

Dodatek II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti
zdravila in navodil za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za
zdravila**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo difosfonat (glejte Dodatek I)

Difosfonati so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje kostnih bolezni, vključno s hiperkalcemijo, za preprečevanje težav s kostmi pri bolnikih z rakom ter za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni.

Po pregledu delovne skupine za farmakovigilanco v letu 2008 je bilo sklenjeno, da se po vsej Evropi v informacije o zdravilih, ki vsebujejo alendronsko kislino, vključi opozorilo o atipičnih stresnih zlomih proksimalne stegenice. To vprašanje je delovna skupina za farmakovigilanco ponovno preučevala v aprilu 2010, saj so poročali o več primerih v zvezi z drugimi difosfonati, ki so potrjevali stališče, da so atipični stresni zlomi učinek difosfonatov.

Po razpravah v delovni skupini za farmakovigilanco, novih podatkih iz objavljene literature in poročil, nastalih v obdobju trženja, ki kažejo, da so atipični stresni zlomi lahko učinek difosfonatov, je Združeno kraljestvo CHMP zaprosilo, da izda mnenje v skladu s členom 31 direktive 2001/83/EGS, kakor je bila spremenjena, v zvezi s tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo difosfonate, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali umaknejo.

CHMP je pregledal razpoložljive podatke iz nekliničnih in histoloških študij, zadevnih kliničnih preskušanj, epidemioloških študij, poročil iz obdobja trženja in objavljene literature.

Neklinični podatki

Čeprav so informacije iz predkliničnih študij glede tveganja za pojavljanje atipičnih zlomov kosti pri uporabi difosfonatov omejene, so nekatere izmed njih pokazale, da lahko zaviranje kostne presnove zaradi difosfonatov poveča kopičenje mikropoškodb in kopičenje končnih produktov pospešene glikacije, kar lahko povzroči spremembe biomehanskih lastnosti kosti (Brennan et al., 2011; Hofstaetter et al., 2010; Mashiba et al., 2000; O'Neal et al.; Tang et al., 2009¹). Vendar pa se neželeni učinki alendronske kisline na kosti niso pokazali pri vseh predkliničnih študijah (Burr et al.²).

Opredelitev atipičnih zlomov stegenice

Delovna skupina ameriškega združenja za raziskovanje kosti in mineralov (ASBMR) za atipične subtrohanterne in diafizne zlome stegenice je opredelila glavne in manj pomembne značilnosti atipičnih zlomov stegenice (Shane et al., 2010³) in priporočila, da morajo biti za določitev primera kot atipičnega zloma stegenice prisotne vse glavne značilnosti, medtem ko so po drugi strani pri primerih atipičnih zlomov stegenice pogosto opisane manj pomembne značilnosti, ki pa niso prisotne pri vseh bolnikih.

¹**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

²**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

³**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

Na podlagi majhnega števila spontanih poročil o zdrobljenih atipičnih zlomih stegenice v zvezi z difosfonati, enega objavljenega poročila o primeru (Schneider, 2006⁴) in predhodnih podatkov, predstavljenih na oktobrskem srečanju združenja ASBMR (Nitcher et al., 2010⁵), je CHMP za namen postopka vrednotenja potrdil spremenjeno opredelitev primera, ki navaja „zdrobljene“ zlome kot manj pomembno značilnost in ne glavno značilnost atipičnih zlomov stegenice.

Mehanizem atipičnih zlomov

Mehanizmi za razvoj atipičnih zlomov pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, niso znani. Vendar pa je bilo opredeljenih več možnih mehanizmov atipičnih zlomov, ki bi lahko bili povezani z uporabo difosfonatov. Kot glavni možni mehanizem je bilo opredeljeno zaviranje kostne presnove, ki lahko posredno povzroča staranje kosti in zakasnitev oziroma preprečevanje zdravljenja naravno pojavljajočih se stresnih zlomov, vendar dokazi niso dokončni.

Epidemiološke študije

Medtem ko nekatere epidemiološke študije kažejo, da so subtrohanterni zlomi in zlomi stegenice lahko običajni zlomi zaradi osteoporoze (Abrahamsen et al., 2009⁶; Abrahamsen, 2010⁷; Vestergaard et al., 2010⁸), druge študije kažejo, da dolgotrajna uporaba difosfonatov lahko poveča tveganje za subtrohanterne zlome in zlome stegenice (Park-Wyllie et al., 2011⁹; Wang in Bhattachayya, 2011¹⁰). Vendar pa se te študije ne nanašajo posebej na atipične zlome stegenice, saj ne vsebujejo informacij o rentgenskih vzorcih zlomov.

Dokazi iz študij, ki zagotavljajo specifične informacije o atipičnih zlomih stegenice, ugotovljenih z rentgenskimi posnetki, kažejo, da so ti zlomi morda vzročno povezani z uporabo difosfonatov. V študijah primerov in kontrol so poročali o pomembni povezavi med vzorci atipičnih zlomov stegenice in uporabo difosfonatov (Lenart et al., 2009¹¹; Isaacs et al., 2010¹²). Tudi v drugih študijah z rentgenskimi dokazi so poročali o povečani pojavnosti atipičnih zlomov stegenice pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati, v primerjavi z bolniki, ki niso bili izpostavljeni difosfonatom, pri čemer se lahko ta pojavnost poveča glede na trajanje zdravljenja z difosfonati (Dell et al., 2010¹³; Schilcher et al., 2009¹⁴).

