

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju izmaiņu pamatojums, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Bifosfonātus saturošu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Bifosfonāti ir zāles, kas tiek izmantotas kaulu traucējumu, tostarp hiperkalcēmijas, ārstēšanai un kaulu problēmu profilaksei pacientiem ar vēzi, osteoporozes un Pedžeta slimības ārstēšanai.

Pēc farmakoloģiskās uzraudzības darba grupas (*PhVWP*) pārskata 2008. gadā tika secināts, ka alendronskābi saturošām zālēm visā Eiropā zāļu aprakstam ir jāpievieno brīdinājums par augšstilba kaula proksimālā kakliņa patoloģiskiem stresa lūzumiem. 2010. gada aprīlī *PhVWP* šo jautājumu izskatīja vēlreiz, jo bija ziņots par gadījumiem saistībā ar citiem bifosfonātiem, atbalstot viedokli, ka patoloģiskie stresa lūzumi ir bifosfonātu grupas blakusparādība.

Pēc *PhVWP* apspriedēm un datu parādīšanās publicētajā literatūrā un pēcreģistrācijas ziņojumos, kas norādīja, ka patoloģiskie stresa lūzumi varētu būt bifosfonātu grupas blakusparādība, 2010. gada septembrī Apvienotā Karaliste lūdza *CHMP* saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EEK 31. pantu sniegt atzinumu par to, vai bifosfonātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāpārtrauc vai jāatsauc.

CHMP pārskatīja no pieejamos datus no neklīniskajiem un histoloģiskajiem pētījumiem, saistītajiem klīniskajiem pētījumiem, epidemioloģiskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas ziņojumiem un publicētās literatūras.

Neklīniskie dati

Lai gan pirmsklīniskie pētījumi sniedza ierobežotu informāciju par patoloģisko lūzumu risku saistībā ar bifosfonātiem, dažos no šiem pētījumiem bija redzams, ka bifosfonātu izraisītā kaulaudu reģenerācijas ierobežošana var palielināt mikroskopisku bojājumu uzkrāšanos un progresējošu glikācijas galaproduktu uzkrāšanos, kas izraisa kaula biomehānisko īpašību izmaiņas (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Tomēr ne visos pirmsklīniskajos pētījumos alendronskābei tika konstatētas nevēlamas blakusparādības attiecībā uz kaulu (Burr et al²).

Augšstilba kaula patoloģiska lūzuma definīcija

Amerikas Kaulu un minerālvielu izpētes asociācijas (*ASBMR*) speciālā komisija par patoloģiskiem subtrochanteriem un augšstilba kaula diafīzes lūzumiem ir konstatējusi plaši izplatītas un mazāk izplatītas patoloģiska augšstilba kaula lūzuma īpašības (*Shane et al, 2010*³), kā arī ieteikusi, ka par patoloģisku augšstilba kaula lūzumu ir uzskatāmi gadījumi, kad novērojamas visas plaši izplatītās īpašības, savukārt mazāk izplatītās īpašības ir bieži aprakstītas patoloģisko augšstilba kaula lūzumu gadījumos, bet tās nav novērojamas visiem pacientiem.

¹ **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

² **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

³ **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

Pamatojoties uz mazo skaitu spontāno ziņojumu par sadragātiem patoloģiskiem augšstilba kaula lūzumiem saistībā ar bifosfonātiem — vienu publicētu ziņojumu par gadījumu (Schneider, 2006⁴), kā arī *ASBMR* oktobra sanāksmē sniegtajiem provizoriskajiem datiem (Nitcher et al, 2010⁵), — lai veiktu novērtējumu, *CHMP* vienojās mainīt gadījuma definīciju, īpašību „nesadragāts” uzskaitot kā mazāk izplatītu patoloģiska augšstilba kaula lūzumu īpašību, nevis plaši izplatītu augšstilba kaula lūzuma īpašību.

Patoloģisko lūzumu mehānisms

Pacientiem, kas lieto bifosfonātus, patoloģisko lūzumu veidošanās mehānisms(-i) nav zināms(-i). Tomēr saistībā ar bifosfonātu lietošanu ir ierosināti vairāki iespējamie patoloģisko lūzumu mehānismi. Galvenais ierosinātais mehānisms ir kaulaudu reģenerēšanās kavēšana, netieši izraisot kaula novecošanos un kavējot vai novēršot dabiski radušos stresa lūzumu ārstēšanu, tomēr šī mehānisma pierādījumi nav pietiekami.

Epidemioloģiskie pētījumi

Lai gan daži epidemioloģiskie pētījumi ļauj spriest, ka subtrochanterie un augšstilba kaula kakliņa lūzumi varētu būt parasti osteoporozes lūzumi (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), citi pētījumi liek domāt, ka ilgstoša bifosfonātu lietošana var palielināt subtrochantero un augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Tomēr šie pētījumi nav konkrēti saistīti ar patoloģiskajiem augšstilba kaula lūzumiem, jo tie nesatur informāciju par radiogrāfisku lūzuma modeli.

