



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 de Julho de 2011
EMA/288359/2011Rev 1
EMA/H/A-31/1279

Perguntas e respostas relativas à revisão de medicamentos contendo bifosfonatos e fracturas de stress atípicas

Resultado de nove procedimentos nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e um procedimento nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhes foi dada¹

A pedido do Reino Unido e da Comissão Europeia, na sequência de notificações de um aumento no risco de fracturas de stress atípicas associadas a medicamentos contendo bifosfonatos, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão sobre estes medicamentos. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios dos bifosfonatos continuam a ser superiores aos seus riscos mas que devem ser adicionadas advertências sobre o risco de fracturas femorais atípicas à informação de prescrição de todos os medicamentos contendo bifosfonatos na União Europeia (UE).

O que são os bifosfonatos?

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados para o tratamento e prevenção de distúrbios ósseos. Encontram-se autorizados na UE desde o início da década de 1990 para o tratamento de hipercalemia (níveis elevados de cálcio no sangue), bem como para a prevenção de problemas ósseos em doentes com cancro. Também se encontram disponíveis desde meados da década de 1990 para o tratamento de osteoporose (uma doença que fragiliza os ossos) e de doença de Paget (uma doença que envolve o crescimento ósseo e causa deformações nos ossos). Funcionam inibindo a acção dos osteoclastos, as células que são responsáveis pela degradação do tecido ósseo.

Os bifosfonatos incluem o ácido alendrónico, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido risedrónico, ácido tiludrónico e ácido zoledrónico.

¹ Números dos procedimentos: 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 e EMA/H/A-31/001279



Encontram-se disponíveis na UE na forma de comprimidos e soluções para perfusão (administração gota a gota numa veia) com nomes comerciais diversos e sob a forma de genéricos².

Por que razão foram os bifosfonatos revistos?

Em 2008, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) do CHMP notou que o ácido alendrónico estava associado a um risco aumentado de fractura atípica do fémur (o osso da coxa) associada a um traumatismo ligeiro ou sem traumatismo. Como resultado, foi adicionada uma advertência à informação sobre os medicamentos contendo ácido alendrónico em toda a Europa. O PhVWP concluiu igualmente na altura que não era possível excluir a possibilidade de que o efeito pudesse ser um efeito da classe (um efeito comum a todos os bifosfonatos), tendo decidido manter a questão sob cuidadosa monitorização.

Em Abril de 2010, o PhVWP notou que existiam dados adicionais na literatura publicada e em notificações pós-comercialização que sugeriam que as fracturas atípicas do fémur podiam ser um efeito da classe. O grupo de trabalho concluiu que existia a necessidade de conduzir uma revisão adicional para determinar se alguma acção regulamentar era necessária.

Por conseguinte, em 20 de Setembro de 2010, a agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido pediu ao CHMP a emissão de um parecer sobre os medicamentos contendo bifosfonatos e fracturas de stress atípicas, bem como se as Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a União Europeia. Ao mesmo tempo, a Comissão Europeia pediu ao CHMP que efectuasse a mesma avaliação para os medicamentos autorizados no âmbito do procedimento centralizado.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu todas as notificações de casos de fracturas de stress atípicas em doentes tratados com bifosfonatos, os dados relevantes da literatura publicada e os dados fornecidos pelas empresas que fabricam bifosfonatos. O Comité analisou também estudos epidemiológicos (estudos sobre as causas e a distribuição das doenças na população).

Quais foram as conclusões do CHMP?

O Comité constatou que o número de comunicações de fracturas atípicas do fémur em utilizadores de bifosfonatos aumentara desde a revisão de 2008. O CHMP notou também que estas fracturas apresentavam um padrão distinto nas radiografias e podem estar relacionadas com a utilização de bifosfonatos, especialmente na utilização de longo prazo na osteoporose. O Comité decidiu que tal poderia estar associado com o modo de acção dos bifosfonatos, que poderá resultar num atraso da função de reparação de fracturas de stress que ocorrem naturalmente embora se desconheça o mecanismo exacto do mesmo.

Com base na avaliação dos dados actualmente disponíveis e na discussão científica em sede do Comité, o CHMP concluiu é provável que as fracturas atípicas do fémur sejam um efeito de classe dos bifosfonatos, mas que essas fracturas ocorrem apenas raramente e que os benefícios dos medicamentos contendo bifosfonatos continuam a ser superiores aos seus riscos. No entanto, a informação sobre o medicamento deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre este

² Os bifosfonatos podem ser autorizados por via de procedimentos nacionais ou centralizados. Os medicamentos contendo bifosfonatos autorizados no âmbito de procedimento centralizado abrangidos por estes procedimentos são o Aclasta e o Zometa (ácido zoledrónico), Bondenza, Bonviva, Bondronat e Ibandronic acid Teva (ácido ibandrónico), e Adavance e Fosavance (ácido alendrónico e vitamina D3).

risco, e, no caso de bifosfonatos utilizados na osteoporose, os médicos devem ser aconselhados a rever periodicamente o tratamento, em particular depois de cinco ou mais anos de tratamento.

As alterações integrais das informações destinadas aos médicos e doentes encontram-se disponíveis no *website* da Agência.

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os médicos que prescrevam medicamentos contendo bifosfonatos devem ser alertados para o facto de que poderão ocorrer raramente fracturas atípicas do fémur (o osso da coxa), em especial na utilização a longo prazo. Caso se suspeite de uma fractura atípica numa das pernas, a outra perna deve também ser examinada.
- Os médicos que prescrevam estes medicamentos para a prevenção ou o tratamento de osteoporose devem rever regularmente a necessidade de continuar o tratamento, em especial depois de cinco ou mais anos de utilização.
- Os doentes que estejam a tomar medicamentos contendo bifosfonatos devem ser alertados quanto aos riscos de desenvolver fracturas atípicas no osso da coxa. Deverão comunicar ao médico qualquer dor, fraqueza ou desconforto na zona da coxa ou da virilha, dado que podem ser indicações de uma possível fractura.
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

A decisão foi emitida pela Comissão Europeia em 13 de Julho de 2011.

Os Relatórios Públicos Europeus de Avaliação actuais relativos aos nove medicamentos contendo bifosfonatos autorizados no âmbito do procedimento centralizado abrangidos por estes procedimentos (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo e Zometa) podem ser encontrados no *website* da Agência: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.