kasutamisega on tehtud mitmeid oletusi. Peamine oletuslik mehhanism on luukasvu supressioon, mis kaudselt põhjustab luu vananemist ja pikendab või takistab loomuliku stressluumurru paranemist, kuigi seda kinnitavad asjaolud ei ole lõplikud.

#### *Epidemioloogilised uuringud*

Mõned epidemioloogilised uuringud näitavad, et reieluu pöörli ja diafüüsi murrud võivad olla tavalised osteoporootilised murrud (Abrahamsen et al, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard et al, 2010<sup>8</sup>), samas kui teised uuringud näitavad, et pikaajaline bisfosfonaatide kasutamine võib suurendada reieluu pöörli ja diafüüsi murdude riski (Park-Wyllie et al, 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Need uuringud siiski ei seostu spetsiifiliselt reieluu atüüpiliste murdudega, sest nad ei sisalda luumurru tüübi kohta röntgenoloogilist teavet.

Nende uuringute tõendid, milles esitatakse röntgenipiltidelt tuvastatud spetsiifilist infot atüüpiliste reieluumurdude kohta, viitavad luumurdude võimalikule põhjuslikule seosele bisfosfonaatide kasutamisega. Juhtumipõhistest uuringutest on teateid olulistest seostest atüüpilise reieluumurru vormi ja bisfosfonaatide kasutamise vahel (Lenart et al, 2009<sup>11</sup>, Isaacs et al, 2010<sup>12</sup>). Teistes radioloogilise tõendusega uuringutes on samuti teateid suurenenud atüüpiliste reieluumurdude sagedamast esinemisest bisfosfonaatidega ravitud patsientidel võrreldes bisfosfonaatidega mitte kokku puutunud patsientidega, kusjuures selliseid murde võib bisfosfonaatide ravi kestmisel rohkem esineda (Dell et al, 2010<sup>13</sup>, Schilcher et al, 2009<sup>14</sup>).

---

<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; 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. *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 study. *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

<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. *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. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415

### *Müügiloa väljastamise järgsed teated*

Pärast 2008. a ravimiohutuse järelevalve töörühma analüüsi on esinenud rohkem müügiloa väljastamise järgseid teateid, milles kahtlustatakse atüüpiliste reieluumurdude võimalikku seost bisfosfonaatidega. Kuigi kõige rohkem teatatakse võimalikest atüüpilistest reieluumurdudest jätkuvalt seoses alendroonhappe kasutamisega osteoporoosi ravis, on müügiloa väljastamise järgseid teateid ka muude osteoporoosi ravis kasutatavate bisfosfonaatide kohta (etidroonhape, ibandroonhape, risedroonhape ja zoledronaat) ning samuti seoses Pageti haigusega (zoledronaat) ja onkoloogilistel näidustustel kasutatavate bisfosfonaatidega (ibandroonhape, pamidroonhape ja zoledronaat), mis viitab, et luumurrud võivad olla tingitud bisfosfonaatide rühma kõrvaltoimest. Teadete puudumine muude bisfosfonaatide kohta (klodroonhape, neridroonhape ja tiludroonhape) võib olla põhjustatud nende ravimite väiksema kasutusega võrreldes teiste bisfosfonaatidega ja samalaadse seose puudumist ei saa välistada.

Praegu on teaduskirjanduses ja spontaansetes teadetes vähe tõendusmaterjali, mis toetaks bisfosfonaatide ja atüüpiliste murdude vahelist seost peale reieluu ka muude luude korral. Tõendusmaterjali puudumine võib olla seotud sellega, et bisfosfonaatide kasutamisest tingitud muude luude atüüpilisi murtusid ei ole ära tuntud ega neist teatatud. Teine võimalus on, et reieluude kui peamiste keharaskust kandvate luude unikaalsete omaduste tõttu toimuvad atüüpilised luumurrud just neis. Muude luude kui reieluu võimalike atüüpiliste murdude riski jälgitakse edasi.

