

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch  
charakteristických vlastností lieku a písomných informáciách pre  
používateľov predložené agentúrou EMA**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich bisfosfonáty (pozri prílohu I)

Bisfosfonáty sú lieky, ktoré sa používajú na liečbu a prevenciu porúch kostí vrátane hyperkalcémie a na prevenciu problémov s kosťami u pacientov s rakovinou, na liečbu osteoporózy a Pagetovej choroby.

Na základe prieskumu, ktorý uskutočnila pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (ďalej len „pracovná skupina PhVWP“) v roku 2008, sa dospelo k záveru, že do informácie o produkte pre lieky obsahujúce kyselinu alendrónovú by sa malo v celej Európe pridať upozornenie na atypické námahové fraktúry proximálnej diafýzy stehnovej kosti. Pracovná skupina PhVWP znova posudzovala túto otázku v apríli 2010, pretože boli hlásené prípady v súvislosti s inými bisfosfonátmi podporujúce názor, že atypické námahové fraktúry sú účinkom triedy bisfosfonátov.

Spojené kráľovstvo so zreteľom na diskusie pracovnej skupiny PhVWP, údaje z publikovanej literatúry a na správy z obdobia po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva, že atypické námahové fraktúry môžu byť účinkom triedy bisfosfonátov, požiadalo v septembri 2010 výbor CHMP, aby vydal stanovisko podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení k tomu, či sa majú povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich bisfosfonáty na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť ich platnosť alebo zrušiť.

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje z neklinických a histologických štúdií, príslušných klinických skúšok, epidemiologických štúdií, správ z obdobia po uvedení lieku na trh a z publikovanej literatúry.

#### *Neklinické údaje*

Hoci predklinické štúdie poskytli obmedzené informácie o riziku atypických fraktúr pri používaní bisfosfonátov, niektoré z nich preukázali, že supresia premeny kosti prostredníctvom bisfosfonátov môže zvýšiť akumuláciu mikropoškodení a akumuláciu konečných produktov pokročilej glykácie, čo vedie k zmenám biomechanických vlastností kosti (Brennan a kol., 2011; Hofstaetter a kol., 2010; Mashiba a kol., 2000; O'Neal a kol., Tang a kol., 2009<sup>1</sup>). Nežiaduce účinky kyseliny alendrónovej na kosť sa však nezistili úplne vo všetkých predklinických štúdiách (Burr a kol.<sup>2</sup>).

#### *Definícia atypickej fraktúry stehnovej kosti*

Pracovná skupina Americkej spoločnosti pre výskum kostí a minerálov (ASBMR) definovala pre atypické subtrochanterické a diafyzálne fraktúry stehnovej kosti hlavné a vedľajšie črty atypickej fraktúry stehnovej kosti (Shane a kol., 2010<sup>3</sup>) a odporučila, že na určenie atypickej fraktúry stehnovej kosti musia byť prítomné všetky hlavné črty, zatiaľ čo vedľajšie črty sa zvyčajne vyskytovali v prípadoch atypických fraktúr stehnovej kosti, ale neboli prítomné u všetkých pacientov.

---

<sup>1</sup> **Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. J Biomech 2011; 44:386-90

**Hofstaetter JG et al.** The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits. Arch Orthop Trauma Surg 2010; 30: 937-944

**Mashiba T et al** Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. J Bone Miner Res 2000; 15: 613-620

**O'Neal JM et al** One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. Bone 2010; 47: 241-247

**Tang SY et al** Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. Osteoporosis Int 2009; 20: 887-894

<sup>2</sup> **Burr DB et al** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. J Orthop Res 2009; 27: 1288-1292

<sup>3</sup> **Shane Shane E et al** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294

Výbor CHMP na základe malého počtu spontánných správ o roztrieštených atypických fraktúrach stehnovej kosti súvisiacich s bisfosfonátmi, jednej publikovanej prípadovej správy (Schneider, 2006<sup>4</sup>), ako aj predbežných údajov, ktoré boli predložené na októbrovom zasadnutí ASBMR (Nitché a kol., 2010<sup>5</sup>), schválil na účely hodnotenia upravenú definíciu prípadu, v ktorej sa neroztříštené fraktúry uvádzajú ako vedľajšia a nie hlavná črta atypickej fraktúry stehnovej kosti.

