



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 Ιουλίου 2011
EMA/288359/2011αναθ.1
EMA/H/A-31/1279

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των διφωσφονικών αλάτων και των άτυπων καταγμάτων κοπώσεως

Αποτελέσματα εννιά διαδικασιών σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και μίας διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν διφωσφονικά άλατα κατόπιν αιτήματος του Ηνωμένου Βασιλείου και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, μετά από αναφορές αυξημένου κινδύνου άτυπων μηριαίων καταγμάτων κοπώσεως που συνδέονται με τα εν λόγω φάρμακα. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των διφωσφονικών αλάτων εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, ωστόσο πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις για τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού στις πληροφορίες συνταγογράφησης για όλα τα φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ)¹.

Τι είναι τα διφωσφονικά άλατα;

Τα διφωσφονικά άλατα είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη οστικών διαταραχών. Έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 για τη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας (υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα) και την πρόληψη οστικών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο. Επίσης, διατίθενται στην αγορά από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (νόσος που καθιστά τα οστά εύθραυστα) και της νόσου του Paget (νόσος στην οποία η αύξηση των οστών προκαλεί οστική παραμόρφωση). Η δράση τους συνίσταται στην αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών, δηλαδή των κυττάρων που συμμετέχουν στην αποδόμηση των οστών.

Τα διφωσφονικά άλατα περιλαμβάνουν αλενδρονικό οξύ, κλοδρονικό οξύ, ετιδρονικό οξύ, ιβανδρονικό οξύ, νεριδρονικό οξύ, παμιδρονικό οξύ, ρισεδρονικό οξύ, τιλουδρονικό οξύ και ζολεδρονικό οξύ.

¹ Αριθμοί διαδικασίας: EMA/H/C/000595/A-20/0026, EMA/H/C/000336/A-20/0036, EMA/H/C/000101/A-20/0051, EMA/H/C/000502/A-20/0025, EMA/H/C/000501/A-20/0024, EMA/H/C/000759/A-20/0012, EMA/H/C/000619/A-20/0015, EMA/H/C/001180/A-20/0005, EMA/H/C/001195/A-20/0001 και EMA/H/A-31/001279



Διατίθενται στην ΕΕ υπό μορφή δισκίων και διαλυμάτων προς έγχυση (στάγδην χορήγηση εντός φλέβας) με διάφορες εμπορικές ονομασίες και ως γενόσημα φάρμακα².

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκαν τα διφωσφονικά άλατα;

Το 2008, η ομάδα εργασίας της CHMP για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) επεσήμανε τον συσχετισμό του αλενδρονικού οξέος με αυξημένο κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού που επήλθαν λόγω τραύματος του κάτω άκρου ή χωρίς τραύμα. Κατά συνέπεια, προστέθηκε σε ολόκληρη την Ευρώπη προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν αλενδρονικό οξύ. Επίσης, η PhVWP κατέληξε τότε στο συμπέρασμα ότι δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η επίδραση να είναι χαρακτηριστική της συγκεκριμένης κατηγορίας (επίδραση κοινή για όλα τα διφωσφονικά άλατα) και αποφάσισε να εξετάσει επισταμένως το ζήτημα.

Τον Απρίλιο του 2010, η PhVWP επεσήμανε ότι ήταν πλέον διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα τόσο από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία όσο και από τις εκθέσεις από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, τα οποία υποδεικνύουν ότι τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως του μηριαίου οστού ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση της συγκεκριμένης κατηγορίας. Η ομάδα εργασίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε ανάγκη περαιτέρω εξέτασης προκειμένου να αποφασιστεί κατά πόσον απαιτούνταν κανονιστικά μέτρα.

Συνεπώς, στις 20 Σεπτεμβρίου 2010, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου ζήτησε από την CHMP να διατυπώσει γνώμη σχετικά, αφενός, με τα φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα και τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως και, αφετέρου, σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί σε ολόκληρη την ΕΕ. Παράλληλα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τη CHMP να προβεί στην ίδια αξιολόγηση για τα φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε όλα τα περιστατικά καταγμάτων κοπώσεως σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά άλατα, καθώς και τα σχετικά δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από εταιρείες που παρασκευάζουν διφωσφονικά άλατα. Η επιτροπή εξέτασε επίσης επιδημιολογικές μελέτες (μελέτες της αιτιολογίας και της κατανομής των ασθενειών στον πληθυσμό).

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η επιτροπή επεσήμανε ότι ο αριθμός των αναφορών άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού σε χρήστες διφωσφονικών αλάτων αυξήθηκε μετά την επανεξέταση του 2008. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα εν λόγω κατάγματα είχαν διακριτό ακτινολογικό πρότυπο και ενδέχεται να σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, ιδίως στο πλαίσιο μακροχρόνιας χρήσης για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η επιτροπή συμφώνησε ότι το γεγονός αυτό μπορεί να σχετίζεται με τον τρόπο δράσης των διφωσφονικών αλάτων, ο οποίος θα μπορούσε να επιβραδύνει την αποκατάσταση των φυσικών καταγμάτων κοπώσεως, παρότι ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός.

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP έκρινε ότι τα άτυπα κατάγματα του

² Τα διφωσφονικά άλατα μπορούν να εγκριθούν στο πλαίσιο εθνικής ή κεντρικής διαδικασίας. Τα εγκεκριμένα στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα και τα οποία αποτελούν αντικείμενο των συγκεκριμένων διαδικασιών παραπομπής είναι τα Aclasta και Zometa (ζολεδρονικό οξύ), Bondenza, Bonviva, Bondronat και Ibandronic acid Teva (ιβανδρονικό οξύ), και Adavance και Fosavance (αλενδρονικό οξύ και βιταμίνη D3)

μηριαίου οστού ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων, αλλά ότι τέτοιου είδους κατάγματα επέρχονται σπάνια και ότι τα οφέλη των φαρμάκων που περιέχουν διφωσφονικά άλατα εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά. Ωστόσο, οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με τον κίνδυνο και, όσον αφορά τη χρήση των διφωσφονικών αλάτων στην οστεοπόρωση, να συμπεριληφθούν συστάσεις στους γιατρούς για περιοδική αναθεώρηση της θεραπείας, ιδίως μετά από πέντε ή περισσότερα χρόνια θεραπείας.

Οι πλήρεις τροποποιήσεις στις πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και ασθενείς διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς;

- Οι γιατροί που συνταγογραφούν φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα πρέπει να γνωρίζουν ότι άτυπα κατάγματα επέρχονται σπάνια στο μηριαίο οστό, ιδίως μετά από μακροχρόνια χρήση. Εάν υπάρχει υποψία άτυπου κατάγματος στο ένα κάτω άκρο τότε πρέπει να εξετάζεται και το άλλο.
- Οι γιατροί που συνταγογραφούν τα συγκεκριμένα φάρμακα για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης πρέπει να επανεξετάζουν τακτικά την ανάγκη συνέχισης της θεραπείας, ιδίως μετά από πέντε ή περισσότερα χρόνια χορήγησης.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού. Πρέπει να αναφέρουν στον γιατρό τους τυχόν πόνο, αδυναμία ή δυσφορία στην περιοχή του ισχίου ή στη βουβωνική χώρα, καθώς το γεγονός αυτό ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη πιθανού κατάγματος.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 13 Ιουλίου 2011.

Οι ισχύουσες Ευρωπαϊκές Δημόσιες Εκθέσεις Αξιολόγησης για τα εννιά εγκεκριμένα στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας φάρμακα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα και τα οποία αποτελούν αντικείμενο των συγκεκριμένων διαδικασιών παραπομπής (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo και Zometa) διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.