



## Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima u primeni leka Bivalos<sup>®</sup> (stroncijum-ranelat) u skladu sa novim podacima o povećanom riziku od pojave infarkta miokarda

Poštovani,

Predstavništvo Les Laboratoires Servier, kao nosilac dozvole za lek **Bivalos<sup>®</sup> (stroncijum-ranelat), 2 g, granule za oralnu suspenziju**, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) ovim putem želi da Vas obavesti o ograničenju indikacije, novim kontraindikacijama i merama opreza vezanim za primenu leka Bivalos.

**Cilj ovih mera jeste smanjenje rizika od pojave kardioloških neželjenih dejstava** koja su primećena u skorašnjoj rutinskoj analizi bezbednosnih podataka prikupljenih kod pacijenata koji su uzimali lek Bivalos.

Evropska agencija za lekove (EMA) će u narednim mesecima sprovesti sveobuhvatnu procenu koristi i rizika primene leka Bivalos u odobrenim indikacijama i svi zaključci koji proisteknu iz ove evaluacije će Vam biti na odgovarajući način preneti.

### Sažetak

- Podaci o kardiološkoj bezbednosti leka Bivalos u lečenju osteoporoze, koji su na raspolaganju iz randomizovanih kliničkih studija, ukazuju na **povećan rizik od pojave infarkta miokarda** bez primećenog rizika od smrtnosti.
- Primena leka Bivalos od sada je ograničena na lečenje **teške** osteoporoze
  - kod žena u postmenopauzi sa **visokim** rizikom od fraktura
  - kod muškaraca sa povećanim rizikom od fraktura.
- Terapiju lekom Bivalos treba da započne samo lekar sa iskustvom u lečenju osteoporoze, a odluka o propisivanju stroncijum-ranelata mora da bude doneta na osnovu procene sveukupnog rizika za svakog pacijenta ponaosob.
- Lek Bivalos se **ne sme** primenjivati kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću ili anamnezom ovih bolesti, kao ni kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom.
- Nadalje:
  - Lekarima koji propisuju ovaj lek se savetuje da procene rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti kod svakog pacijenta pre početka lečenja i u redovnim intervalima tokom lečenja.
  - Pacijenti sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) se smeju lečiti stroncijum-ranelatom samo nakon pažljive procene.

- Terapija lekom Bivalos se mora obustaviti ako pacijent razvije ishemijsku bolest srca, bolest perifernih arterija, cerebrovaskularnu bolest ili ako ima nekontrolisanu hipertenziju.

## Dodatne informacije o bezbednosti leka:

Skorašnja evaluacija svih raspoloživih podataka o bezbednosti primene stroncijum-ranelata dovela je do pojave sumnje u pogledu kardiovaskularne bezbednosti, uz od ranije poznati rizik od pojave venske tromboembolije. Analiza podataka iz randomizovanih kliničkih studija identifikovala je povećan rizik od pojave ozbiljnih kardioloških poremećaja, uključujući infarkt miokarda, bez primećenog rizika od smrtnosti. Ovaj zaključak je prevashodno zasnovan na podacima iz placebo kontrolisanih studija sprovedenih na ženama sa postmenopauzalnom osteoporozom (3803 pacijentkinje lečene stroncijum-ranelatom, što odgovara 11270 pacijent-godina terapije i 3769 pacijentkinja koje su primale placebo, što odgovara 11250 pacijent-godina terapije). Među ovim podacima, primećeno je značajno povećanje rizika od pojave infarkta miokarda kod pacijentkinja lečenih stroncijum-ranelatom u poređenju sa onima koje su primale placebo (1,7% prema 1,1%), sa relativnim rizikom od 1,6 (95% CI [1,07-2,38]).

Takođe, postojala je neujednačenost u broju ozbiljnih kardioloških događaja, uključujući infarkt miokarda, primećenih pri primeni stroncijum-ranelata u druge dve studije – jedne sprovedene na muškarcima sa osteoporozom i druge koja je sprovedena na pacijentima sa osteoartritisom. Dodatno, trombotički potencijal stroncijum-ranelata daje moguće objašnjenje za povećan rizik od pojave ozbiljnih kardioloških poremećaja, uključujući infarkt miokarda.

Da bi se smanjio rizik od pojave infarkta miokarda, Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek su izmenjeni u skladu sa gore navedenim, uključujući ograničenje indikacije, uvođenje novih kontraindikacija i mera opreza, kao i preporuke lekarima da odluku o propisivanju stroncijum-ranelata baziraju na proceni ukupnog rizika za svakog pacijenta.

Izmenjeni delovi Sažetka karakteristika leka nalaze se u dodatku ovog pisma.

## Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove:

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, u skladu sa Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima i Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a**, popunjavanjem **obrasca** koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs), odeljak „Farmakovigilanca-Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove“) i slanjem na jedan od sledećih načina:

- poštom: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Vojvode Stepe 458  
11221 Beograd
- telefaksom: 011 39 51 131 ili 011 39 51 130
- elektronskom poštom: [ncf@alims.gov.rs](mailto:ncf@alims.gov.rs) ili [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

Zdravstvenim radnicima se savetuje da posebno obrate pažnju na ispoljavanje **kardioloških neželjenih reakcija** pri primeni leka Bivalos i da svaki slučaj koji primete u praksi prijave ALIMS-u.

Kada prijavljujete neželjenu reakciju, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primenjivanim lekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primene leka pod sumnjom.



# Predstavništvo Les Laboratoires Servier

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Bivalos, možete prijaviti i Predstavništvu Les Laboratoires Servier u Republici Srbiji, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMIS-u.

Odgovorno lice za farmakovigilancu Predstavništva Les Laboratoires Servier:

Mr ph Milica Radivojević  
tel: 011 222 50 92  
063 281 367  
fax: 011 222 50 67  
e-mail: milica.radivojevic@rs.netgrs.com

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije o navedenom ili imate drugih pitanja povezanih sa primenom stroncijum-ranelata, možete se obratiti Predstavništvu Les Laboratoires Servier:

Mr ph Jovana Nikolić  
Bulevar Mihaila Pupina 165v  
11070 Novi Beograd  
tel: 011 222 50 61  
e-mail: jovana.nikolic@rs.netgrs.com

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa lekom Bivalos prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji.

*za* *Nikolić*

Mr ph Milica Radivojević  
odgovorna osoba za farmakovigilancu u R. Srbiji  
Predstavništvo Les Laboratoires Servier



Beograd, 05.11.2013. godine



**Dodatak: relevantni delovi Sažetka karakteristika leka koji su izmenjeni (izmenjeni delovi su podvučeni)**

## 4.1 Terapijske indikacije

Terapija teške osteoporoze kod postmenopauzalnih žena sa visokim rizikom od pojave fraktura u cilju smanjenja rizika od fraktura pršljenova i kuka (videti odeljak 5.1).

Terapija teške osteoporoze kod odraslih muškaraca sa povećanim rizikom od pojave fraktura (videti odeljak 5.1).

Odluka o propisivanju stroncijum-ranelata mora da bude zasnovana na proceni sveukupnog rizika za svakog pacijenta ponaosob (videti odeljke 4.3 i 4.4).

## 4.2. Doziranje i način primene

...

Terapiju treba da započne samo lekar sa iskustvom u lečenju osteoporoze.

...

## 4.3. Kontraindikacije

...

Postojeća ili prethodna ishemijska bolest srca, bolest perifernih arterija i/ili cerebrovaskularna bolest.

Nekontrolisana hipertenzija.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

...

### Srčani ishemijski događaji

U zbirnim, randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama na pacijentkinjama sa postmenopauzalnom osteoporozom, primećeno je značajno povećanje učestalosti infarkta miokarda kod pacijentkinja koje su primale BIVALOS u poređenju sa onima koje su primale placebo (videti odeljak 4.8).

Pre iniciranja terapije i redovno, tokom trajanja terapije bi trebalo procenjivati kardiovaskularni rizik kod pacijenata.

Pacijenti sa značajnim faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) se smeju lečiti stroncijum-ranelatom samo nakon pažljive individualne procene (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Terapija se mora obustaviti ukoliko pacijent razvije ishemijsku bolest srca, bolest perifernih arterija, cerebrovaskularnu bolest ili ako ima nekontrolisanu hipertenziju (videti odeljak 4.3).

## 4.8. Neželjena dejstva

...

U zbirnim, randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama na pacijentkinjama sa postmenopauzalnom osteoporozom, primećeno je značajno povećanje učestalosti infarkta miokarda kod pacijentkinja koje su primale BIVALOS u poređenju sa onima koje su primale placebo (1,7% prema 1,1%), sa relativnim rizikom od 1,6 (95% CI [1,07-2,38]).



# Predstavništvo Les Laboratoires Servier

...  
Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

...

|                           |             |             |
|---------------------------|-------------|-------------|
| <u>Srčani poremećaji</u>  |             |             |
| <u>česti</u> <sup>d</sup> |             |             |
| <u>infarkt miokarda</u>   | <u>1,7%</u> | <u>1,1%</u> |

...  
<sup>d</sup> U zbirnim placebo kontrolisanim studijama na pacijentkinjama sa postmenopauzalnom osteoporozom, pacijentkinje koje su primale stroncijum-ranelat (N=3803, 11270 pacijent-godina terapije) poređeno sa pacijentkinjama koje su primale placebo (N=3769, 11250 pacijent-godina terapije).

...