

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyk produktu  
leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawione przez EMA**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany (patrz Aneks I)

Bisfosfoniany to produkty lecznicze stosowane w leczeniu i profilaktyce zaburzeń kości, takich jak hiperkalcemia, w zapobieganiu powikłaniom kostnym w przebiegu nowotworów złośliwych oraz w leczeniu osteoporozy i choroby Pageta.

W wyniku oceny przeprowadzonej przez Grupę Roboczą ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) w 2008 r. uznano, że do informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających kwas alendronowy dopuszczonych do obrotu w Europie zostanie dodane ostrzeżenie dotyczące atypowych złamań przeciążeniowych bliższego odcinka trzonu kości udowej. W kwietniu 2010 r. zagadnienie zostało ponownie rozpatrzone przez PhVWP, ponieważ zgłoszono przypadki związane ze stosowaniem innych bisfosfonianów, co potwierdziło pogląd, że atypowe złamania przeciążeniowe są specyficznym wpływem klasy bisfosfonianów.

Po dyskusjach PhVWP i danych pochodzących z opublikowanego piśmiennictwa oraz ze zgłoszeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, które sugerowały, że atypowe złamania przeciążeniowe mogą być specyficznym wpływem klasy bisfosfonianów, we wrześniu 2010 r. Wielka Brytania zwróciła się do CHMP o wydanie opinii na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83 EWG ze zmianami, dotyczącej tego, czy pozwolenia na dopuszczenia do obrotu leków zawierających bisfosfoniany powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy wycofane.

CHMP ocenił dostępne dane pochodzące z badań nieklinicznych i histologicznych, odpowiednich badań klinicznych, badań epidemiologicznych, zgłoszeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz z opublikowanego piśmiennictwa.

#### *Dane niekliniczne*

Choć badania przedkliniczne dostarczyły ograniczonych informacji dotyczących ryzyka wystąpienia atypowych złamań związanych ze stosowaniem bisfosfonianów, w niektórych z nich wykazano, że supresja przemiany kostnej przez bisfosfoniany może zwiększyć akumulację mikrouszkodzeń i nagromadzenie produktów końcowych zaawansowanej glikacji, co prowadzi do zmian właściwości biomechanicznych kości (Brennan i wsp., 2011, Hofstaetter i wsp., 2010, Mashiba i wsp., 2000, O'Neal i wsp., Tang i wsp., 2009<sup>1</sup>). Jednak nie we wszystkich badaniach przedklinicznych wykryto działania niepożądane kwasu alendronowego dotyczące układu kostnego (Burr i wsp.<sup>2</sup>).

#### *Definicja atypowego złamania kości udowej*

Grupa zadaniowa ds. atypowych złamań podkrętarzowych i trzonowych kości udowej działająca przy American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) określiła główne i dodatkowe cechy

---

<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.

atypowego złamania kości udowej (Shane i wsp., 2010<sup>3</sup>) i zaleciła, że aby dany przypadek został uznany za złamanie atypowe, musi on wykazywać wszystkie główne cechy takiego złamania – zważywszy, że cechy pomniejsze, choć często opisywane w przypadkach atypowych złamań kości udowej, nie są obecne u wszystkich pacjentów.

Na podstawie małej liczby zgłoszeń spontanicznych wieloodłamowych atypowych złamań kości udowej związanych ze stosowaniem bisfosfonianów, jednego opublikowanego opisu przypadku (Schneider, 2006<sup>4</sup>) oraz wstępnych danych przedstawionych na posiedzeniu ASBMR w październiku (Nitcher i wsp., 2010<sup>5</sup>) CHMP uzgodnił na potrzeby swojej oceny definicję przypadku, w której „wieloodłamowość” wymieniona jest jako dodatkowa, a nie główna cecha atypowego złamania kości udowej.