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

⁵ **Nitcher 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

⁶ **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

⁷ **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

⁸ **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

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

¹⁰ **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

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

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

¹³ **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

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

Poročila v obdobju trženja

Število poročil v obdobju trženja o možnih atipičnih zlomih stegenice, ki naj bi bili povezani z difosfonati, se je od pregleda delovne skupine za farmakovigilanco v letu 2008 povečalo. Čeprav se o največjem številu možnih atipičnih zlomov stegenice še vedno poroča v zvezi z alendronsko kislino za osteoporozo, pa poročila v obdobju trženja vsebujejo tudi navedbe o drugih difosfonatih za osteoporozo (etidronska kislina, ibandronska kislina, risedronska kislina in zoledronat)) ter za Pagetovo bolezen (zoledronat) in onkološke indikacije (ibandronska kislina, pamidronska kislina in zoledronat), kar kaže, da so ti zlomi lahko učinek difosfonatov. Pomanjkanje poročil o preostalih difosfonatih, klodronski kislini, neridronski kislini in tiludronski kislini je lahko povezano z manjšo izpostavljenostjo tem zdravilom v primerjavi z drugimi difosfonati, pomanjkljive povezave pa ni mogoče izključiti.

Trenutno je na voljo malo dokazov iz literature in spontanah poročil, ki bi podpirali povezavo med difosfonati in atipičnimi zlomi na drugih mestih kot na stegenici. Pomanjkanje dokazov je lahko posledica pomanjkljivega prepoznavanja in poročanja o atipičnih zlomih pri uporabi difosfonatov na drugih mestih kot na stegenici, možno pa je tudi, da se atipični zlomi pojavljajo samo na stegenici zaradi njenih edinstvenih lastnosti, saj nosi večino telesne mase. Možno tveganje za atipične zlome na drugih mestih kot na stegenici se bo še naprej preučevalo.

Dejavniki tveganja

Predlagana je bila vrsta možnih dejavnikov tveganja za atipične zlome stegenice v zvezi z uporabo difosfonatov. Dolgotrajna uporaba difosfonatov naj bi bila najpomembnejši dejavnik tveganja za atipične zlome stegenice. Vendar pa optimalno trajanje uporabe difosfonatov za osteoporozo ni znano. Trenutno ni na voljo robustnih dokazov glede pomena prekinitve zdravljenja z difosfonati. Glukokortikoidi in zaviralec protonske črpalke so bili ugotovljeni kot možni pomembni dejavniki tveganja za atipične zlome stegenice. Sočasno zdravljenje z drugimi antiresorpcijskimi zdravili, kot sta hormonsko nadomestno zdravljenje in zdravljenje z raloksifenom, je bilo prav tako predstavljeno kot možni dejavnik tveganja. Poleg osteoporoze so bile pri bolnikih z atipičnimi zlomi stegenice kot najpogostejše sočasne bolezni ugotovljene kronična obstruktivna pljučna bolezen ali astma, revmatoidni artritis in diabetes.

Splošni zaključki

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih dokazov je CHMP sklenil, da je uporaba difosfonatov lahko povezana s tveganjem za atipične zlome stegenice in zato priporočil, da se v informacije o zdravilu za vse difosfonate vključijo naslednje informacije:

- Vključitev opozorila v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), ki naj odraža tveganje, glavne značilnosti teh zlomov in morebitno potrebo po prekinitvi zdravljenja v primeru suma na zlom.
- Vključitev atipičnega zloma stegenice v poglavje 4.8 (Neželeni učinki) povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki naj bo dopolnjeno z izjavo, da je ta neželeni učinek posledica uporabe vseh difosfonatov.

Ob upoštevanju pomanjkanja dokazov glede optimalnega trajanja zdravljenja osteoporoze z difosfonati in ob upoštevanju, da je trajanje zdravljenja dejavnik tveganja za atipične zlome stegenice, je CHMP priporočil tudi, da se v poglavje 4.2 informacij o zdravilu za difosfonate, odobrene za osteoporozo, vključi informacija o potrebnem periodičnem ocenjevanju potrebe po nadaljnjem zdravljenju z difosfonati za posameznega bolnika, zlasti po petih letih zdravljenja.

CHMP je zaključil, da ugotovitve tega pregleda ne vplivajo na celotno razmerje med tveganji in koristmi posameznih difosfonatov za njihove odobrene indikacije.

Podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo difosfonate.
- Odbor je upošteval vse razpoložljive predložene podatke (predklinične, klinične, epidemiološke študije, poročila v obdobju trženja, objavljena literatura) v zvezi s tveganjem za atipične zlome stegenice pri uporabi difosfonatov.
- Na podlagi razpoložljivih dokazov, predvsem iz epidemioloških študij in poročil v obdobju trženja, je Odbor sklenil, da je uporaba difosfonatov lahko povezana s tveganjem za atipične zlome stegenice. CHMP je tudi zaključil, da kaže, da je glavni dejavnik tveganja, povezan s temi zlomi, dolgotrajno zdravljenje z difosfonati.
- Odbor je sklenil, da morajo informacije o zdravilih, ki vsebujejo difosfonate, v poglavju 4.4 vključevati opozorilo o atipičnih zlomih stegenice, ta neželeni učinek pa mora biti naveden tudi v poglavju 4.8 povzetkov glavnih značilnosti zdravil. Odbor je tudi sklenil, da je treba v poglavje 4.2 informacij o zdravilu za difosfonate vključiti informacijo o potrebnem periodičnem ocenjevanju potrebe po nadaljnjem zdravljenju z difosfonati za posameznega bolnika, zlasti po petih letih zdravljenja.

V skladu z navedenim je CHMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo difosfonate (glejte Dodatek I), katerih zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so navedena v Dodatku III in za katera veljajo pogoji v Dodatku IV tega mnenja.