

Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia

Ważne nowe informacje dotyczące stosowania produktu Protelos i Osseor (ranelinian strontu) ze względu na nowe dane dotyczące ryzyka zawału mięśnia sercowego

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

List ten został przygotowany w celu poinformowania o ograniczeniu wskazań, nowych przeciwwskazaniach oraz ostrzeżeniach dotyczących produktu Protelos i Osseor (ranelinian strontu). Informacja ta ma na celu zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych dotyczących serca, ujawnionych w ostatniej rutynowej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych od pacjentów przyjmujących Protelos/Osseor. W ciągu następnego miesiąca zostanie przeprowadzona przez Europejską Agencję Leków (EMA) pełna ocena korzyści i ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach dotycząca produktu Protelos/Osseor i zostaną ogłoszone dalsze wnioski wynikające z tej oceny.

Streszczenie

- Dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do serca dla produktu Protelos/Osseor w leczeniu osteoporozy wykazują zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego bez obserwacji zwiększonego ryzyka zgonu.
- Wskazania do stosowania produktu Protelos/Osseor zostały ograniczone do leczenia ciężkiej osteoporozy
 - u kobiet po menopauzie z dużym ryzykiem złamań
 - u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.
- Leczenie powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu osteoporozy, a decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla danego pacjenta.
- Produktu Protelos/Osseor nie powinno się stosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, lub z tymi stanami w wywiadzie, ani u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem.
- Ponadto doradza się, aby lekarze przepisujący lek:
 - oceniali u pacjenta ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej przed rozpoczęciem leczenia a następnie później w regularnych odstępach czasu,
 - dokładnie rozważyli rozpoczęcie leczenia ranelinianem strontu u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem, hiperlipidemią, cukrzycą, palących tytoń),
 - przerywali leczenie produktem Protelos/Osseor, jeśli u pacjenta wystąpi choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych, choroba naczyń mózgowych lub jeśli nie można kontrolować nadciśnienia.

Ten list jest wysłany w porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Inne informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ostatni przegląd wszystkich dostępnych danych, dotyczących bezpieczeństwa ranelinianu strontu, podniósł kwestię bezpieczeństwa dotyczącego układu sercowo-naczyniowego, poza znanym już ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Analiza danych z randomizowanych kontrolowanych badań wykazała zwiększone ryzyko poważnych zaburzeń serca, w tym zawału mięśnia sercowego bez obserwacji zwiększonego ryzyka zgonu. Wniosek ten oparty jest głównie na zbiorczych danych z badań kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą (3803 pacjentek leczonych ranelinianem strontu, co odpowiada 11270 pacjentolat leczenia oraz 3769 pacjentek otrzymujących placebo, co odpowiada 11250 pacjentolat leczenia). W tym zbiorze danych istotnie zwiększone ryzyko zawału serca obserwowano u pacjentek leczonych ranelinianem strontu w porównaniu do osób otrzymujących placebo (1,7% wobec 1,1%), przy czym ryzyko względne wynosiło 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]). Ponadto, istniała nierównowaga odnośnie poważniejszych zdarzeń sercowych, w tym zawału mięśnia sercowego, związana z ranelinianem strontu w badaniu u mężczyzn z osteoporozą oraz w badaniu dotyczącym zapalenia kości i stawów. Dodatkowo, istnieje możliwe uzasadnienie zwiększonego ryzyka poważnych zaburzeń serca, w tym zawału mięśnia sercowego, biorąc pod uwagę możliwość zakrzepowego działania ranelinianu strontu.

W celu zminimalizowania ryzyka zawału mięśnia sercowego, informacja o leku została uzupełniona o powyższe dane, w tym o ograniczenie wskazań oraz wprowadzenie dodatkowych przeciwwskazań, ostrzeżeń i zalecenia dla lekarzy przepisujących lek, aby oprzeć decyzję o przepisywaniu ranelinianu strontu na ocenie całkowitego ryzyka dla danego pacjenta.

Zgłoszenie działania niepożądanego

Chcielibyśmy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszystkich działań niepożądanych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (03-736 Warszawa, ul. Żąbkowska 41, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309) lub Działu Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii Servier Polska Sp. z o.o. (01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel.: (22) 594 90 00, numer hot-line: 0 602 416 499).

Do zgłaszania działań niepożądanych prosimy wykorzystać formularz dostępny pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego>.

W przypadku dalszych pytań lub wątpliwości prosimy o kontakt z Działem Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii Servier Polska Sp. z .o.o.