#### *Mechanizmus atypických fraktúr*

Mechanizmus (mechanizmy) vzniku atypických fraktúr u pacientov užívajúcich bisfosfonáty nie je známy. Bolo však navrhnutých niekoľko možných mechanizmov atypickej fraktúry v súvislosti s používaním bisfosfonátov. Hlavným stanoveným mechanizmom je supresia premeny kosti vedúca nepriamo k starnutiu kosti a oneskoreniu alebo zabráneniu nápravy prirodzene sa vyskytujúcich námahových fraktúr, hoci dôkazy nie sú presvedčivé.

#### *Epidemiologické štúdie*

Hoci z niektorých epidemiologických štúdií vyplýva, že subtrochanterická fraktúra a fraktúra diafýzy stehnovej kosti môžu byť bežné osteoporotické fraktúry (Abrahamsen a kol., 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard a kol., 2010<sup>8</sup>), z iných štúdií vyplýva, že dlhodobé užívanie bisfosfonátov môže zvýšiť riziko subtrochanterickej fraktúry a fraktúry diafýzy stehnovej kosti (Park-Wyllie a kol., 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Tieto štúdie sa však netýkajú konkrétne atypickej fraktúry stehnovej kosti, pretože neobsahujú informácie o rádiografickom vzorci fraktúr.

Z dôkazov zo štúdií, ktoré poskytujú konkrétne informácie o atypických fraktúrach stehnovej kosti zistených na rádiografoch, vyplýva, že príčinou týchto fraktúr môže byť užívanie bisfosfonátov. V prípadových kontrolných štúdiách bola hlásená významná súvislosť medzi vzorcom atypických fraktúr stehnovej kosti a užívaním bisfosfonátov (Lenart a kol., 2009<sup>11</sup>, Isaacs a kol., 2010<sup>12</sup>). V ďalších štúdiách s rádiografickými dôkazmi bol tiež hlásený zvýšený výskyt atypických fraktúr stehnovej kosti v prípade pacientov liečených bisfosfonátmi v porovnaní s pacientmi, ktorí bisfosfonáty neužívali, ktorý sa môže zvyšovať úmerne k dĺžke liečby bisfosfonátmi (Dell a kol., 2010<sup>13</sup>, Schilcher a kol., 2009<sup>14</sup>).

---

<sup>4</sup> **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33

<sup>5</sup> **Nitché J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessed 5 April 2011

<sup>6</sup> **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102

<sup>7</sup> **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265

<sup>8</sup> **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

<sup>9</sup> **Park-Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

<sup>10</sup> **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

<sup>11</sup> **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362

<sup>12</sup> **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392

<sup>13</sup> **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessed 15 February 2011

<sup>14</sup> **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415

### *Hlásenia z obdobia po uvedení lieku na trh*

Počet hlásení atypických fraktúr stehnovej kosti z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré môžu súvisieť s bifosfonátmi, sa od prieskumu pracovnej skupiny PhVWP v roku 2008 zvýšil. Hoci je hlásený stále najvyšší počet atypických fraktúr stehnovej kosti, ktorý môže súvisieť s používaním kyseliny alendrónovej na liečbu osteoporózy, v období po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené prípady spojené s inými bisfosfonátmi používanými na osteoporózu (kyselina etidrónová, kyselina ibandrónová, kyselina risedrónová a kyselina zoledrónová) a tiež prípady Pagetovej choroby (kyselina zoledrónová) a onkologických indikácií (kyselina ibandrónová, kyselina pamidrónová a kyselina zoledrónová), z čoho vyplýva, že tieto fraktúry môžu účinkom triedy bisfosfonátov. Neboli však hlásené prípady spojené s ostatnými bisfosfonátmi, ako je kyselina klodrónová, kyselina neridrónová a kyselina tiludrónová, čo môže súvisieť s nižšou expozíciou týmto liekom v porovnaní s inými bisfosfonátmi, a nedá sa tiež vylúčiť, že medzi fraktúrami a týmito liekmi nie je žiadna súvislosť.

V súčasnosti existuje málo dôkazov z odbornej literatúry a spontánnych hlásení podporujúcich súvislosť medzi bisfosfonátmi a atypickými fraktúrami na iných miestach, ako je stehnová kosť. Nedostatok dôkazov môže byť spôsobený nedostatočným rozlíšením a hlásením atypických fraktúr na iných miestach, ako je stehnová kosť, spojených s použitím bisfosfonátov, alebo je možné, že z charakteristiky stehnovej kosti ako hlavnej kosti nesúcej hmotnosť tela vyplýva, že atypické fraktúry sa vyskytujú len na tomto mieste. Potenciálne riziko atypických fraktúr na iných miestach, ako je stehnová kosť, sa bude ďalej skúmať.

