

13. května 2013

## Sdělení zdravotnickým pracovníkům

### **Důležitá nová omezení pro použití přípravku Protelos/Osseor (stroncium-ranelát) na základě nových údajů ukazujících na zvýšené riziko infarktu myokardu**

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Účelem tohoto dopisu je informovat Vás o omezení indikací, o nových kontraindikacích a upozorněních pro přípravek Protelos/Osseor (stroncium-ranelát).

Tato opatření mají za cíl snížení rizika srdečních nežádoucích příhod, které se objevily v nedávné pravidelné analýze bezpečnostních údajů u pacientů, kteří užívali Protelos/Osseor.

Úplné přehodnocení přínosů a rizik přípravku Protelos/Osseor ve schválených indikacích bude provedeno Evropskou lékovou agenturou během příštích měsíců a jakékoliv další závěry vyplývající z tohoto přehodnocení budou v případě potřeby oznámeny.

#### **Souhrn:**

- **Dostupné údaje z randomizovaných klinických studií týkající se srdeční bezpečnosti přípravku Protelos/Osseor při léčbě osteoporózy ukazují na zvýšené riziko infarktu myokardu bez zaznamenaného rizika mortality.**
- **Použití přípravku Protelos/Osseor je nyní omezeno na léčbu závažné osteoporózy**
  - u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem fraktury
  - u mužů se zvýšeným rizikem fraktury.
- **Léčba musí být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou osteoporózy a rozhodnutí o předepsání stroncium-ranelátu by mělo být založeno na posouzení celkového rizika jednotlivého pacienta.**
- **Přípravek Protelos/Osseor nesmí být používán u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním onemocněním a/nebo cerebrovaskulární onemocněním nebo s těmito stavy v anamnéze, a u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí.**
- **Kromě toho:**
  - Předepisujícím lékařům se doporučuje zhodnotit riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění u daného pacienta před zahájením léčby, a dále toto riziko hodnotit v pravidelných intervalech.
  - Pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) musí být stroncium-ranelátem léčeni pouze po pečlivém zvážení;
  - Léčba přípravkem Protelos/Osseor musí být ukončena v případě, že u pacienta dojde k rozvoji ischemické choroby srdeční, periferního arteriálního onemocnění, cerebrovaskulárního onemocnění nebo je-li hypertenze nekontrolovaná.

Tento dopis je zasílán po dohodě s Evropskou lékovou agenturou a Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

### **Podrobnější informace o bezpečnostních rizicích:**

Nedávno provedené přehodnocení všech dostupných bezpečnostních údajů týkajících se používání stroncium-ranelátu vyvolalo obavy z jeho kardiovaskulární bezpečnosti nad rámec již známého rizika žilního tromboembolismu. Analýza údajů z randomizovaných, kontrolovaných studií odhalila zvýšené riziko závažných srdečních onemocnění včetně infarktu myokardu (IM) bez zaznamenaného rizika mortality. Tento závěr je založen zejména na údajích nashromážděných z placebem kontrolovaných studií u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou (3803 pacientek léčených stroncium-ranelátem, což odpovídá 11270 paciento-rokům léčby, a 3769 pacientek léčených placebem, což odpovídá 11250 paciento-rokům léčby). V tomto souboru údajů bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientek léčených stroncium-ranelátem ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (1,7 % versus 1,1 %), s relativním rizikem 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]). Dále byla zjištěna nerovnováha ve výskytu závažnějších kardiálních příhod včetně infarktu myokardu spojená s používáním stroncium-ranelátu mezi studií u mužů s osteoporózou a studií u mužů s osteoartrózou. Navíc je zde možný mechanismus vedoucí ke zvýšení rizika závažných srdečních příhod, včetně infarktu myokardu, související s trombotickým potenciálem stroncia ranelátu.

Za účelem minimalizace rizika IM byla upravena informace doprovázející přípravek tak, jak je uvedeno v předchozím textu, včetně omezení indikací, zavedení kontraindikací a upozornění a doporučení předepisujícím lékařům, aby rozhodnutí o předepsání stroncium-ranelátu činili až po zhodnocení celkového rizika u individuálního pacienta.

### **Výzva k hlášení nežádoucích účinků**

Dovolujeme si upozornit na povinnost hlásit jakékoliv závažné a/nebo neočekávané podezřelé nežádoucí účinky (informace o hlášení naleznete na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).

### **Kontaktní informace**

V případě dalších dotazů týkajících se této informace prosím kontaktujte oddělení Regulatory Affairs společnosti Servier s.r.o., PharmDr. Annu Černou na telefonním čísle 222 118 111, případně na adrese Servier s.r.o., Praha City Center, Klimentská 46, 110 02 Praha 1.

S úctou,



PharmDr. Pierre Boyer  
Generální ředitel Servier s.r.o.

**Příloha: příslušné body Produktové informace, které byly revidovány (změny jsou zvládněny v textu)**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba závažné osteoporózy u žen po menopauze s vysokým rizikem zlomeniny ke snížení rizika vertebrálních a kyčelních fraktur (viz bod 5.1).

