



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2011. július 13.  
EMA/288359/2011 Felülv.1  
EMA/H/A-31/1279

## Kérdések és válaszok a biszfoszfonátok és atípusos stressztörések felülvizsgálatával kapcsolatban

A 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti kilenc eljárás és a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti egy eljárás kimenetele<sup>1</sup>

Az Európai Gyógyszerügynökség az Egyesült Királyság és az Európai Bizottság kérésére felülvizsgálta a biszfoszfonát-tartalmú gyógyszereket, miután e gyógyszerek kapcsán a combcsont atípusos stressztöréseinek fokozott kockázatát jelentették több esetben. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy a biszfoszfonátok előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat, azonban az atípusos combcsonttörés kockázatára vonatkozó figyelmeztetést valamennyi biszfoszfonát-tartalmú gyógyszer esetében a felírásukra vonatkozó információhoz hozzá kell adni az Európai Unióban (EU).

### Milyen típusú gyógyszerek a biszfoszfonátok?

A biszfoszfonátok csontbetegségek kezelését és megelőzését szolgáló gyógyszerek. Az EU-ban az 1990-es évek elején engedélyezték őket hiperkalémia (magas kalciumszint a vérben) kezelésére, valamint a rákbetegeknél kialakuló csontproblémák megelőzésére. Az 1990-es évek közepe óta a csonttritkulás (a csontokat törékennyé változtató betegség) és a Paget-kór (csontdeformitást okozó csontnövekedéssel járó betegség) kezelésére is elérhetők. A biszfoszfonátok leállítják a csontlebontásban szerepet játszó sejtek, az oszteoklasztok működését.

Biszfoszfonát például az alendronsav, a klodronsav, az etidronsav, az ibandronsav, a neridronsav, a pamidronsav, a risedronsav, a tiludronsav és a zoledronsav. Az EU-ban tablettá és infúziós oldat (vénás cseppinfúzió) formájában forgalmazzák különféle márkaneveken, illetve generikus készítményekként.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Az eljárások számai: 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 és EMA/H/A-31/001279

<sup>2</sup> A biszfoszfonátok nemzeti vagy központosított eljárás keretében engedélyeztetettek. A szóban forgó betervek az alábbi, központosított eljárással engedélyezett biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerekre vonatkoznak: Aclasta és Zometa (zoledronsav), Bondenza, Bonviva, Bondronat és Ibandronic acid Teva (ibandronsav), valamint Adavance és Fosavance (alendronsav és D3-vitamin).



## **Miért végezték el a biszfoszfonátok felülvizsgálatát?**

2008-ban a CHMP farmakovigilanciái munkacsoportja (PhVWP) összefüggést állapított meg az alendronsav és a combcsont csekély mértékű trauma következtében vagy trauma hiányában kialakuló atípusos törésének fokozott kockázata között. Ennek eredményeként az alendronsav-tartalmú gyógyszerek terméktájékoztatójában Európa-szerte figyelmeztetést helyeztek el. Emellett a PhVWP akkori megállapítása szerint nem kizárható, hogy ez a hatás a hatóanyagosztályon belül általános (azaz minden biszfoszfonát közös tulajdonsága), ezért úgy határozott, hogy a kérdést szoros felülvizsgálat alatt tartja.

2010 áprilisában a PhVWP megállapította, hogy az akkor rendelkezésre álló szakirodalmi adatok és forgalomba hozatal utáni jelentések egyaránt arra utalnak, hogy a combcsont atípusos stressztörése hatóanyagosztály-szintű hatás lehet. A munkacsoport arra a következtetésre jutott, hogy további felülvizsgálat szükséges annak megállapításához, hogy szabályozási intézkedések is szükségesek-e.

