

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI
MEDICINALI (EMA) E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Maggio 2013

**Nuove importanti restrizioni all'uso di Protelos/Osseor (ranelato di stronzio) a seguito di
nuovi dati che mostrano un aumentato rischio di infarto del miocardio**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera la informa in merito alla restrizione delle indicazioni terapeutiche, alle nuove controindicazioni e avvertenze del ranelato di stronzio (Protelos/Osseor).

Tali misure hanno lo scopo di ridurre il rischio di eventi avversi cardiaci che sono stati messi in evidenza in una recente analisi di routine dei dati di sicurezza provenienti da pazienti che assumevano Protelos/Osseor.

Una valutazione globale dei benefici e dei rischi di Protelos/Osseor nelle indicazioni approvate sarà condotta nei prossimi mesi dall'Agenzia Europea dei Medicinali, e qualunque ulteriore conclusione che deriverà da tale valutazione sarà opportunamente comunicata.

In sintesi

- **I dati disponibili provenienti da studi clinici randomizzati sulla sicurezza cardiaca di Protelos/Osseor nel trattamento dell'osteoporosi hanno mostrato un aumento del rischio di infarto del miocardio senza aumento del rischio di mortalità.**

- **L'uso di Protelos/Osseor è ora limitato al trattamento dell'osteoporosi severa**
 - **nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture**
 - **negli uomini con aumentato rischio di fratture.**

- **Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico esperto nel trattamento dell'osteoporosi e la decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente .**

- **Protelos/Osseor non deve essere utilizzato in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, o con anamnesi di tali condizioni, né in pazienti con ipertensione non controllata**

- **Inoltre**

- **Il medico è invitato a valutare il rischio che il paziente sviluppi malattie cardiovascolari prima di iniziare il trattamento e, successivamente, ad intervalli regolari.**
- **I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), devono essere trattati con ranelato di stronzio solo dopo attenta valutazione.**
- **Il trattamento con Protelos/Osseor deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata.**

Questa lettera è inviata in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA).

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Una recente revisione di tutti i dati disponibili sulla sicurezza del ranelato di stronzio ha portato alla valutazione della sicurezza cardiovascolare del farmaco, in aggiunta al rischio già noto di tromboembolismo venoso. Un'analisi dei dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati ha identificato un aumentato rischio di gravi disturbi cardiaci, compreso l'infarto del miocardio (IM) senza aumento del rischio di mortalità. Tale conclusione si basa prevalentemente sui dati provenienti da una analisi combinata di studi controllati con placebo in pazienti affette da osteoporosi postmenopausale (3803 pazienti trattate con ranelato di stronzio, che corrispondono a 11270 pazienti per anno di trattamento e 3769 pazienti trattati con placebo, che corrispondono a 11250 pazienti per anno di trattamento). In questo set di dati è stato osservato un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio nei pazienti trattati con ranelato di stronzio rispetto ai pazienti a cui è stato somministrato il placebo (1,7% rispetto a 1,1%), con un rischio relativo di 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]). E' stato inoltre osservato uno squilibrio di eventi cardiaci più gravi, compreso l'infarto del miocardio, associato a ranelato di stronzio sia in uno studio su uomini affetti da osteoporosi sia in uno studio sull'osteoartrite. Inoltre, esiste un possibile razionale meccanicistico per l'aumento del rischio di disturbi cardiaci gravi, compreso l'infarto del miocardio, legato al potenziale trombotico del ranelato di stronzio.

Per ridurre al minimo il rischio di infarto del miocardio, le informazioni sul prodotto sono state ampliate come sopra dettagliato, includendo le restrizioni alle indicazioni, le controindicazioni e le avvertenze e una raccomandazione ai medici di prescrivere il ranelato di stronzio sulla base di una valutazione globale dei rischi del singolo paziente.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata a Protelos/Osseor.

I medici e gli altri operatori sanitari possono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza che provvederà ad inserirle nella banca dati della Rete di farmacovigilanza nazionale.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Nota: Questa Nota Informativa Importante è distribuita dalle Aziende: Servier Italia S.p.A. (Protelos) e I.F.B. Stroder S.r.l. (Osseor).

Allegato: sezioni relative delle informazioni sul prodotto che sono state riviste (cambiamenti evidenziati dal testo sottolineato)

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dell'osteoporosi severa negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

La decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico esperto nel trattamento dell'osteoporosi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Immobilizzazione temporanea o permanente dovuta ad esempio ad un intervento chirurgico o ad una prolungata permanenza a letto.

Cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, accertata, in atto o pregressa.

Iperensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[...]

Eventi cardiaci ischemici

In una analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotici, è stato osservato un aumento significativo di infarto del miocardio nei pazienti trattati con Protelos/Osseor rispetto a quelli trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere valutati rispetto al rischio cardiovascolare prima di iniziare il trattamento e, successivamente, ad intervalli regolari.

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con ranelato di stronzio solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata (vedere paragrafo 4.3).

4.8 Effetti indesiderati

[...]

In un'analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotici, è stato osservato un aumento significativo di infarto del miocardio nei pazienti trattati con Protelos/Osseor rispetto ai pazienti a cui è stato somministrato il placebo (1,7% rispetto a 1,1 %), con un rischio relativo di 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e/o durante l'utilizzo post-marketing del ranelato di stronzio. Le reazioni avverse, definite come effetti indesiderati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con il ranelato di stronzio, durante gli studi di fase III, sono elencate qui di seguito, usando la seguente convenzione (frequenza versus placebo): molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC)	Percentuale di pazienti che hanno riportato la reazione avversa al farmaco	
	Trattamento	
	Ranelato di stronzio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Categoria di frequenza Reazione avversa		
Disturbi psichiatrici <i>Frequenza non nota^a:</i> stato confusionale insonnia	- -	- -
Patologie del sistema nervoso <i>Comune:</i> cefalea disturbi della coscienza perdita della memoria <i>Non comune:</i> crisi convulsive <i>Frequenza non nota^a:</i> parestesia capogiri vertigini	3,3% 2,6% 2,5% 0,4% - - -	2,7% 2,1% 2,0% 0,1% - - -
Patologie cardiache <i>Comune^d:</i> <u>Infarto del miocardio</u>	<u>1,7%</u>	<u>1,1%</u>
Patologie vascolari <i>Comune:</i> Tromboembolismo venoso (TEV)	2,7%	1,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		

<i>Frequenza non nota^a:</i> iperreattività bronchiale	-	-
Patologie gastrointestinali		
<i>Comune:</i>		
nausea	7,1%	4,6%
diarrea	7,0%	5,0%
feci molli	1,0%	0,2%
<i>Frequenza non nota^a:</i>		
vomito	-	-
dolore addominale	-	-
irritazione della mucosa orale (stomatiti e/o ulcerazioni della bocca)	-	-
reflusso gastroesofageo	-	-
dispepsia	-	-
costipazione	-	-
flatulenza	-	-
secchezza della bocca	-	-
Patologie epatobiliari		
<i>Frequenza non nota^a:</i>		
aumento delle transaminasi sieriche (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)	-	-
epatite	-	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
<i>Comune:</i>		
dermatite	2,3%	2,0%
eczema	1,8%	1,4%
<i>Raro:</i>		
DRESS (vedere paragrafo 4.4)	-	-
<i>Molto raro:</i>		
Gravi reazioni cutanee avverse (SCARs): sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica* (vedere paragrafo 4.4).	-	-
<i>Frequenza non nota^a:</i>		
reazioni cutanee di ipersensibilità (rash, prurito, orticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
<i>Frequenza non nota^a:</i>		
dolore muscoloscheletrico (spasmo muscolare, mialgia, dolore alle ossa, artralgia e dolore alle estremità)	-	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
<i>Frequenza non nota^a:</i>		
edema periferico	-	-
piressia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)	-	-
malessere	-	-
Patologie del sistema emolinfopoietico		
<i>Frequenza non nota^a:</i>		

Insufficienza del midollo osseo	-	-
Eosinofilia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)	-	-
Linfoadenopatia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)	-	-
Esami diagnostici		
<i>Comune:</i>		
aumento della creatin fosfokinasi ematica (CPK) ^b	1,4%	0,6%

^a = esperienza post-marketing

^b = frazione muscolo-scheletrica > 3 volte del limite superiore del range normale. Nella maggior parte dei casi, questi valori si sono normalizzati spontaneamente senza alcun cambiamento della terapia.

* riportato come raro nei paesi asiatici

^d = in un'analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotiche in post-menopausa, pazienti trattati con ranelato di stronzio (N= 3803) confrontati con pazienti trattati con placebo (N=3769).