Léčba závažné osteoporózy u dospělých mužů se zvýšeným rizikem fraktury (viz bod 5.1).

Rozhodnutí o předepsání stroncium-ranelátu by musí být založeno na posouzení celkového rizika jednotlivého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

[...]

Léčba musí být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou osteoporózy.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersensitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bode 6.1.

Současné nebo předchozí venózní tromboembolické příhody (VTE), zahrnující hlubokou venózní trombózu a plicní embolii.

Dočasná nebo trvalá imobilizace následkem např. Pooperační rekonvalescence nebo dlouhodobého klidu na lůžku.

Prokázaná, současná ischemická choroba srdeční nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

Nekontrolovaná hypertenze.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

[...]

Srdeční ischemické příhody

Z nashromážděných randomizovaných placebem kontrolovaných studiích u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou, bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientek léčených přípravkem Protelos ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby a v pravidelných intervalech by měli být pacienti zhodnoceni s přihlédnutím k možnému kardiovaskulárnímu riziku.

Pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) musí být stroncium-ranelátem léčeni pouze po pečlivém zvážení (viz body 4.3 a 4.8).

Léčba musí být ukončena v případě, že u pacienta dojde k rozvoji ischemické choroby srdeční, periferního arteriálního onemocnění, cerebrovaskulárního onemocnění nebo je-li hypertenze nekontrolovaná (viz bod 4.3).

## 4.8 Nežádoucí účinky

[...]

Z nashromážděných randomizovaných placebem kontrolovaných studiích u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientek léčených přípravkem Protelos ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (1,7 % versus 1,1 %), s relativním rizikem 1,6 (95% CI = (1,07; 2,38)).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány během klinických studií s přípravkem stroncium-ranelát a/nebo po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky definované jako nežádoucí příhody, které bylo možné přisoudit léčbě stroncium-ranelátem ve studiích III. fáze, jsou uvedeny níže pomocí následujícího dělení (četnost *versus* placebo): velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1000, <1/100); vzácné (>1/10000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů (System Organ Class - SOC)	Procento pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky	
	Léčba	
	Stroncium-ranelát (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Frekvence</i>		
Nežádoucí účinek		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Stav zmatenosti	-	-
Nespavost	-	-
<b>Poruchy nervového systému</b>		
<i>Časté:</i>		
Bolest hlavy	3,3%	2,7%
Poruchy vědomí	2,6%	2,1%
Ztráta paměti	2,5%	2,0%
<i>Méně časté:</i>		
Záchvaty	0,4%	0,1%
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Parestezie	-	-
Závrať	-	-
Vertigo	-	-
<b><u>Srdeční poruchy</u></b>		
<i>Časté:<sup>d</sup></i>		
<b><u>Infarkt myokardu</u></b>	<b><u>1,7%</u></b>	<b><u>1,1%</u></b>
<b>Cévní poruchy</b>		
<i>Časté:</i>		
Venózní tromboembolismus (VTE)	2,7%	1,9%
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Bronchiální hyperreaktivita	-	-
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		

<i>Časté:</i>		
Nauzea	7,1%	4,6%
Průjem	7,0%	5,0%
Řídká stolice	1,0%	0,2%
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Zvracení	-	-
Abdominální bolest	-	-
Iritace orální sliznice (stomatitida a/nebo ulcerace v ústech)	-	-
Gastroesofageální reflux	-	-
Dyspepsie	-	-
Zácpa	-	-
Plynatost	-	-
Sucho v ústech	-	-
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Zvýšené koncentrace sérových transamináz (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)	-	-
Hepatitida	-	-
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		
<i>Časté:</i>		
Dermatitida	2,3%	2,0%
Ekzém	1,8%	1,4%
<i>Vzácné:</i>		
DRESS (viz bod 4.4)	-	-
<i>Velmi vzácné:</i>		
Závažné kožní nežádoucí účinky: Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza <sup>c</sup> (viz bod 4.4)	-	-
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Kožní hypersenzitivní reakce (vyrážka, svědění, kopřivka, angioedém)	-	-
Alopecie	-	-
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Muskuloskeletální bolest (svalové křeče, myalgie, bolest kostí, artralgie a bolest končetin)	-	-
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Periferní otok	-	-
Pyrexie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)	-	-
Nevolnost	-	-
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
<i>Frekvence neznámá:<sup>a</sup></i>		
Selhání kostní dřeně	-	-
Eosinofilie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)	-	-
Lymfadenopatie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)	-	-

<b>Vyšetření</b>		
<b>Časté:</b>		
Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) <sup>b</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a</sup> Zkušenosť po uvedení přípravku na trh

<sup>b</sup> Musculoskeletální frakce > 3násobek horní hranice normálního rozmezí. Ve většině případů se tyto hodnoty spontánně vrátily k normálu bez změny léčby

<sup>c</sup> V asijských zemích hlášeny jako vzácné

<sup>d</sup> V nashromážděných placebem kontrolovaných studiích u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou, pacientky léčeny stroncium-ranelátem (N=3803) ve srovnání s placebem (N=3769)