

| <b>Tagállam</b><br>EU/EEA | <b>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</b>   | <b>Törzskönyvezett megnevezés</b>                               | <b>Dózis</b> | <b>Gyógyszerforma</b> | <b>Alkalmazási mód</b>       |
|---------------------------|--|---|--------------|-----------------------|------------------------------|
| PT - Portugália           | Pharmathen -<br>Pharmaceutical Industry,<br>S.A. 6, Dervenakion Street,<br>GR-15351 Pallini Attiki<br>Grécia | Quodixor  | 150 mg       | filmtabletta          | Szájon át történő alkalmazás |
| SE - Svédország           | Orifarm Generics A/S<br>Energivej 15<br>POB 69<br>DK-5260 Odense S<br>Denmark                                | Ibandronate Orifarm   | 50 mg        | filmtabletta          | Szájon át történő alkalmazás |
| SI - Szlovénia            | Generics UK Ltd., Station<br>Close, Potters Bar, Hertford<br>Shire EN6 1AG, UK                               | Ibandronska kislina<br>Mylan 150 mg filmsko<br>obložene tablete | 150 mg       | filmtabletta          | Szájon át történő alkalmazás |

## **II. melléklet**

**Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírások és a betegájékoztatók módosításának indoklása**

## Tudományos következtetések

### A biszfoszfonátot tartalmazó gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A biszfoszfonátok olyan gyógyszerek, amelyeket csontrendellenességek – ezen belül hiperkalcémia – kezelésére és megelőzésére, valamint rákos betegeknél kialakuló csontproblémák megelőzésére, illetve a csontritkulás és a Paget-kór kezelésére alkalmaznak.

A farmakovigilanciai munkacsoport (PhVWP) 2008-ban elvégzett felülvizsgálatát követően az a következtetés született, hogy a combcsont testének proximális részét érintő atípusos, fáradásos törésekkel kapcsolatban Európa-szerte figyelmeztetést illesztenek be az alendronsav-tartalmú gyógyszerek termékinformációjába. A PhVWP 2010 áprilisában ismét foglalkozott ezzel a kérdéssel, mivel más biszfoszfonátokkal összefüggésben is érkeztek jelentések esetekről, alátámasztva azt a nézetet, hogy az atípusos fáradásos törések a biszfoszfonátok csoportjára jellemző hatást jelentenek.

A PhVWP által folytatott egyeztetések, valamint a közzétett szakirodalomban szereplő adatok és forgalomba hozatal utáni jelentések nyomán – amelyek arra utalnak, hogy az atípusos fáradásos törések a biszfoszfonátok csoportjára jellemző hatást jelenthetnek –, az Egyesült Királyság 2010 szeptemberében felkérte a CHMP-t, hogy a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint adjon véleményt arról, hogy a biszfoszfonátot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A CHMP megvizsgálta a nem klinikai és szövettani vizsgálatokból, mérvadó klinikai vizsgálatokból, epidemiológiai vizsgálatokból, forgalomba hozatal utáni jelentésekből és a közzétett szakirodalomból származó, rendelkezésre álló adatokat.

#### *Nem klinikai adatok*

Noha a preklinikai vizsgálatok korlátozott információval szolgáltak az atípusos törések biszfoszfonátok mellett fennálló kockázatáról, egy részük igazolta, hogy a csontátépülés biszfoszfonátok általi szuppressziója fokozhatja a mikrokárosodások felhalmozódását, valamint a késői glikációs végtermékek felhalmozódását, ami a csont biomechanikai tulajdonságainak megváltozását eredményezi (Brennan és mtsai, 2011, Hofstaetter és mtsai, 2010, Mashiba és mtsai, 2000, O'Neal és mtsai, Tang és mtsai, 2009<sup>1</sup>). Mindazonáltal nem az összes klinikai vizsgálat talált csontot érintő nemkívánatos hatásokat az alendronsav esetében (Burr és mtsai<sup>2</sup>).

#### *Az atípusos combcsonttörés meghatározása*

Az Amerikai Csont- és Ásványianyag-kutató Társaság (ASBMR) trochanter alatti és diafizist érintő atípusos combcsonttörésekkel foglalkozó munkacsoportja meghatározta az atípusos combcsonttörés fő és mellékes jellemzőit (Shane és mtsai, 2010<sup>3</sup>), és ajánlása szerint ahhoz, hogy egy eset atípusos combcsonttörésnek minősüljön, az összes fő jellemzőnek fenn kell állnia, ugyanakkor a mellékes

<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 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

jellemzőkről gyakran számolnak be az atípusos combcsonttörések eseteinél, de ezek nem minden betegnél vannak jelen.

