

Bratislava, 13. máj 2013

## Priama komunikácia s odbornou zdravotníckou verejnosťou

### Dôležité nové obmedzenia pre použitie Protelosu/Osseoru (stroncium ranelát) na základe nových údajov preukazujúcich zvýšené riziko infarktu myokardu

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

tento list Vás má informovať o obmedzení v indikáciách, nových kontraindikáciách a upozorneniach týkajúcich sa Protelosu/Osseoru (stroncium ranelát).

Tieto opatrenia sú zamerané na zníženie rizika nežiaducich účinkov týkajúcich sa srdca a srdcovej činnosti, ktoré vyplynuli z nedávnej rutinnej analýzy bezpečnostných údajov od pacientov užívajúcich Protelos/Osseor.

Celkové prehodnotenie prínosov a rizík Protelosu/Osseoru v schválených indikáciách bude v nasledujúcich mesiacoch vykonávať Európska lieková agentúra a akékoľvek ďalšie závery vyplývajúce z tohto prehodnotenia budú náležite oznámené.

#### Súhrn:

- Dostupné údaje z randomizovaných klinických skúšok bezpečnosti Protelosu/Osseoru v liečbe osteoporózy na srdce ukazujú zvýšené riziko infarktu myokardu bez pozorovaného rizika mortality.
- Použitie Protelosu/Osseoru je teraz obmedzené na liečbu závažnej osteoporózy
  - u žien po menopauze s vysokým rizikom fraktúr
  - u mužov so zvýšeným rizikom fraktúr.
- Liečbu má začať iba lekár so skúsenosťou s liečbou osteoporózy a rozhodnutie predpísať stroncium ranelát má byť založené na celkovom zhodnotení rizika pre jednotlivého pacienta.
- Protelos/Osseor sa nemá používať u pacientov s ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych arterií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením, alebo s týmito stavmi v anamnéze, ani u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou.
- Ďalšie informácie:
  - Predpisujúcim lekárom odporúčame prehodnotiť riziko vývoja kardiovaskulárneho ochorenia u pacienta pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch.
  - Pacienti s významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení stroncium ranelátom len po starostlivom zvážení.

- **Liečba Protelosom/Osseorom má byť zastavená, ak sa u pacienta rozvinie ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií, cerebrovaskulárne ochorenie alebo ak je hypertenzia nekontrolovaná.**

Tento list je zasielaný so súhlasom Európskej liekovej agentúry a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.

#### **Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti:**

Nedávne posúdenie všetkých dostupných bezpečnostných údajov stroncium ranelátu vyvolalo záujem týkajúci sa jeho kardiovaskulárnej bezpečnosti, okrem už známeho rizika venózneho tromboembolizmu. Analýza údajov z randomizovaných kontrolovaných štúdií identifikovala zvýšené riziko závažných porúch srdca, vrátane infarktu myokardu (IM) bez pozorovaného rizika mortality. Tento záver je založený predovšetkým na údajoch zo združených placebo kontrolovaných štúdií u postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou (3 803 pacientok liečených stroncium ranelátom, čo zodpovedá 11 270 patientskym rokom liečby, a 3 769 pacientok, ktoré dostávali placebo, čo zodpovedá 11 250 patientskym rokom liečby). V tomto súbore údajov bolo pozorované signifikantné zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientok liečených stroncium ranelátom v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (1,7 % vs. 1,1 %), s relatívnym rizikom 1,6 (95 % IS = [1,07 ; 2,38]). Okrem toho bola zaznamenaná nerovnováha viacerých závažných srdcových príhod, vrátane infarktu myokardu, spojených s liečbou stroncium ranelátom v oboch štúdiách, u mužov s osteoporózou, a v štúdií u osteoartrózy. Okrem toho je možné mechanické odôvodnenie pre zvýšené riziko závažných porúch srdca vrátane infarktu myokardu, dané trombotickým potenciálom stroncium ranelátu.

Za účelom minimalizovať riziko IM bola informácia o lieku upravená, ako je uvedené vyššie, vrátane obmedzenia indikácií, zavedenia kontraindikácií, upozornení a odporúčaní pre predpisujúcich lekárov rozhodnúť predpísať stroncium ranelát na základe prehodnotenia celkového rizika pre jednotlivého pacienta.

#### **Výzva na hlásenie**

Pripomíname, že je potrebné hlásiť akékoľvek podozrivé nežiaduce reakcie, v súlade s národným systémom spontánneho hlásenia na adresu: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava, tel: +421 2 50 701 206, fax: +421 2 50 701 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

#### **Informácie o komunikácii**

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa tejto informácie, kontaktujte, prosím, oddelenie Regulatory Affairs Departement, Servier Slovensko spol. s r.o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava, Tel.: +421 2 59204111, 36, fax: +421 2 5443 2690.

S úctou,



MUDr. Joanna Drewla, MBA  
Generálny riaditeľ

## **Príloha: súvisiace časti informácie o lieku, ktoré boli aktualizované (zmeny zvýraznené a podčiarknuté v texte)**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba závažnej osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom fraktúr na zníženie rizika vertebrálnych fraktúr a fraktúr bedra (pozri časť 5.1).

Liečba závažnej osteoporózy u dospelých mužov so zvýšeným rizikom fraktúr (pozri časť 5.1).  
Rozhodnutie predpísať stroncium ranelát má byť založené na prehodnotení celkového rizika pre jednotlivého pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

[...]

Liečbu má začať iba lekár so skúsenosťou s liečbou osteoporózy.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.  
Súčasné alebo predchádzajúce venózne tromboembolické príhody (VTE), zahŕňajúce hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu.