Pierādījumi no pētījumiem, kuros ir sniegta konkrēta informācija par patoloģiskiem augšstilba kaula lūzumiem, kas identificēti, izmantojot rentgenogrammas, liek domāt, ka varētu būt cēloņsakarība starp šiem lūzumiem un bifosfonātu lietošanu. Gadījumu kontroles pētījumos ir ziņots par būtisku saistību starp patoloģisku augšstilba kaula lūzumu modeli un bifosfonātu lietošanu (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Citos pētījumos ar rentgenogrāfiskiem pierādījumiem arī ir ziņots par palielinātu patoloģisko augšstilba kaula lūzumu sastopamību pacientiem, kas tiek ārstēti ar bifosfonātiem, salīdzinot ar bifosfonātu iedarbībai nepakļautajiem pacientiem, un, papildzinot bifosfonātu lietošanas ilgumu, šī sastopamība var palielināties (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

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

⁵ **Nitcher 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

⁶ **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

⁷ **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

⁸ **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

⁹ **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

¹⁰ **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

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362

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

¹³ **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

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

Pēcreģistrācijas ziņojumi

Kopš *PhVWP* pārskatīšanas 2008. gadā ir palielinājies pēcreģistrācijas ziņojumu skaits par patoloģisko augšstilba kaula lūzumu iespējamo saistību ar bifosfonātiem. Lai gan lielākais iespējamo patoloģisko augšstilba kaula lūzumu skaits joprojām tiek ziņots saistībā ar alendronskābi osteoporozes gadījumos, ir iesniegti arī pēcreģistrācijas ziņojumi par citiem bifosfonātiem osteoporozes gadījumos (etidronskābi, ibandronskābi, risedronskābi un zoledronātu), kā arī Pedžeta slimības (zoledronātu) un onkoloģijas indikācijās (ibandronskābi, pamidronskābi un zoledronātu), liekot domāt, ka šie lūzumi varētu būt bifosfonātu grupas blakusparādība. Ziņojumu trūkums par atlikušajiem bifosfonātiem — klodronskābi, neridronskābi un tiludronskābi — var būt saistīts ar šo zāļu mazo lietojumu, salīdzinot ar citiem bifosfonātiem, un tāpēc nevar izslēgt to iespējamo saistību.

Pašlaik literatūrā un spontānajos ziņojumos ir maz pierādījumu, kas atbalstītu pieņēmumu par saistību starp bifosfonātiem un patoloģiskajiem lūzumiem citās ķermeņa vietās, izņemot augšstilba kaulu. Iespējams, pierādījumu trūkums ir skaidrojams ar patoloģisku lūzumu atpazīšanas un to ziņošanas trūkumu ķermeņa vietās, kas nav augšstilba kauls, kopā ar bifosfonātu lietošanu, kā arī iespējams, ka unikālās augšstilba kaula īpašības (uz šo kaulu tiek balstīts galvenais ķermeņa svars) nozīmē, ka patoloģiskie lūzumi rodas tikai šajā vietā. Potenciālais patoloģisko lūzumu risks vietās, kas nav augšstilba kauls, tiks pastāvīgi izvērtētas.

Riska faktori

Saistībā ar bifosfonātu lietošanu patoloģiskajiem augšstilba kaula lūzumiem ir ierosināti vairāki iespējamie riska faktori. Ilgstoša bifosfonātu lietošana tiek uzskatīta par patoloģisku augšstilba kaula lūzumu galveno riska faktoru. Tomēr optimālais bifosfonātu lietošanas ilgums osteoporozes indikācijām nav zināms. Pašlaik nav pārliecinošu pierādījumu par to, ko dod bifosfonātu terapijas pārtraukšana. Patoloģiskam augšstilba kaula lūzumam kā iespējamie nozīmīga riska faktori ir noteikti glikokortikoīdi un protonu sūkņa inhibitori (PSI). Kā iespējami riska faktori ir ierosināta arī vienlaicīga ārstēšana ar citām resorbciju kavējošām zālēm, piemēram, ar hormonu aizstājterapiju un raloksifēnu. Pacientiem ar patoloģisku augšstilba kaula lūzumu kā visbiežāk sastopamie patoloģiskie traucējumi bez osteoporozes ir konstatēta hroniska obstruktīva plaušu slimība vai astma, reimatoīdais artrīts un diabēts.

Vispārējie secinājumi

Ņemot vērā visus pieejamos pierādījumus, *CHMP* secināja, ka bifosfonātu lietošanu var saistīt ar patoloģisku augšstilba kaula lūzumu risku, un tāpēc ieteica visu bifosfonātu zāļu aprakstā iekļaut tālāk norādīto informāciju.

- ZA 4.4. apakšpunktā (Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā) pievienot brīdinājumu, atspoguļojot šo risku, šo lūzumu galvenās īpašības un iespējamo nepieciešamību pārtraukt ārstēšanu, ja radušās aizdomas par lūzumu.
- ZA 4.8. apakšpunktā (Nevēlamās blakusparādības) pievienot patoloģisku augšstilba kaula lūzumu un papildināt to ar paziņojumu, ka šī nevēlamā blakusparādība ir raksturīga visai bifosfonātu grupai.

Turklāt, ņemot vērā pierādījumu trūkumu attiecībā uz optimālo bifosfonātu lietošanas ilgumu osteoporozes ārstēšanā un pieņemot, ka ārstēšanas ilgums ir patoloģisku augšstilba kaula lūzumu riska faktors, *CHMP* arī ieteica osteoporozes ārstēšanai apstiprināto bifosfonātu zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā pievienot informāciju par nepieciešamību regulāri izvērtēt nepieciešamību turpināt ārstēšanu, lietojot bifosfonātus, jo īpaši pēc piecu gadu ārstēšanas perioda, katram pacientam atsevišķi.