



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. júla 2011
EMA/288359/2011Zrev.1
EMA/H/A-31/1279

Otázky a odpovede týkajúce sa preskúmania bisfosfonátov a atypických únavových zlomenín

Výsledok deviatich konaní podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a jedného konania podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení¹

Európska agentúra pre lieky uskutočnila preskúmanie liekov obsahujúcich bisfosfonáty na požiadanie Spojeného kráľovstva a Európskej komisie na základe hlásení o zvýšenom riziku atypických únavových zlomenín stehrovej kosti spojených s týmito liekmi. Výbor agentúry EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že prínos bisfosfonátov je naďalej väčší ako riziká spojené s ich používaním, ale do informácie o predpisovaní všetkých liekov obsahujúcich bisfosfonáty v Európskej únii (EÚ) sa majú pridať upozornenia týkajúce sa rizika atypických zlomenín stehrovej kosti.

Čo sú bisfosfonáty?

Bisfosfonáty sú lieky, ktoré sa používajú na liečbu a prevenciu porúch kostí. V EÚ sú povolené od začiatku 90. rokov 20. storočia na liečbu hyperkalcémie (vysoká hladina vápnika v krvi) a na prevenciu problémov s kosťami u pacientov s rakovinou. Bisfosfonáty sú od polovice 90. rokov 20. storočia dostupné tiež na liečbu osteoporózy (ochorenie spôsobujúce krehnutie kostí) a Pagetovej choroby (ochorenie, ktorého súčasťou je rast kostí, ktorý spôsobuje deformáciu kostí). Bisfosfonáty účinkujú tak, že zastavujú činnosť osteoklastov, buniek, ktoré sú zodpovedné za rozklad kostného tkaniva.

K bisfosfonátom patrí kyselina alendronová, kyselina klodronová, kyselina etidronová, kyselina ibandronová, kyselina neridronová, kyselina pamidronová, kyselina risedronová, kyselina tiludronová a kyselina zoledronová. V EÚ sú dostupné vo forme tabliet a infúzných roztokov (na kvapkanie do žily) pod rôznymi obchodnými názvami a vo forme generických liekov².

¹ Čísla konaní: 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 a EMA/H/A-31/001279

² Bisfosfonáty môžu byť povolené vnútroštátne alebo centrálné. Centrálné povolené lieky obsahujúce bisfosfonáty, ktorých sa týkajú tieto postúpenia vecí, sú lieky Aclasta a Zometa (kyselina zoledronová), Bondenza, Bonviva, Bondronat a Ibandronic Acid Teva (kyselina ibandronová), Adrovanca a Fosavance (kyselina alendronová a vitamín D3).



Prečo boli bisfosfonáty preskúvané?

Pracovná skupina výboru CHMP pre dohľad nad liekmi (PhVWP) v roku 2008 zaznamenala, že kyselina alendronová sa spája so zvýšeným rizikom atypických zlomenín stehnovej kosti, ktoré vznikli pri malom úraze alebo bez úrazu. Do informácie o lieku pre lieky obsahujúce kyselinu alendronovú sa preto v celej Európe pridalo upozornenie. Pracovná skupina PhVWP v tom čase dospela aj k záveru, že sa nedá vylúčiť možnosť, že tento účinok môže byť typický pre túto triedu liekov (účinok spoločný pre všetky bisfosfonáty), a rozhodla sa túto otázku ďalej dôkladne preskúmať.

Pracovná skupina PhVWP v apríli 2010 zaznamenala, že teraz sú dostupné ďalšie údaje z publikovanej literatúry a z hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva, že atypické únavové zlomeniny stehnovej kosti môžu byť vedľajším účinkom celej tejto triedy liekov. Pracovná skupina dospela k záveru, že treba uskutočniť ďalšie preskúmanie, aby sa zistilo, či sú potrebné nejaké regulačné opatrenia.