Dočasná alebo trvalá imobilizácia z dôvodu napr. pooperačnej rekonvalescencie alebo dlhodobého pokoja na lôžku.

Preukázaná, súčasná alebo predchádzajúca anamnéza ischemickej choroby srdca, ochorenia periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárneho ochorenia.  
Nekontrolovaná hypertenzia.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

[...]

Srdcové ischemické príhody

V združených randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách u postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou bolo pozorované signifikantné zvýšenie rizika infarktu myokardu u pacientok liečených PROTELOSom v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch, majú byť pacienti prehodnotení vzhľadom na kardiovaskulárne riziko.

Pacienti s významnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení stroncium ranelátom len po starostlivom zvážení (pozri časti 4.3 a 4.8).

Liečba má byť zastavená, ak sa u pacienta rozvinie ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií, cerebrovaskulárne ochorenie alebo ak je hypertenzia nekontrolovaná (pozri časť 4.3).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

[...]

V združených randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách u postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou bolo pozorované signifikantné zvýšenie infarktu myokardu u pacientok liečených PROTELOSom v porovnaní s placebom (1,7 % vs. 1,1 %), s relatívnym rizikom 1,6 (95 % IS = [1,07; 2,38]).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií a/alebo v rámci postmarketingových skúseností so stroncium ranelátom boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky definované ako nežiaduce udalosti, ktoré možno považovať prinajmenšom za pripísateľné liečbe stroncium ranelátom v štúdiách III. fázy, sú uvedené nižšie s použitím nasledujúcej konvencie (častota *versus* placebo): veľmi časté (> 1/10); časté (> 1/100 až < 1/10); menej časté (> 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (TOS)	Percento pacientov, ktorí zaznamenali nežiaduce reakcie	
	Liečba	
Kategória frekvencie	Stroncium ranelát (n = 3 352)	Placebo (n = 3 317)
Nežiaduca reakcia		
<b>Psychické poruchy</b>		
<i>Frekvencia neznáma:<sup>a</sup></i>		
Stav zmätenosti	-	-
Nespavosť	-	-
<b>Poruchy nervového systému</b>		
<i>Časté:</i>		
Bolesť hlavy	3,3 %	2,7 %
Poruchy vedomia	2,6 %	2,1 %
Strata pamäti	2,5 %	2,0 %
<i>Menej časté:</i>		
Záchvaty	0,4 %	0,1 %
<i>Frekvencia neznáma:<sup>a</sup></i>		
Parestézia	-	-
Závrat	-	-
Vertigo	-	-
<b><u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u></b>		
<i>Časté:<sup>d</sup></i>		
<u>Infarkt myokardu</u>	<u>1,7 %</u>	<u>1,1 %</u>
<b>Poruchy ciev</b>		
<i>Časté:</i>		
Venóznym tromboembolizmus (VTE)	2,7 %	1,9 %
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
<i>Frekvencia neznáma:<sup>a</sup></i>		
Bronchiálna hyperreaktivita	-	-
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
<i>Časté:</i>		
Nauzea	7,1 %	4,6 %
Hnačka	7,0 %	5,0 %
Riedka stolica	1,0 %	0,2 %
<i>Frekvencia neznáma:<sup>a</sup></i>		
Vracanie	-	-
Abdominálna bolesť	-	-
Podráždenie ústnej dutiny (stomatitída a/alebo ústna ulcerácia)	-	-
Gastroezofageálny reflux	-	-
Dyspepsia	-	-
Zápcha	-	-
Flatulencia	-	-
Suchosť v ústach	-	-
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	-	-

<i>Frekvencia neznáma:</i> <sup>a</sup> Zvýšené hladiny sérových transamináz (v súvislosti s hypersenzitívnymi kožnými reakciami) Hepatitída	-	-
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> <i>Časté:</i> Dermatitída Ekzém <i>Zriedkavé:</i> DRESS (pozri časť 4.4) <i>Veľmi zriedkavé:</i> Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR): Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza <sup>c</sup> (pozri časť 4.4) <i>Frekvencia neznáma:</i> <sup>a</sup> Hypersenzitívne kožné reakcie (vyrážka, pruritus, urtikária, angioedém) Alopécia	2,3 % 1,8 % - -	2,0 % 1,4 % - -
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> <i>Frekvencia neznáma:</i> <sup>a</sup> Muskuloskeletálna bolesť (svalový kŕč, myalgia, bolesť kostí, artralgia a bolesti v končatinách)	-	-
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> <i>Frekvencia neznáma:</i> <sup>a</sup> Periférny edém Pyrexia (v súvislosti s hypersenzitívnymi kožnými reakciami) Nevoľnosť	- - -	- - -
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> <i>Frekvencia neznáma:</i> <sup>a</sup> Zlyhanie kostnej drene Eozinofília (v súvislosti s hypersenzitívnymi kožnými reakciami) Lymfadenopatia (v súvislosti s hypersenzitívnymi kožnými reakciami)	- - -	- - -
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> <i>Časté:</i> Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi <sup>b</sup>	1,4 %	0,6 %

<sup>a</sup> Postmarketingové skúsenosti

<sup>b</sup> Muskuloskeletálne frakcie > 3-násobok hornej hranice normálu. Vo väčšine prípadov sa tieto hodnoty normalizovali spontánne bez úpravy liečby.

<sup>c</sup> V ázijských krajinách hlásené ako zriedkavé

<sup>d</sup> V združených placebom kontrolovaných štúdiách u postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, pacienti liečení stroncium ranelátom (N=3803) v porovnaní s placebom (N=3769)