### *Riskifaktorid*

Seoses bisfosfonaatide kasutamisega on atüüpiliste reieluumurdude kohta pakutud mitmeid võimalikke riskifaktoreid. Pikaajalist bisfosfonaatide kasutamist on peetud atüüpiliste reieluumurdude peamiseks riskifaktoriks. Siiski ei ole bisfosfonaatide kasutamise optimaalne kestus osteoporoosi ravis teada. Praegu ei ole olulisi tõendeid bisfosfonaatide ravi katkestamise kasulikkuse kohta. On leitud, et glükokortikoidide ja prootonpumba inhibiitorite (PPI) kasutamine võib olla atüüpiliste reieluumurdude tähtis riskifaktor. Võimalike riskifaktoritena on välja toodud samaaegne ravi teiste antiresorptiivsete ravimitega (näiteks hormoonasendusravi) ja raloksifeeniga. Peale osteoporoosi oli atüüpiliste reieluumurdudega patsientide kõige sagedamad kaasnevad haigused krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või astma, reumatoidartriit ja diabeet.

### *Kokkuvõte*

Arvestades kõiki olemasolevaid tõendusmaterjale, otsustas inimravimite komitee, et bisfosfonaatide kasutamist võib seostada atüüpiliste reieluumurdude riskiga ja soovitas seetõttu lisada kõigi bisfosfonaatide ravimiteabesse järgmise info:

- Lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 (Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel) hoiatus, mis kajastab seda riski, kirjeldab selliste luuumurdude peamisi tunnuseid ja osutab võimalikule vajadusele katkestada ravi, kui kahtlustatakse luumurdu.
- Lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 (Kõrvaltoimed) atüüpiline reieluumurd ja viide, et see kõrvaltoime iseloomustab kogu bisfosfonaatide rühma.

Arvestades ka seda, et ei ole tõendatud, milline on bisfosfonaatide kasutamise optimaalne kestus osteoporoosi ravis ning ravi jätkamine on atüüpiliste reieluumurdude riskifaktor, soovitas inimravimite komitee, et ravimiteabe lõiku 4.2 tuleb lisada osteoporoosi raviks kinnitatud bisfosfonaatide kohta teave regulaarselt hinnata bisfosfonaatide ravi jätkamise vajadust, eriti pärast 5 aasta pikkust ravi, tehes seda igal üksikjuhul eraldi.

Inimravimite komitee otsustas, et selle analüüsi tulemused ei muuda üksikbisfosfonaatide kinnitatud näidustuste riski ja kasulikkuse üldist suhet.

## Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt tehtud esildist bisfosfonaate sisaldavate ravimite kohta;
- komitee kaalus kõiki esitatud andmeid (prekliinilised, kliinilised ja epidemioloogilised uuringud, müügiloa väljastamise järgsed teated, avaldatud teaduskirjandus) atüüpiliste reieluumurdude riski kohta seoses bisfosfonaatide kasutamisega;
- tuginedes olemasolevale, peamiselt epidemioloogilistest uuringutest ja müügiloa väljastamise järgsetest teadetest saadud tõendusmaterjalile, otsustas komitee, et bisfosfonaatide kasutamist võib seostada atüüpiliste reieluumurdude riskiga. Inimravimite komitee järeldas ka, et nende luuumurdudega seotud peamiseks riskifaktoriks osutus pikaajaline ravi bisfosfonaatidega;
- komitee järeldas, et kõigi bisfosfonaatide ravimiteabesse tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 lisada hoiatus atüüpiliste reieluumurdude riski kohta ja see kõrvaltoime tuleb lisada ka lõiku 4.8. Samuti otsustas komitee, et ravimiteabe lõiku 4.2 tuleb lisada osteoporoosi raviks kinnitatud bisfosfonaatide kohta teave regulaarselt hinnata bisfosfonaatide ravi jätkamise vajadust, eriti pärast 5 aasta pikkust ravi, tehes seda igal üksikjuhul eraldi.

Ülalnimetatut silmas pidades soovib inimravimite komitee muuta bisfosfonaate sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügiloa tingimusi, mille kohta on ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud esitatud III lisas ja mis vastavad selle arvamuse IV lisas sätestatud tingimustele.