Z wyrazami szacunku,

Mathieu Fitoussi
Mathieu Fitoussi
Dyrektor Generalny



Aneks: istotne punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego, które zostały poprawione (zaznaczone, podkreślone zmiany)

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z dużym ryzykiem złamań w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i biodra (patrz punkt 5.1).

Leczenie ciężkiej osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1).

Decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[...]

Leczenie powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu osteoporozy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktualna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, ang. *Venous thromboembolism events*), w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna.

Tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej.

Aktualna lub przebyta choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[...]

Zdarzenia dotyczące niedokrwienia serca

W zbiorczych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, istotnie zwiększoną częstość zawału serca obserwowano u pacjentek leczonych produktem Protelos w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu, należy oceniać pacjentów w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem, hiperlipidemią, cukrzycą, palący tytoń), powinni być leczeni ranelinianem strontu tylko po dokładnym rozważeniu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Leczenie należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych, choroba naczyń mózgowych lub jeśli nie można kontrolować nadciśnienia (patrz punkt 4.3).

4.8 Działania niepożądane

[...]

W zbiorczych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, istotnie zwiększoną częstość zawału serca obserwowano u pacjentek leczonych produktem Protelos w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (1,7% wobec 1,1%), przy czym ryzyko względne wynosiło 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

W badaniach klinicznych i (lub) badaniach po wprowadzeniu do obrotu ranelinianu strontu zaraportowano następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane definiowane jako zdarzenia niepożądane mające przynajmniej możliwy związek z ranelinianem strontu obserwowane w badaniach III fazy są wymienione poniżej z zastosowaniem następującej konwencji (częstości *versus* placebo): bardzo często (>1/10); często (>1/100,<1/10); niezbyt często (>1/1 000,<1/100); rzadko (>1/10 000,<1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych (SOC - System Organ Class) Kategorie częstości Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane	
	Leczenie	
	Strontu ranelinian (n=3352)	Placebo (n=3317)
Zaburzenia psychiczne Częstość nieznana: ^a Dezorientacja Bezsenność	- -	- -
Zaburzenia układu nerwowego Często: Bóle głowy Zaburzenia świadomości Utrata pamięci Niezbyt często: Napady drgawkowe Częstość nieznana: ^a Parestezje Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	3,3% 2,6% 2,5% 0,4% - - -	2,7% 2,1% 2,0% 0,1% - - -
<u>Zaburzenia serca</u> Często ^d : <u>Zawał mięśnia sercowego</u>	1,7%	1,1%
Zaburzenia naczyniowe Często: Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)	2,7%	1,9%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Częstość nieznana: ^a Nadreaktywność oskrzeli	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit Często: Nudności Biegunka Luźne stolce Częstość nieznana: ^a Wymioty Bóle brzucha Podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej i (lub) owrzodzenie jamy ustnej) Refluks żołądkowo-przełykowy Niestrawność Zaparcia Wzdęcia z oddawaniem gazów Suchość błony śluzowej jamy ustnej	7,1% 7,0% 1,0% - - - - - - - - -	4,6% 5,0% 0,2% - - - - - - - -

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Częstość nieznana:</i> ^a zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości) Zapalenie wątroby	- -	- -
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Często:</i> Zapalenie skóry Egzema <i>Rzadko:</i> DRESS (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo rzadko:</i> Ciężkie skórne reakcje niepożądane: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ^c (patrz punkt 4.4) <i>Częstość nieznana:</i> ^a Skórne reakcje nadwrażliwości (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy) Łysienie	2,3% 1,8% - -	2,0% 1,4% - -
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Częstość nieznana:</i> ^a Ból mięśniowo-szkieletowy (skurcz mięśni, bóle mięśni i kości, bóle stawów i kończyn)	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Częstość nieznana:</i> ^a Obrzęk obwodowy Gorączka (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości) Złe samopoczucie	- - -	- - -
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Częstość nieznana:</i> ^a Niewydolność szpiku kostnego Eozynofilia (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości) Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości)	- - -	- - -
Badania diagnostyczne <i>Często:</i> Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi. ^b	1,4%	0,6%

^a Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu.

^b Frakcja mięśniowo-szkieletowa 3-krotnie powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych. W większości przypadków wartości te samoistnie wracały do normy bez zmian w leczeniu.

^c W krajach azjatyckich zgłaszane jako rzadko.

^d [W zbiorczych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, pacjentki leczone ranelinianem strontu \(N=3803\) w porównaniu z placebo \(N=3769\).](#)