### *Rizikové faktory*

Pre atypické fraktúry stehnovej kosti súvisiace s užívaním bisfosfonátov bolo navrhnutých niekoľko možných rizikových faktorov. Predpokladá sa, že dlhodobé používanie bisfosfonátov je hlavný rizikový faktor atypických fraktúr stehnovej kosti. Optimálne trvanie používania bisfosfonátov na liečbu osteoporózy však nie je známe. V súčasnosti nie sú dostupné presvedčivé dôkazy týkajúce sa významu prerušenia bisfosfonátovej liečby. Ako možné významné rizikové faktory atypickej fraktúry stehnovej kosti sa označili glukokortikoidy a inhibítory protónovej pumpy (PPI). Ako možný rizikový faktor bola tiež navrhnutá súbežná liečba inými antirezorpčnými liekmi, ako je náhradná hormonálna liečba a raloxifen. Zistilo sa, že v prípade pacientov s atypickou fraktúrou stehnovej kosti patrí k najčastejším komorbiditám, iným ako osteoporóza, chronická obštrukčná choroba pľúc alebo astma, reumatoidná artritída a cukrovka.

### *Celkový záver*

Vzhľadom na všetky dostupné dôkazy výbor CHMP dospel k záveru, že používanie bisfosfonátov môže byť spojené s rizikom atypických fraktúr stehnovej kosti, a preto odporučil, aby sa v informácii o produkte pre všetky bisfosfonáty uviedli tieto informácie:

- Pridanie upozornenia do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) s cieľom informovať o tomto riziku, hlavných črtách týchto fraktúr a potenciálnej potrebe prerušenia liečby v prípade podozrenia na fraktúru.
- Pridanie atypickej fraktúry stehnovej kosti do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 (Nežiaduce účinky) spolu s výrokom, že tento nežiaduci účinok je účinok triedy bisfosfonátov.

Vzhľadom na nedostatočné dôkazy týkajúce sa optimálnej dĺžky bisfosfonátovej liečby osteoporózy a vzhľadom na to, že dĺžka liečby je rizikovým faktorom atypických fraktúr stehnovej kosti, výbor CHMP tiež odporučil, aby sa do časti 4.2. informácie o produkte pre bisfosfonáty povolené na liečbu osteoporózy pridala informácia o potrebe pravidelného individuálneho hodnotenia potreby pokračovania v bisfosfonátovej liečbe, najmä po 5 rokoch liečby.

Výbor CHMP dospel k záveru, že výsledky tohto skúmania nemenia celkový pomer prínosu a rizík jednotlivých bisfosfonátov v schválených indikáciách.

#### **Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku a písomných informáciách pre používateľov**

Kedže

- výbor vzal do úvahy predloženie podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce bisfosfonáty,
- výbor vzal do úvahy všetky dostupné údaje (predklinické, klinické, epidemiologické štúdie, hlásenia z obdobia po uvedení lieku na trh, publikovaná odborná literatúra) predložené v súvislosti s rizikom atypických fraktúr stehnovej kosti pri užívaní bisfosfonátov,
- výbor na základe dostupných dôkazov, najmä epidemiologických štúdií a hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, dospel k záveru, že používanie bisfosfonátov môže byť spojené s rizikom atypických fraktúr stehnovej kosti; výbor CHMP dospel tiež k záveru, že hlavným rizikovým faktorom spojeným s týmito fraktúrami je zrejme dlhodobá bisfosfonátová liečba,
- výbor dospel k záveru, že informácia o produkte pre všetky bisfosfonáty by mala v časti 4.4 obsahovať upozornenie na riziko atypických fraktúr stehnovej kosti a tento nežiaduci účinok by mal byť uvedený aj v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8; výbor tiež dospel k záveru, že do časti 4.2. informácie o produkte pre bisfosfonáty povolené na liečbu osteoporózy by sa mala pridať informácia o potrebe pravidelného individuálneho hodnotenia potreby pokračovania v liečbe bisfosfonátmi, najmä po 5 rokoch liečby.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich bisfosfonáty (pozri prílohu I) na trh a na tomto základe sa príslušné časti súhrnov charakteristických vlastností lieku a písomných informácií pre používateľov uvádzajú v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV k tomuto stanovisku.