

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



Brussel, 13 mei 2013

Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars

Belangrijke nieuwe restricties bij het gebruik van Protelos[®] (strontiumranelaat) sinds nieuwe gegevens wijzen op een hoger risico op myocardinfarct

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

Met deze brief willen we u informeren over een beperking van de indicaties, nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen in verband met Protelos[®] (strontiumranelaat).

Deze maatregelen zijn bedoeld om het risico te verminderen op de cardiale problemen die recent werden ontdekt tijdens een routine analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten behandeld met Protelos[®]. Een volledige evaluatie van de baten en risico's van Protelos[®] in de goedgekeurde indicaties zal in de komende maanden door het Europese Geneesmiddelenbureau worden uitgevoerd en de daaruit voortvloeiende conclusies zullen zoals aangewezen worden gecommuniceerd.

Samenvatting :

- **De beschikbare gegevens van gerandomiseerde klinische studies over de cardiale veiligheid van Protelos[®] bij de behandeling van osteoporose wijzen op een hoger risico op myocardinfarct zonder dat hierbij een risico op overlijden werd waargenomen.**
- **Protelos[®] mag enkel nog gebruikt worden voor de behandeling van ernstige osteoporose**
 - **bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico.**
 - **bij mannen met een verhoogd fractuurrisico.**
- **De behandeling mag alleen worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van osteoporose. De beslissing om strontiumranelaat voor te schrijven moet gebaseerd zijn op de evaluatie van het individuele totale risico van de patiënt.**
- **Protelos[®] mag niet worden gebruikt bij patiënten met ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden en/of cerebrovasculair lijden of een voorgeschiedenis van dergelijke aandoeningen, en ook niet bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie.**

- **Bovendien :**
 - raden we de voorschrijvende artsen aan om het risico op ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen te evalueren vóór de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.
 - Patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen alleen na een grondige evaluatie worden behandeld met strontiumranelaat.
 - De behandeling met Protelos® moet worden stopgezet indien de patiënt ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden, cerebrovasculair lijden ontwikkelt of als de hypertensie niet onder controle is.

Deze brief wordt u verstuurd in overleg met het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg).

Bijkomende veiligheidsinformatie :

Bij een recente evaluatie van alle beschikbare veiligheidsgegevens over strontiumranelaat is bezorgdheid gerezen over de cardiovasculaire veiligheid, onafgezien van het reeds gekende risico op veneuze trombo-embolieën ervan. Bij analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies is nu ook een verhoogd risico op ernstige hartproblemen zoals myocardinfarct (MI) waargenomen zonder waargenomen risico van overlijden. Die conclusie is vooral gebaseerd op een analyse van de samengevoegde gegevens van placebo-gecontroleerde studies bij postmenopauzale patiënten met osteoporose (3.803 patiënten die werden behandeld met strontiumranelaat, in totaal 11.270 patiëntjaren behandeling, en 3.769 patiënten die werden behandeld met een placebo, in het totaal 11.250 patiëntjaren behandeling). Bij de patiënten die met strontiumranelaat werden behandeld, werd een significant verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen in vergelijking met de placebogroep (1,7% versus 1,1%), met een relatief risico van 1,6 (95% BI = [1,07-2,38]). Er was tevens een onevenwicht in het aantal ernstige cardiale problemen met strontiumranelaat, waaronder MI, en dat zowel in een studie bij mannen met osteoporose als in een studie bij patiënten met artrose. Bovendien is er een mogelijke verklaring voor het hogere risico op ernstige cardiale problemen zoals myocardinfarct, aangezien strontiumranelaat de incidentie van trombose verhoogt.

Om het risico op MI te verkleinen, hebben we de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter als volgt aangepast : een beperking van de indicaties, vermelding van nieuwe contra-indicaties en waarschuwingen, en een aanbeveling voor de artsen om het totale risico van de patiënt te evalueren vóór te beslissen strontiumranelaat voor te schrijven.

Melden van bijwerkingen :

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van Protelos® te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papierene gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres Fagg - BCGH - Eurostation II - Victor Hortaplein 40 bus 40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van Servier Benelux via 02/529.43.11 of per email via pharmacovigilance@be.netgrs.com.

Voor meer informatie :

Voor verdere informatie, gelieve contact op te nemen met de dienst Medische informatie van Servier Benelux N.V. op nummer 02/529.43.11, Internationalelaan 57, 1070 Brussel.

Hoogachtend,



André Brethous
Managing Director

Bijlage : relevante rubrieken van de bijsluiters die werden herwerkt (de veranderingen in de tekst zijn onderlijnd)

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico om het risico op wervel- en heupfracturen te verlagen (zie rubriek 5.1).

Behandeling van ernstige osteoporose bij volwassen mannen met een verhoogd fractuurrisico (zie rubriek 5.1).

De beslissing om strontiumrelaats voor te schrijven moet worden gebaseerd op een evaluatie van het totale risico van de patiënt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

[...]