A biszfoszfonátokkal összefüggő darabos, atípusos combcsonttörésekről szóló spontán jelentések kis száma, egy közzétett esetleírás (Schneider, 2006<sup>4</sup>), valamint az ASBMR októberi ülésén ismertetet előzetes adatok (Nitché és mtsai, 2010<sup>5</sup>) alapján a CHMP az értékelése céljából módosított esetmeghatározásról állapodott meg, amely a „nem darabos” kitévelt az atípusos combcsonttörés fő jellemzője helyett mellékes jellemzőként sorolja fel.

#### *Az atípusos törések mechanizmusa*

A biszfoszfonátokat szedő betegeknél bekövetkező atípusos törések kialakulásának mechanizmusa(i) nem ismert(ek). A biszfoszfonátok alkalmazásával összefüggő atípusos törések több lehetséges mechanizmusáról is született azonban feltételezés. A fő vázolt mechanizmus a csontátépülés szuppressziója, amely közvetve a csont előregedéséhez és a természetesen bekövetkező fáradásos törések helyreállításának késéséhez vagy gátlásához vezet, jóllehet a bizonyítékok nem meggyőzőek.

#### *Epidemiológiai vizsgálatok*

Bár néhány epidemiológiai vizsgálat arra utal, hogy a trochanter alatti és a combcsont testét érintő törések normál csonttrikulációs törések lehetnek (Abrahamsen és mtsai, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen és mtsai, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard és mtsai, 2010<sup>8</sup>), más vizsgálatok arra utalnak, hogy a biszfoszfonátok hosszan tartó alkalmazása növelheti a trochanter alatti és a combcsont testét érintő törések kockázatát (Park-Wyllie és mtsai, 2011<sup>9</sup>, Wang és Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Ezek a vizsgálatok azonban nem célzottan a combcsont atípusos törésére irányulnak, mivel nem tartalmaznak információt a törés radiográfiai sajátosságairól.

A röntgenfelvételek alapján azonosított atípusos combcsonttörésekről tényleges, konkrét információval szolgáló vizsgálatokból kapott adatok arra utalnak, hogy ezek a törések okozati viszonyban állhatnak a biszfoszfonátok alkalmazásával. Az esetellenőrző vizsgálatokban az atípusos combcsonttörés képe és a biszfoszfonátok alkalmazása között szignifikáns összefüggésről számoltak be (Lenart és mtsai, 2009<sup>11</sup>, Isaacs és mtsai, 2010<sup>12</sup>). A röntgenfelvétellel alátámasztott egyéb vizsgálatokban a biszfoszfonátokkal kezelt betegek körében a nem kezelt betegekhez képest szintén az atípusos combcsonttörések megnövekedett incidenciájáról számoltak be, amely a biszfoszfonát-kezelés időtartamával nőhet (Dell és mtsai, 2010<sup>13</sup>, Schilcher és mtsai, 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> **Nitché J et al.** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Itt érhető el: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. A 2011. április 5-i állapot szerint.

<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. *Osteoporosis 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. *Osteoporosis 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; Itt érhető el:

### *Forgalomba hozatal utáni jelentések*

A PhVWP 2008-as felülvizsgálata óta nőtt a biszfoszfonátokkal gyaníthatóan összefüggő, lehetséges atípusos combcsonttörésről szóló, forgalomba hozatal utáni jelentések száma. Bár a lehetséges atípusos combcsonttöréseket legnagyobb számban továbbra is a csontritkulásra alkalmazott alendronsavval összefüggésben jelentik, érkeztek forgalomba hozatal utáni jelentések más, csontritkulás miatt (etidronsav, ibandronsav, rizedronsav és zoledronát), valamint Paget-kór miatt (zoledronát) és onkológiai javallatokban (ibandronsav, pamidronsav és zoledronát) alkalmazott biszfoszfonátokkal kapcsolatban is, ami arra utal, hogy ezek a törések a biszfoszfonátok csoportjára jellemző hatást jelenthetnek. A fennmaradó biszfoszfonátokkal – klodronsav, neridronsav és tiludronsav – kapcsolatos jelentések hiánya e gyógyszerek más biszfoszfonátokhoz viszonyítva kisebb mértékű alkalmazásával állhat kapcsolatban, és nem zárható ki az összefüggés hiánya.

A szakirodalomból és a spontán jelentésekből jelenleg kevés bizonyíték áll rendelkezésre a biszfoszfonátok és a combcsonttól eltérő helyen bekövetkező atípusos törések közötti összefüggés alátámasztására. A bizonyító adatok hiánya esetleg a biszfoszfonátok alkalmazása során a combcsonttól eltérő helyen bekövetkező atípusos törések felismerésének és jelentésének hiányára vezethető vissza, vagy lehetséges, hogy a combcsont – mint a test legfőbb teherviselő csontja – egyedülálló jellemzői azt jelentik, hogy az atípusos törések csak itt fordulnak elő. A combcsonttól eltérő helyen bekövetkező atípusos törések potenciális kockázatát figyelemmel fogják kísérni.