Ennek következtében az Egyesült Királyság gyógyszerügyi szabályozó ügynöksége felkérte a CHMP-t, hogy adjon ki véleményt a biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerekről és az atípusos stressztörésekről, illetve arról, hogy e gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség az egész EU-ban. Ezzel párhuzamosan az Európai Bizottság felkérte a CHMP-t, hogy ugyanezt az értékelést végezze el a központosított eljárással engedélyezett gyógyszerekre vonatkozóan.

## **Milyen adatok felülvizsgálatát végezte el a CHMP?**

A CHMP felülvizsgálta a biszfoszfonátokkal kezelt betegeknél előfordult stressztörések összes esetismertetését, a közzétett szakirodalom releváns adatait, illetve a biszfoszfonátokat előállító cégek által rendelkezésre bocsátott adatokat. A bizottság az epidemiológiai vizsgálatokat (a betegségek okainak és elterjedésének vizsgálata adott populációban) is figyelembe vette.

## **Milyen következtetésekre jutott a CHMP?**

A bizottság megállapította, hogy a 2008-as felülvizsgálat óta nőtt az atípusos combcsonttörésről szóló jelentések száma a biszfoszfonát-alkalmazók körében. A CHMP az is megállapította, hogy ezeknek a töréseknek a röntgenképe jellegzetes mintázatot ad, mely összefügghet a biszfoszfonátok alkalmazásával, különösen csontritkulás kezelését szolgáló, hosszú távú alkalmazás esetén. A bizottság egyetértett abban, hogy ez összefüggésben állhat a biszfoszfonátok hatásmechanizmusával, amely kisleltetheti a természetesen előforduló stressztörések javulását, habár a pontos mechanizmus nem ismert.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok értékelése és a bizottságban folytatott tudományos egyeztetés alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az atípusos combcsonttörés valószínűleg a biszfoszfonátok hatóanyagosztály-szintű hatása, azonban az ilyen törések ritkák, és a biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat. A terméktájékoztatót azonban e kockázat tekintetében módosítani kell, azaz ki kell egészíteni egy figyelmeztetéssel; abban az esetben pedig, amikor a biszfoszfonátokat csontritkulás kezelésére alkalmazzák, az orvosoknak azt tanácsolják, hogy rendszeres időközönként vizsgálják felül a kezelést, különösen 5 vagy több éve kezelt betegeknél.

Az orvosoknak és betegeknél szóló tájékoztatót érintő összes változás részletes leírása elérhető az Ügynökség weboldalán.

## Milyen ajánlások léteznek a gyógyszer felíró orvosokra és a betegekre vonatkozóan?

- A biszfoszfonát-tartalmú gyógyszereket felíró orvosoknak tudniuk kell, hogy ritkán, de előfordulhat a combcsont atípusos törése, különösen hosszú távú alkalmazás esetén. Amennyiben az egyik láb esetén gyanítható az atípusos csonttörés, úgy a másik lábat is meg kell vizsgálni.
- Azoknak az orvosoknak, akik az ilyen gyógyszereket a csonttritkulás kezelésére, illetve megelőzésére írják fel, rendszeresen ellenőrizniük kell a kezelés folytatásának szükségességét, különösen az öt éve vagy annál hosszabb ideje tartó alkalmazások esetén.
- A biszfoszfonát-tartalmú gyógyszereket szedő pácienseknek tisztában kell lenniük azzal, hogy fokozottabb a combcsont atípusos törésének kockázata. Be kell ezért számolniuk a kezelőorvosuknak a combtájékot, illetve a lágyéki részt érintő mindennemű fájdalomról, gyengeségről és kellemetlen érzésről, mert ezek egy lehetséges törés jelei.
- Amennyiben a betegeknek kérdéseik merülnének fel, forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz!

Az Európai Bizottság 2011. július 13-én adott ki határozatot.

A szóban forgó betérjesztések által érintett, központosított eljárással engedélyezett kilenc biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerre (Aclasta, Adrovanca, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo és Zometa) vonatkozó aktuális európai nyilvános értékelő jelentések megtalálhatók az Ügynökség honlapján: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).