



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2011. gada 13. jūlijs  
EMA/288359/2011Red.1  
EMA/H/A-31/1279

## Jautājumi un atbildes par bifosfonātu un atipisku stresa lūzumu informācijas pārskatīšanu

Deviņu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veiktu procedūru un vienas saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktas procedūras iznākums<sup>1</sup>

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi pārskatīt informāciju par bifosfonātus saturošām zālēm pēc Apvienotās Karalistes un Eiropas Komisijas lūguma pēc tam, kad saņemti ziņojumi par palielinātu atipisku augšstilba kaula stresa lūzumu risku saistībā ar šīm zālēm. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka bifosfonātu sniegtie ieguvumi joprojām attaisno to izraisīto risku, taču visu bifosfonātus saturošo zāļu ordinēšanas materiāliem Eiropas Savienībā (ES) jāpievieno brīdinājumi par atipisku augšstilba kaulu lūzumu risku.

### Kas ir bifosfonāti?

Bifosfonāti ir zāles, ko lieto kaulu bojājumu ārstēšanai un profilaksei. Tie ir reģistrēti Eiropas Savienībā kopš 1990. gadu sākuma hiperkalciēmijas (augsts kalcija līmenis asinīs) ārstēšanai un kaulu bojājumu profilaksei vēža pacientiem. Tie kopš 1990. gadu vidus ir bijuši pieejami arī osteoporozes (slimība, kas padara kaulus trauslus) un Pedžeta (*Paget*) slimības (slimība, kas ietekmē kaulu augšanu un izraisa kaulu deformācijas) ārstēšanai. Tie darbojas, pārtraucot osteoklastu darbību. Osteoklasti ir šūnas, kas iesaistītas kaula noārdīšanā.

Bifosfonāti ir alendronskābe, klodronskābe, etidronskābe, ibandronskābe, neridronskābe, pamidronskābe, risedronskābe, tiludronskābe un zoledronskābe. Tie Eiropas Savienībā ir pieejami kā tabletes un šķīdums infūzijām (ievadīšanai pilienuveidā vēnā) ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem un kā ģenēriskas zāles<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Procedūru numuri: 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 un EMA/H/A-31/001279

<sup>2</sup> Bifosfonāti var būt reģistrēti nacionālā līmenī vai centrāli. Centrāli reģistrētas bifosfonātus saturošas zāles, uz kurām attiecas šis pārskatīšanas procedūras, ir *Aclasta* un *Zometa* (zoledronskābe), *Bondenza*, *Bonviva*, *Bondronat* un *Ibandronic acid Teva* (ibandronskābe), kā arī *Adrovanse* un *Fosavance* (alendronskābe un D3 vitamīns).



## Kādēļ pārskatīja informāciju par bifosfonātiem?

2008. gadā CHMP Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) ņēma vērā, ka alendronskābe bija saistīta ar palielinātu atipisku augšstilba kaula (*femur*) lūzumu risku, lūzumam rodoties pēc nelielas traumas vai vispār bez traumas. Tādēļ alendronskābi saturošu zāļu aprakstiem visā Eiropā pievienoja brīdinājumu. *PhVWP* tolaik arī secināja, ka nav iespējams izslēgt iespējamību, ka šī ietekme varētu būt grupai raksturīgs efekts (ietekme, kas piemīt visiem bifosfonātiem), un nolēma turpināt rūpīgu šī jautājuma pārskatīšanu.

2010. gada aprīlī *PhVWP* ņēma vērā, ka tagad ir pieejami papildu dati gan no publikācijām literatūrā, gan no pēcreģistrācijas ziņojumiem, kas liecina, ka atipiski augšstilba kaula stresa lūzumi var būt grupai raksturīga ietekme. Darba grupa secināja, ka ir jāturpina lietas pārskatīšana, lai noteiktu, vai ir nepieciešamas kādas normatīvas darbības.