### *Kockázati tényezők*

A biszfoszfonátok alkalmazásával összefüggő atípusos combcsonttörések kapcsán több lehetséges kockázati tényezőt vetettek fel. Az elképzelések szerint a biszfoszfonátok hosszan tartó alkalmazása az atípusos combcsonttörések fő kockázati tényezője. A biszfoszfonátok csontritkulás esetén végzett alkalmazásának optimális időtartama azonban nem ismert. Jelenleg nincs megbízható bizonyíték a biszfoszfonátokkal végzett kezelés megszakításának jelentőségével kapcsolatban. Az atípusos combcsonttörés szempontjából lehetséges lényeges kockázati tényezőként azonosították a glükokortikoidokat és a protonpumpagátlókat (PPI-k). A felszívódást gátló más szerekkel – például hormonpótló terápiával és raloxifennel – végzett egyidejű kezeléssel szintén lehetséges kockázati tényezőként számoltak be. A csontritkuláson kívül az atípusos combcsonttörést elszenvedett betegeknél a leggyakrabban előforduló kísérő betegségnek a krónikus obstruktív tüdőbetegség vagy asztma, a rheumatoid arthritis és a cukorbetegség bizonyult.

### *Átfogó következtetés*

A CHMP az összes rendelkezésre álló bizonyíték figyelembevételével arra a következtetésre jutott, hogy a biszfoszfonátok alkalmazásához az atípusos combcsonttörések kockázata társul, és ezért azt javasolta, hogy az összes biszfoszfonát termékinformációjában szerepeltessék az alábbi információt:

- Figyelmeztetés beillesztése az alkalmazási előírás 4.4 pontjába (Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések), hogy jelezze ezt a kockázatot, a törések fő jellemzőit, valamint azt, hogy törés gyanúja esetén a kezelés megszakítására lehet szükség.
- Az atípusos combcsonttörés beillesztése az alkalmazási előírás 4.8 pontjába (Nemkívánatos hatások, mellékhatások), azzal a kijelentéssel kísérve, hogy ez a nemkívánatos hatás a biszfoszfonátok egész csoportjára jellemző vonás.

---

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. A 2011. február 15-i állapot szerint.

<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

Emellett – tekintettel a biszfoszfonátok csonttritkulás esetén végzett alkalmazásának optimális időtartamára vonatkozó adatok hiányára, és figyelembe véve, hogy a kezelés időtartama az atípusos combcsonttörések kockázati tényezője – a CHMP azt is javasolta, hogy a csonttritkulás kezelésére engedélyezett biszfoszfonátok termékinformációjának 4.2 pontját egészítsék ki azzal az információval, hogy az adott betegre nézve időszakosan, egyedileg értékelni kell a biszfoszfonát-kezelés további szükségességét, különösen 5 évnyi kezelés után.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy e felülvizsgálat megállapításai nem változtatják meg az egyes biszfoszfonátok átfogó előny-kockázat profilját az engedélyezett javallataik terén.

### **Az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók módosításának indoklása**

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a biszfoszfonátokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan készített betejesztést.
- A bizottság figyelembe vette az összes rendelkezésre álló, benyújtott adatot (preklinikai, klinikai, epidemiológiai vizsgálatok, forgalomba hozatal utáni jelentések, közzétett szakirodalom) a biszfoszfonátok mellett jelentkező atípusos combcsonttörések kockázatával kapcsolatban.
- A rendelkezésre álló – főként epidemiológiai vizsgálatokból és forgalomba hozatal utáni jelentésekből származó – bizonyítékok alapján a bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a biszfoszfonátok alkalmazásához az atípusos combcsonttörések kockázata társulhat. A CHMP arra a következtetésre is jutott, hogy az e törésekkel összefüggő fő kockázati tényező a jelek szerint a hosszan tartó biszfoszfonát-kezelés.
- A bizottság következtetése az volt, hogy az összes biszfoszfonát termékinformációjának figyelmeztetést kell tartalmaznia a 4.4 pontban a combcsont atípusos töréseinek kockázatáról, és ezt a mellékhatást az alkalmazási előírások 4.8 pontjában is fel kell sorolni. A bizottság azt a következtetést is levonta, hogy a csonttritkulás kezelésére engedélyezett biszfoszfonátok termékinformációjának 4.2 pontját azzal az információval kell kiegészíteni, hogy az adott betegre nézve időszakosan, egyedileg értékelni kell a biszfoszfonát-kezelés további szükségességét, különösen 5 évnyi kezelés után.

A fentieket figyelembe véve a CHMP a biszfoszfonátokat tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását javasolta, amelyekre nézve az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók érintett részei a III. mellékletben szerepelnek, az e vélemény IV. mellékletében meghatározott feltételek szerint.