#### *Mechanizm złamań atypowych*

Mechanizm(-y) powstawania złamań atypowych u pacjentów stosujących bisfosfoniany nie jest znany (nie są znane). Proponowano jednak wiele możliwych mechanizmów powstania złamania atypowego związanego ze stosowaniem bisfosfonianów. Pomimo braku decydujących dowodów głównym postulowanym mechanizmem jest supresja przemiany kostnej prowadząca pośrednio do starzenia się kości i opóźnienia lub zapobiegania naprawie naturalnie występujących złamań przeciążeniowych.

#### *Badania epidemiologiczne*

Podczas gdy wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, że złamanie podkrętarzowe i trzonowe kości udowej mogą być zwykłymi złamaniami w przebiegu osteoporozy (Abrahamsen i wsp., 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard i wsp., 2010<sup>8</sup>), inne badania wskazują, że długotrwałe stosowanie bisfosfonianów może zwiększać ryzyko wystąpienia złamań podkrętarzowych i trzonowych kości udowej (Park-Wyllie i wsp., 2011<sup>9</sup>, Wang i Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Badania te nie są jednak właściwe dla atypowych złamań kości udowej, ponieważ nie zawierają informacji dotyczącej radiologicznego modelu złamania.

Dane z badań, które dostarczają informacje właściwe dla atypowych złamań kości udowej stwierdzonych na podstawie zdjęć rtg. sugerują, że złamanie te mogą być przyczynowo związane ze stosowaniem bisfosfonianów. W badaniach kliniczno-kontrolnych zgłoszono istotny związek pomiędzy modelem atypowego złamania kości udowej a stosowaniem bisfosfonianów (Lenart i wsp., 2009<sup>11</sup>, Isaacs i wsp., 2010<sup>12</sup>). W innych badaniach z dokumentacją radiologiczną także zgłoszono zwiększoną częstość występowania atypowych złamań kości udowej u pacjentów leczonych bisfosfonianami

---

<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.

<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> **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

<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.

w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi leków z tej klasy, która to częstość może wzrastać z czasem trwania leczenia bisfosfonianami (Dell i wsp., 2010<sup>13</sup>, Schilcher i wsp., 2009<sup>14</sup>)

#### *Zgłoszenia w trakcie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu*

Liczba zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących możliwych atypowych złamań kości udowej, co do których istnieje podejrzenie, że mogą mieć związek ze stosowaniem bisfosfonianów, zwiększyła się od czasu oceny przeprowadzonej przez PhVWP w 2008 r. Choć największa liczba przypadków możliwych atypowych złamań kości udowej jest nadal zgłaszana w związku ze stosowaniem kwasu alendronowego w leczeniu osteoporozy, zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczyły także przypadków związanych ze stosowaniem innych bisfosfonianów wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy (kwas etydronowy, kwas ibandronowy, kwas ryzedronowy i zoledronian) i choroby Pageta (zoledronian) oraz we wskazaniach onkologicznych (kwas ibandronowy, kwas pamidronowy i zoledronian), co sugeruje, że złamania te mogą być specyficznym wpływem klasy bisfosfonianów. Brak zgłoszeń dotyczących pozostałych bisfosfonianów – kwasu kłodronowego, kwasu neridronowego i kwasu tiludronowego, może wynikać z mniejszej ekspozycji na te produkty lecznicze w porównaniu z innymi bisfosfonianami i nie można wykluczyć braku związku stosowania tych leków z występowaniem omawianych złamań.

Na dzień dzisiejszy mało jest danych pochodzących z piśmiennictwa oraz ze zgłoszeń spontanicznych, które stanowiłyby poparcie dla istnienia związku między stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem atypowych złamań w miejscach innych niż kość udowa. Brak takich dowodów może być wynikiem braku rozpoznawania i zgłaszania atypowych złamań w miejscach innych niż kość udowa po stosowaniu bisfosfonianów lub możliwe, że wyjątkowe cechy kości udowej jako najbardziej obciążonej kości organizmu sprawiają, że atypowe złamania występują tylko w tym miejscu. Potencjalne ryzyko atypowych złamań w miejscach innych niż kość udowa zostanie poddane ocenie.