Dňa 20. septembra 2010 preto regulačný úrad pre lieky Spojeného kráľovstva požiadal výbor CHMP, aby vydal stanovisko k liekom obsahujúcim bisfosfonáty a atypickým únavovým zlomeninám a k tomu, či sa má povolenie na uvedenie týchto liekov na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v celej EÚ. Európska komisia súčasne požiadala výbor CHMP, aby uskutočnil rovnaké posúdenie pre centrálné povolené lieky.

Aké údaje preskúmal výbor CHMP?

Výbor CHMP preskúmal hlásenia o všetkých prípadoch únavových zlomenín u pacientov liečených bisfosfonátmi, príslušné údaje z publikovanej literatúry a údaje, ktoré predložili spoločnosti vyrábajúce bisfosfonáty. Výbor preskúmal aj epidemiologické štúdie (štúdie o príčinách a šírení ochorení v rámci populácie).

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor poznamenal, že počet hlásení o atypických zlomeninách stehnovej kosti u užívateľov bisfosfonátov sa od preskúmania uskutočneného v roku 2008 zvýšil. Výbor CHMP tiež zaznamenal, že tieto zlomeniny majú na röntgenových snímkach charakteristický vzor a môžu súvisieť s užívaním bisfosfonátov, najmä počas dlhodobého užívania pri osteoporóze. Výbor súhlasil s tým, že by to mohlo súvisieť so spôsobom účinku bisfosfonátov, ktorý môže viesť k oddialeniu zahojenia prirodzene sa vyskytujúcich únavových zlomenín, hoci presný mechanizmus nie je známy.

Na základe vyhodnotenia údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, a vedeckej diskusie v rámci výboru dospel výbor CHMP k záveru, že atypické zlomeniny stehnovej kosti sú pravdepodobne typickým účinkom triedy bisfosfonátov, ale že takéto zlomeniny sa vyskytujú len zriedkavo a prínos liekov obsahujúcich bisfosfonáty je naďalej väčší ako riziká spojené s ich používaním. Informácia o lieku sa však má zmeniť a doplniť tak, aby obsahovala upozornenie týkajúce sa tohto rizika, a v prípade bisfosfonátov užívaných pri osteoporóze má obsahovať odporúčanie pre lekárov, aby pravidelne prehodnocovali liečbu, najmä po piatich alebo viacerých rokoch liečby.

Všetky zmeny uskutočnené v informácii pre lekárov a pacientov sú dostupné na webovej stránke agentúry.

Aké sú odporúčania pre pacientov a lekárov predpisujúcich tieto lieky?

- Lekári, ktorí predpisujú lieky obsahujúce bisfosfonáty, majú byť informovaní o tom, že zriedkavo sa môžu vyskytnúť atypické zlomeniny stehnovej kosti, najmä po dlhodobom užívaní. Ak je podozrenie na atypickú zlomeninu na jednej nohe, potom treba vyšetriť aj druhú nohu.
- Lekári, ktorí predpisujú tieto lieky na prevenciu alebo liečbu osteoporózy, majú pravidelne prehodnocovať potrebu pokračovania v liečbe, najmä po piatich alebo viacerých rokoch ich užívania.
- Pacienti, ktorí užívajú lieky obsahujúce bisfosfonáty, musia byť informovaní o riziku atypických zlomenín stehnovej kosti. Majú lekárovi nahlásiť akúkoľvek bolesť, slabosť alebo pocit nepohodlia v stehne alebo v oblasti slabín, pretože tieto príznaky môžu upozorňovať na možnú zlomeninu.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, sa majú obrátiť na svojho lekára alebo lekárnika.

Európska komisia vydala rozhodnutie 13. júla 2011.

Súčasnú Európsku verejnú hodnotiacu správu o deviatich centrálne povolených liekoch obsahujúcich bisfosfonáty, ktorých sa týkajú tieto postúpenia vecí (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic Acid Teva, Vantavo a Zometa), sa nachádzajú na webovej stránke agentúry: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).