



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 Marzo 2012  
EMA/183047/2012  
EMA/H/C/000560/A20/34  
EMA/H/C/000561/A20/30

## **Documento di domande e risposte sulla revisione dei medicinali Protelos ed Osseor (ranelato di stronzio)**

Esito di un procedimento ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (EC) No 726/2004

Il 15 Marzo 2012 L'Agenzia europea dei medicinali (EMA), ha completato una revisione dei benefici e dei rischi di Protelos e Osseor, a seguito di preoccupazioni sui rischi di tromboembolismo venoso (TEV cioè di formazione di coaguli di sangue nelle vene) e gravi reazioni allergiche cutanee.

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) ha concluso che i benefici di Protelos e Osseor continuano a superare i rischi, ma che questi medicinali dovrebbero essere controindicati in pazienti con TEV o con una storia di tromboembolismo venoso, così come nei pazienti che sono temporaneamente o definitivamente immobilizzati. Inoltre, il Comitato ha raccomandato un aggiornamento delle avvertenze sulle reazioni cutanee gravi osservate con questi farmaci.

### ***Cosa sono Protelos e Osseor?***

Protelos e Osseor sono medicinali contenenti il principio attivo ranelato di stronzio. Sono usati per curare l'osteoporosi (una malattia che rende le ossa fragili) in donne con menopausa, per ridurre il rischio di fratture alla colonna vertebrale e all'anca. Sono disponibili in bustine da due grammi contenenti granulato per sospensione orale. Il principio attivo di Protelos e Osseor, il ranelato di stronzio, agisce sulla struttura ossea. Una volta raggiunto l'intestino, il ranelato di stronzio rilascia lo stronzio, che viene assorbito nell'osso. Esattamente come agisce lo stronzio nell'osteoporosi non è pienamente compreso ma è noto che stimola la formazione ossea e riduce la frattura delle ossa.

Protelos e Osseor sono stati autorizzati nell'Unione europea il 21 settembre 2004 e sono commercializzati in tutti gli Stati membri dell'UE e anche in Islanda.

Gli attuali *public assessment reports* di questi medicinali si possono trovare sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

### ***Perché questi medicinali sono stati revisionati?***

I rischi di TEV e di gravi reazioni cutanee allergiche con Protelos e Osseor erano già noti e sono stati tenuti sotto stretto monitoraggio da parte del CHMP. Il rischio di TEV è stato identificato dagli studi clinici al momento della prima autorizzazione, ed nelle informazioni del prodotto è stata inclusa una avvertenza in cui è specificato che questi farmaci devono essere usati con cautela nei pazienti ad aumentato rischio di TEV, inclusi quei pazienti con una storia di tromboembolismo venoso.

Inoltre, i casi di gravi reazioni cutanee allergiche, quali reazioni potenzialmente fatali denominate DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - rash cutaneo con sintomi sistemici di eosinofilia), SJS (sindrome di Stevens-Johnson) e TEN (toxic epidermal necrolysis - necrosi epidermica tossica), sono stati riportati dopo la commercializzazione. Le informazioni su tali rischi erano state incluse nelle informazioni del prodotto come avvertenze o indicate come effetti indesiderati noti. In particolare, per DRESS, l'avvertenza consiglia ai pazienti di interrompere il trattamento immediatamente qualora si verificano reazioni allergiche tra cui rash cutaneo e di consultare un medico.

Più recentemente, uno studio pubblicato in Francia ha individuato 199 gravi effetti indesiderati di questi farmaci, di cui circa la metà erano eventi tromboembolici venosi, e circa un quarto connessi a reazioni cutanee. Alla luce di questi nuovi dati, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di esprimere il proprio parere sulle misure necessarie per garantire un uso sicuro ed efficace di Protelos e Osseor, e se le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali devono essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'Unione europea.

### **Quali dati ha riesaminato il CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato le rilevanti informazioni fornite dall'azienda sull'efficacia di Protelos e Osseor e sul rischio di TEV e reazioni cutanee allergiche come, DRESS, SJS e TEN, compresi i dati provenienti da studi clinici e non clinici, studi basati sulla popolazione e sorveglianza post -marketing.

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Il CHMP ha concluso che i dati provenienti da studi clinici dimostrano chiaramente che Protelos e Osseor sono efficaci nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca nelle donne in postmenopausa con osteoporosi. Per quanto riguarda il rischio di TEV, i risultati

dagli studi basati sulla popolazione e dalla sorveglianza post-marketing mostrano che questo rischio è maggiore nei pazienti con una storia di tromboembolismo venoso, così come nei pazienti che sono temporaneamente o permanentemente immobilizzati. Pertanto, il CHMP ha concluso che l'attuale avvertenza nelle informazioni del prodotto deve essere rafforzata al fine di evidenziare chiaramente che Protelos e Osseor non devono essere usati in questi pazienti.

Poiché il numero di casi di TEV nei pazienti anziani (oltre 80 anni di età) si è dimostrato superiore con Protelos / Osseor in confronto al placebo, il CHMP ha anche raccomandato che una avvertenza dovrebbe essere inclusa, con una raccomandazione per i medici di rivalutare la necessità di continuare il trattamento in pazienti di oltre 80 anni di età e a rischio di TEV.

Per quanto riguarda il rischio di gravi reazioni allergiche cutanee, il CHMP ha concluso che questi gravi effetti indesiderati dovrebbero continuare ad essere tenuti sotto stretta sorveglianza, e che la sezione avvertenze deve essere aggiornata per includere segni e sintomi di DRESS, SJS e TEN, così come il loro tempo di insorgenza.

Dato che i migliori risultati nella gestione di queste reazioni avverse provengono dalla diagnosi precoce e dalla sospensione del trattamento, ai pazienti deve essere comunicato di sospendere immediatamente il trattamento se si sviluppano reazioni allergiche, e a quelli che hanno interrotto il trattamento, esso non deve essere ripreso in nessun momento.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica condotta in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di Protelos/Osseor continuano a superare i rischi, ma che devono essere apportate delle modifiche alle informazioni del prodotto per garantire l'uso sicuro di tali medicinali. Le modifiche complessive apportate alle informazioni per i medici ed i pazienti possono essere trovate in questo documento.

### **Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori?**

- I medici non devono prescrivere Protelos e Osseor ai pazienti con TEV in corso o con una storia di tromboembolismo venoso, o ai pazienti che sono temporaneamente o permanentemente immobilizzati.
- I medici prescrittori al momento della prescrizione devono informare i pazienti, di probabili reazioni cutanee gravi quali DRESS, SJS o TEN e dei segni e sintomi correlati.
- I medici devono interrompere immediatamente Protelos e Osseor nei pazienti che sviluppano DRESS, SJS o TEN, e il trattamento non deve essere ripreso in nessun momento.
- Quando si trattano pazienti sopra gli 80 anni di età e a rischio di TEV, i medici devono rivalutare la necessità di continuare il trattamento con Protelos o Osseor.

## **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?**

- I pazienti con TEV in corso o con una storia di tromboembolismo venoso, e coloro che sono temporaneamente o permanentemente immobilizzati sono invitati a discutere del trattamento con il proprio medico al prossimo appuntamento in programma.
- I pazienti devono interrompere il trattamento immediatamente e permanentemente se manifestano sintomi di gravi reazioni cutanee allergiche. Questi includono estesi rash cutanei, vesciche, piaghe e sintomi simil-influenzali.
- I pazienti che hanno eventuali domande devono rivolgersi al loro medico o al farmacista.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà rilasciato a tempo debito.