#### *Czynniki ryzyka*

Zaproponowano wiele możliwych czynników ryzyka atypowych złamań kości udowej w związku ze stosowaniem bisfosfonianów. Za główny czynnik ryzyka atypowych złamań kości udowej uznaje się długotrwałe stosowanie bisfosfonianów. Jednak optymalny czas stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy nie jest znany. Obecnie brak jest ugruntowanych dowodów dotyczących znaczenia przerwania leczenia bisfosfonianami. Glikokortykoidy i inhibitory pompy protonowej (ang. proton pumps inhibitors, IPP) uznano za istotne możliwe czynniki ryzyka atypowych złamań kości udowej. Innym proponowanym możliwym czynnikiem ryzyka jest jednoczesne stosowanie innych leków przeciwresorpcyjnych, takich jak leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej i raloksyfen. Najczęściej występujące schorzenia współistniejące u pacjentów z atypowymi złamaniami kości udowej (poza osteoporozą) to: przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca.

---

<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.

## *Wnioski ogólne*

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, CHMP uznał, że stosowanie bisfosfonianów może mieć związek z ryzykiem występowania atypowych złamań kości udowej, zalecił więc wprowadzenie następujących danych do informacji o produkcie dla wszystkich bisfosfonianów:

- Dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 ChPL (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) w celu odzwierciedlenia ryzyka wystąpienia omawianych złamań, ich głównych cech i potencjalnej potrzeby przerwania leczenia w przypadku podejrzenia tego rodzaju złamania.
- Dodanie atypowych złamań kości udowej do punktu 4.8 (Działania niepożądane) ChPL wraz z twierdzeniem, że to działanie niepożądane jest cechą specyficzną dla klasy bisfosfonianów.

Ponadto, biorąc pod uwagę brak dowodów dotyczących optymalnego czasu trwania stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy oraz biorąc pod uwagę, że czas trwania leczenia jest czynnikiem ryzyka atypowego złamania kości udowej CHMP zalecił także, by do punktu 4.2 informacji o produkcie dla bisfosfonianów zatwierdzonych w leczeniu osteoporozy dodano informację dotyczącą konieczności okresowej oceny potrzeby kontynuacji leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza po 5 latach leczenia, indywidualnie w przypadku każdego pacjenta.

CHMP uznał, że wyniki tej oceny nie zmieniają ogólnego stosunku korzyści do ryzyka poszczególnych bisfosfonianów w zatwierdzonych wskazaniach do ich stosowania.

## **Podstawy do zmiany charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta**

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę arbitrażową dotyczącą produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany, która została przeprowadzona na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane (z badań przedklinicznych, klinicznych, epidemiologicznych, ze zgłoszeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz z opublikowanego piśmiennictwa) pod kątem ryzyka wystąpienia atypowych złamań kości udowej w związku ze stosowaniem bisfosfonianów.
- Na podstawie dostępnych danych, pochodzących głównie z badań epidemiologicznych i ze zgłoszeń z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, Komitet uznał, że stosowanie bisfosfonianów może wiązać się z ryzykiem atypowych złamań kości udowej. CHMP uznał także, iż głównym czynnikiem ryzyka tego rodzaju złamań jest długotrwałe stosowanie bisfosfonianów.
- Komitet uznał, że informacja o produkcie dla wszystkich bisfosfonianów powinna zawierać ostrzeżenie w punkcie 4.4 informujące o ryzyku atypowych złamań kości udowej oraz że to działanie niepożądane powinno być także wymienione w punkcie 4.8 ChPL. Komitet uznał także, iż w punkcie 4.2 informacji o produkcie dla bisfosfonianów zatwierdzonych do leczenia osteoporozy należy zamieścić informację dotyczącą konieczności okresowej oceny potrzeby kontynuowania leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza po 5 latach leczenia, indywidualnie w przypadku każdego pacjenta.

W związku z powyższym CHMP zalecił wprowadzenie zmian do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany (patrz Aneks I), dla których odpowiednie punkty charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III zgodnie z warunkami przedstawionymi w Aneksie IV do niniejszej opinii.