De behandeling mag alleen worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen die in rubriek 6.1 worden vermeld.

Huidige of vroegere veneuze trombo-embolie (VTE) zoals diepe veneuze trombose en longembolie.

Tijdelijke of permanente immobilisatie bijv. na chirurgie of langdurige bedrust.

Bewezen ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden en/of cerebrovasculair lijden of een voorgeschiedenis van dergelijke problemen.

Ongecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[...]

Cardiale ischemische complicaties

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van placebo-gecontroleerde studies bij postmenopauzale patiënten met osteoporose werd een significante toename van myocardinfarct waargenomen bij de patiënten die met Protelos werden behandeld, in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.8).

Vóór de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen daarna moet het cardiovasculaire risico van de patiënten worden geëvalueerd.

Patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen alleen na een grondige evaluatie worden behandeld met strontiumrelaats (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

De behandeling moet worden stopgezet indien de patiënt ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden of cerebrovasculair lijden ontwikkelt of als de hypertensie niet onder controle is (zie rubriek 4.3).

4.8 Bijwerkingen

[...]

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van placebo-gecontroleerde studies bij postmenopauzale patiënten met osteoporose werd een significante toename van myocardinfarct waargenomen bij de patiënten die met Protelos werden behandeld, in vergelijking met placebo (1,7% versus 1,1%) met een relatief risico van 1,6 (95% BI= [1,07-2,38]).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende ongunstige reacties zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of post-marketing gebruik met strontiumrelaet :

Ongunstige reacties, gedefinieerd als ongewenste voorvallen die ten minste mogelijkerwijs kunnen worden toegeschreven aan strontiumrelaet behandeling in fase III studies staan hieronder genoemd met gebruikmaking van de volgende conventie (frequentie *versus* placebo) : zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse (SOC) <i>Frequentie categorie</i> Bijwerking van geneesmiddel	Percentage van patiënten dat de bijwerking ondervindt	
	Behandeling	
	Strontiumrelaet (n=3352)	Placebo (n=3317)
Psychische stoornissen <i>Frequentie niet bekend^a</i> :		
Verwarde toestand	-	-
Slapeloosheid	-	-
Zenuwstelselaandoeningen <i>Vaak</i> :		
Hoofdpijn	3,3%	2,7%
Bewustzijnsstoornissen	2,6%	2,1%
Geheugenverlies	2,5%	2,0%
<i>Soms</i> :		
Aanvallen	0,4%	0,1%
<i>Frequentie niet bekend^a</i> :		
Paresthesie	-	-
Duizeligheid	-	-
Draaierigheid	-	-
<u>Hartaandoeningen</u> <i>Vaak^d</i> :		
<u>Myocardinfarct</u>	<u>1,7%</u>	<u>1,1%</u>
Bloedvataandoeningen <i>Vaak</i> :		
Veneuze trombo-embolie (VTE)	2,7%	1,9%
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Frequentie niet bekend^a</i> :		
Bronchiale hyperreactiviteit	-	-

Maagdarmsstelselaandoeningen		
<i>Vaak :</i>		
Misselijkheid	7,1%	4,6%
Diarree	7,0%	5,0%
Zachte ontlasting	1,0%	0,2%
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Braken	-	-
Buikpijn	-	-
Irritatie van mondslijmvlies (stomatitis en/of mondzweren)	-	-
Gastro-oesofageale reflux	-	-
Dyspepsie	-	-
Constipatie	-	-
Flatulentie	-	-
Droge mond	-	-
Lever- en galaandoeningen		
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Verhoogde serum transaminasen (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)	-	-
Hepatitis	-	-
Huid- en onderhuidaandoeningen		
<i>Vaak :</i>		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eczeem	1,8%	1,4%
<i>Zelden :</i>		
DRESS (zie rubriek 4.4)	-	-
<i>Zeer zelden :</i>		
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) : syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse ^c (zie rubriek 4.4)	-	-
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Overgevoeligheidsreacties van de huid (uitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem)	-	-
Alopecia	-	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Pijn in het skeletspierstelsel (spierkramp, myalgie, botpijn, artralgie en pijn in extremiteiten)	-	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Perifeer oedeem	-	-
Koorts (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)	-	-
Malaise	-	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
<i>Frequentie niet bekend^a :</i>		
Beenmergfalen	-	-
Eosinofilie (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)	-	-
Lymfadenopathie (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)	-	-
Onderzoeken		
<i>Vaak :</i>		
Bloed creatinefosfokinase (CPK) verhoogd ^b	1,4%	0,6%

^a Post-marketing ervaring

^b Skeletspierfractie > 3 keer de bovenlimiet van het normale bereik. In de meeste gevallen daalden deze waarden zonder verandering in de behandeling spontaan naar normaal.

^c In Aziatische landen gemeld als zelden

^d Analyse van de samengevoegde gegevens van placebo-gecontroleerde studies bij postmenopauzale patiënten met osteoporose : patiënten behandeld met strontiumrelaet (n=3803) in vergelijking met placebo (n=3769).