2010. gada 20. septembrī Apvienotās Karalistes zāļu aģentūra lūdza CHMP sniegt atzinumu par bifosfonātus saturošām zālēm un atipiskiem stresa lūzumiem un par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecība visā Eiropas Savienībā ir jā saglabā, jāmaina, tās darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā. Vienlaikus Eiropas Komisija lūdza CHMP veikt tādu pašu novērtējumu centrāli reģistrētām zālēm.

## Kādus datus CHMP pārskatīja?

CHMP pārskatīja visus gadījumu ziņojumus par stresa lūzumiem ar bifosfonātiem ārstētiem pacientiem, atbilstošus literatūrā publicētos datus un datus, ko iesnieguši uzņēmumi, kas ražo bifosfonātus. Komiteja pārskatīja arī epidemioloģiskos pētījumus (pētījumus par slimību cēloņiem un izplatību populācijā).

## Kādi ir CHMP secinājumi?

Komiteja ņēma vērā, ka kopš 2008. gadā veiktās pārskatīšanas procedūras ziņojumu skaits par atipiskiem augšstilba kaula lūzumiem bifosfonātu lietotājiem ir palielinājies. CHMP arī ņēma vērā, ka šiem lūzumiem bija skaidrs veidols rentgenogrammās un tie var būt saistīti ar bifosfonātu lietošanu, īpaši lietojot tos ilgstoši osteoporozes gadījumā. Komiteja vienojās, ka tas varētu būt saistīts ar bifosfonātu darbības mehānismu, kas varētu aizkavēt dabīgi radušos stresa lūzumu dzīšanu, lai gan precīzs mehānisms nav zināms.

Pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu novērtējumu un zinātniskām apspriedēm Komitejā, CHMP secināja, ka atipiski augšstilba kaula lūzumi, iespējams, rodas bifosfonātu grupai raksturīgas ietekmes rezultātā, bet šādi lūzumi rodas tikai retos gadījumos un bifosfonātus saturošo zāļu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz to izraisīto risku. Tomēr zāļu aprakstos ir jāveic izmaiņas, pievienojot brīdinājumu par šo risku un, lietojot bifosfonātus osteoporozes gadījumā, jāiesaka ārstiem periodiski pārskatīt ārstēšanu, īpaši pēc pieciem vai vairāk ārstēšanas gadiem.

Pilnīgs ārstiem un pacientiem paredzētās informācijas izmaiņu saraksts ir pieejams Aģentūras tīmekļa vietnē.

## Kādi ir ieteikumi zāļu parakstītājiem un pacientiem?

- Ārstiem, kuri paraksta bifosfonātus saturošas zāles, jāzina, ka atipiski augšstilba kaula (*femur*) lūzumi var rasties tikai retos gadījumos, īpaši pēc ilgstošas šo zāļu lietošanas. Ja ir aizdomas par atipisku vienas kājas lūzumu, jāizmeklē arī otra kāja.
- Ārstiem, kuri paraksta šīs zāles osteoporozes profilaksei vai ārstēšanai, regulāri jāpārskata nepieciešamība turpināt ārstēšanu, īpaši pēc piecus gadus ilgās vai ilgākas šo zāļu lietošanas.

- Pacientiem, kuri lieto bifosfonātus saturošas zāles, jāzina par atipisku augšstilba kaula lūzumu risku. Viņiem jāpastāsta ārstam par jebkādam sāpēm, vājumu vai nepatīkamu sajūtu augšstilba vai cirkšņa apvidū, jo tas var liecināt par iespējamu lūzumu.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2011. gada 13. jūlijā.

Aktuālie Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojumi par deviņiem centrāli reģistrētiem bifosfonātus saturošiem preparātiem, uz kuriem attiecas šīs pārskatīšanas procedūras (*Aclasta, Adrovanca, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo un Zometa*), atrodami Aģentūras tīmekļa vietnē: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).