



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 lipca 2011 r.
EMA/288359/2011Wer.1
EMA/H/A-31/1279

Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny bisfosfonianów i atypowych złamań przeciążeniowych.

Wynik dziewięciu procedur na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i jednej procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.¹

Europejska Agencja Leków zakończyła ponowną ocenę leków zawierających bisfosfoniany na wniosek Wielkiej Brytanii i Komisji Europejskiej w następstwie zgłoszeń dotyczących zwiększonego ryzyka atypowych złamań przeciążeniowych kości udowej w związku ze stosowaniem tych leków. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści wynikające ze stosowania bisfosfonianów nadal przewyższają ryzyko, ale do informacji o produkcji wszystkich leków zawierających bisfosfoniany w Unii Europejskiej (UE) należy wprowadzić ostrzeżenia dotyczące ryzyka atypowych złamań kości udowej.

Co to są bisfosfoniany?

Bisfosfoniany to leki stosowane w leczeniu i profilaktyce chorób kości. Leki te są zatwierdzone w UE od wczesnych lat 90. XX wieku w leczeniu hiperkalcemii (wysokie stężenie wapnia we krwi) i w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z nowotworem złośliwym. Od połowy lat 90. XX wieku są one również dostępne w leczeniu osteoporozy (choroby powodującej łamliwość kości) i choroby Pageta (choroby, w której na skutek nieprawidłowego wzrostu kości dochodzi do ich zniekształceń). Ich działanie polega na hamowaniu czynności osteoklastów, komórek biorących udział w rozpadzie kości.

Do grupy bisfosfonianów należą: kwas alendronowy, kwas klodronowy, kwas etydronowy, kwas ibandronowy, kwas neridronowy, kwas pamidronowy, kwas ryzedronowy, kwas tiludronowy i kwas zoledronowy. Leki te są dostępne w UE w postaci tabletek i roztworów do infuzji (wlewu dożylnego) jako leki generyczne² pod różnymi nazwami handlowymi.

¹ Numery procedur: 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 i EMA/H/A-31/001279

² Bisfosfoniany mogą być zatwierdzone na szczeblu krajowym lub w drodze procedury scentralizowanej. Leki zatwierdzone centralnie zawierające bisfosfoniany, których dotyczą te procedury arbitrażowe to: Aclasta i Zometa (kwas zoledronowy), Bondenza, Bonviva, Bondronat i Ibandronic acid Teva (kwas ibandronowy) i Adavance i Fosavance (kwas alendronowy z witaminą D3).



Dlaczego dokonano ponownej oceny bisfosfonianów?

W 2008 r. działająca przy CHMP grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PhVWP) zwróciła uwagę, że stosowanie kwasu alendronowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem atypowych złamań kości udowej, które powstają po małym urazie lub bez urazu. W wyniku tego na obszarze UE do informacji o produkcie leków zawierających kwas alendronowy dodano ostrzeżenie. Grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uznała wtedy również, że nie można wykluczyć, że wpływ ten jest efektem klasy leków (wpływ wspólny dla wszystkich bisfosfonianów) i postanowiła objąć to zagadnienie szczególnym nadzorem.

W kwietniu 2010 r. grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zwróciła uwagę, że dostępne są dalsze dane, zarówno z publikacji w literaturze naukowej, jak i z raportów z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, które wskazują, że atypowe złamania przeciążeniowe kości udowej mogą być efektem klasy. Grupa robocza uznała, że nie ma potrzeby przeprowadzania dalszej oceny w celu określenia, czy należy podjąć działania regulacyjne.

W wyniku tego w dniu 20 września 2010 r. brytyjski organ ds. rejestracji leków wydał opinię dotyczącą leków zawierających bisfosfoniany i atypowych złamań przeciążeniowych oraz celowości utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na obszarze UE. W tym samym czasie Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o przeprowadzenie takiej samej oceny dla leków zatwierdzonych w drodze procedury scentralizowanej.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

CHMP dokonał oceny wszystkich zgłoszeń przypadków złamań przeciążeniowych u pacjentów leczonych bisfosfonianami, a także odpowiednich danych z publikacji w literaturze naukowej i danych dostarczonych przez firmy wytwarzające bisfosfoniany. Komitet zapoznał się także z badaniami epidemiologicznymi (badania dotyczące przyczyn i występowania chorób w populacji).

Jakie są wnioski CHMP?

Komitet zwrócił uwagę, że liczba zgłoszeń atypowych złamań kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany wzrosła od momentu wydania ostatniej oceny w 2008 r. CHMP zwrócił także uwagę, że złamania te mają odmienne cechy wykazane na zdjęciach rentgenowskich i mogą być związane ze stosowaniem bisfosfonianów, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania w osteoporozie. Komitet uznał, że może mieć to związek ze sposobem działania bisfosfonianów, który może prowadzić do opóźnień w naprawie naturalnie występujących złamań przeciążeniowych, ale dokładny mechanizm nie jest do końca znany.

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej w obrębie CHMP Komitet uznał, że atypowe złamania przeciążeniowe są prawdopodobnie efektem klasy bisfosfonianów, ale takie złamania występują rzadko, więc korzyści wynikające ze stosowania leków zawierających bisfosfoniany nadal przewyższają ryzyko. Jednakże do informacji o produkcie należy wprowadzić zmiany polegające na dodaniu ostrzeżenia dotyczącego tego ryzyka, a w przypadku bisfosfonianów stosowanych z powodu osteoporozy należy zalecić lekarzom, aby okresowo dokonywali ponownej oceny leczenia, w szczególności po pięciu lub więcej latach leczenia.

Wszystkie zmiany w informacji dla lekarzy i pacjentów są dostępne na stronie internetowej Agencji.

Jakie są zalecenia dla lekarzy i pacjentów?

- Lekarze przepisujący leki zawierające bisfosfoniany powinni mieć na uwadze, że w rzadkich przypadkach może dojść do atypowych złamań kości udowej, zwłaszcza po długotrwałym leczeniu. Jeśli podejrzewa się atypowe złamanie w jednej kończynie należy również zbadać drugą kończynę.
- Lekarze przepisujący te leki w profilaktyce lub leczeniu osteoporozy powinni regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia, zwłaszcza po pięciu lub więcej latach stosowania.
- Pacjenci stosujący leki zawierające bisfosfoniany muszą mieć świadomość ryzyka atypowego złamania kości udowej. Powinni informować lekarza o każdym bólu, osłabieniu lub dyskomforcie uda lub okolicy pachwiny, ponieważ może to wskazywać na złamanie.
- W przypadku jakichkolwiek pytań pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 13 lipca 2011 r.

Aktualne Europejskie Publiczne Sprawozdania Oceniające dla dziewięciu centralnie zatwierdzonych leków zawierających bisfosfoniany, których dotyczą te procedury arbitrażowe (Aclasta, Adrovanca, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo i Zometa) znajdują się na stronie internetowej Agencji: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).