

13 de maio de 2013

**Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde – Restrições importantes da utilização de Protelos/Osseor (anelato de estrôncio) após novos dados que mostram aumento de risco de enfarte do miocárdio**

Exmo. (a) Senhor(a) Dr.(a),

A Servier Portugal vem deste modo informá-lo sobre a restrição de indicação, novas contraindicações e novas advertências relativas à utilização do anelato de estrôncio (Protelos/Osseor).

Estas medidas visam a redução do risco de efeitos adversos cardíacos, que foram evidenciados numa recente avaliação de rotina dos dados de segurança de doentes que tomam anelato de estrôncio.

Uma avaliação completa do benefício-risco do anelato de estrôncio, nas indicações aprovadas, será realizada nos próximos meses pela Agência Europeia do Medicamento. As conclusões adicionais que resultem desta avaliação serão adequadamente comunicadas.

### Resumo

- **Dados disponíveis de ensaios clínicos aleatorizados sobre a segurança cardíaca do anelato de estrôncio no tratamento da osteoporose mostram um risco aumentado de enfarte do miocárdio, sem se ter observado um aumento de risco de mortalidade.**
- **A utilização do anelato de estrôncio está agora reservada ao tratamento da osteoporose grave**
  - **em mulheres pós-menopáusicas com risco elevado de fractura**
  - **em homens com risco aumentado de fractura.**
- **O tratamento só deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da osteoporose e a decisão de prescrever anelato de estrôncio deve ser baseada numa avaliação completa dos riscos individuais do doente.**
- **O anelato de estrôncio não deve ser utilizado em doentes que apresentem quadros clínicos ou antecedentes de doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular, nem em doentes com hipertensão arterial não controlada.**
- **Adicionalmente:**
  - **os prescritores são aconselhados a avaliar o risco do doente desenvolver doença cardiovascular antes de iniciar o tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento.**
  - **os doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo) só devem ser tratados com anelato de estrôncio após cuidadosa avaliação.**
  - **o tratamento com anelato de estrôncio deve ser descontinuado se o doente desenvolver doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou se a sua hipertensão não estiver controlada.**

Esta comunicação foi acordada com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e com o INFARMED, I.P..

### Informação adicional sobre a questão de segurança

Uma avaliação recente de todos os dados de segurança disponíveis para o anelato de estrôncio alertou para a segurança cardiovascular, adicionalmente ao risco já conhecido do tromboembolismo venoso. Uma análise dos dados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados identificou um risco aumentado de alterações cardíacas graves, incluindo enfarte do miocárdio (EM) sem que se tenha observado um aumento do risco de mortalidade. Esta conclusão baseia-se predominantemente em dados agrupados de estudos controlados com placebo em mulheres osteoporóticas, pós-menopáusicas (3803 doentes tratadas com anelato de estrôncio, correspondendo a 11270 doentes/ano e 3769 doentes tratadas com placebo, correspondendo a



# SERVIER PORTUGAL

Especialidades Farmacêuticas, Lda.

11250 doentes/ano). Neste conjunto de dados observou-se um aumento significativo do risco de enfarte do miocárdio nas doentes tratadas com ranelato de estrôncio comparativamente às que receberam placebo (1,7% *versus* 1,1%), com um risco relativo de 1,6 (IC 95% = [1,07; 2,38]). Além disso, num estudo em homens com osteoporose e num estudo na osteoartrite verificou-se um desequilíbrio na ocorrência de eventos cardíacos mais graves, incluindo enfarte do miocárdio, associado ao ranelato de estrôncio. Adicionalmente, existe um possível racional mecanístico para um risco aumentado de alterações cardíacas graves incluindo enfarte do miocárdio, devido ao potencial trombótico do ranelato de estrôncio.

De forma a minimizar o risco de EM, a informação sobre o medicamento foi reforçada como indicado acima, incluindo a restrição da indicação e a introdução de novas contraindicações e advertências, bem como a recomendação aos prescritores para basear a sua decisão de prescrever ranelato de estrôncio numa avaliação individual dos riscos globais do doente.

## Contactos para notificação

Relembramos que deve notificar qualquer suspeita de reação adversa, de acordo com o Sistema Nacional de Farmacovigilância, ao INFARMED, I.P. ou ao Departamento de Farmacovigilância da Servier Portugal, através da ficha de notificação de reações adversas ou dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.:  
através do Formulário online do Portal RAM disponível  
no sítio do INFARMED, I.P. em  
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramh>  
[omepage](#) (preferencialmente) ou para:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53  
1749-004 Lisboa  
Telefone: 21 798 71 40/41  
Fax: 21 798 73 97  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Departamento de  
Farmacovigilância da Servier  
Portugal  
Telefone 21 312 20 00  
Fax 21 312 20 91  
ou E-mail  
[farmacovigilancia@pt.netgrs.com](mailto:farmacovigilancia@pt.netgrs.com)

## Comunicação de informação

Caso necessite de informação adicional, por favor contacte o Departamento de Farmacovigilância da Servier Portugal (Telm: 96 242 73 05; Telefone: 21 312 20 00; Fax: 21 312 20 91;  
E-mail: [farmacovigilancia@pt.netgrs.com](mailto:farmacovigilancia@pt.netgrs.com)

Com os melhores cumprimentos,

Maria Amélia Ribeiro  
Diretora Técnica, dos Assuntos Regulamentares e de Farmacovigilância  
Servier Portugal – Especialidades Farmacêuticas, Lda.



Anexo: proposta para as secções revistas do Resumo das Características do Medicamento – RCM (alterações em destacado e em sublinhado)

Nota: aguarda ainda aprovação da Comissão Europeia

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopáusicas com risco elevado de fratura para redução do risco de fraturas vertebrais e do colo do fémur (ver secção 5.1).

Tratamento da osteoporose grave em homens adultos com risco aumentado de fratura (ver secção 5.1).

A decisão de prescrever ranelato de estrôncio deve ser baseada numa avaliação completa dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

[...]

O tratamento deve ser iniciado apenas por um médico com experiência no tratamento da osteoporose.

[...]

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Fenómenos tromboembólicos venosos (VTE) atuais ou anteriores incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar;

Imobilização temporária ou permanente devido, por exemplo, a recuperação pós-cirúrgica ou estar acamado de forma prolongada.

Antecedentes ou quadro clínico estabelecido de doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular.

Hipertensão arterial não controlada.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

Eventos cardíacos isquémicos

Numa análise agrupada de dados de estudos aleatorizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, observou-se um aumento significativo de enfarte do miocárdio nas doentes tratadas com Protelos/Osseor comparativamente com o placebo (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser avaliados relativamente ao risco cardiovascular antes do início do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento.

Os doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) só devem ser tratados com ranelato de estrôncio após cuidadosa avaliação (ver secção 4.3 e 4.8).

O tratamento deve ser interrompido se os doentes desenvolverem doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou se a sua hipertensão não estiver controlada (ver secção 4.3).

[...]

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

[...]

Numa análise agrupada de dados de estudos aleatorizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, observou-se um aumento significativo de enfarte do miocárdio nas doentes tratadas com Protelos/Osseor comparativamente com o placebo (1,7% versus 1,1 %), com um risco relativo de 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

#### Tabela com a lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização de ranelato de estrôncio.

As reações adversas, definidas como acontecimentos adversos considerados pelo menos possivelmente atribuíveis ao tratamento com ranelato de estrôncio, em estudos de fase III, estão listadas usando a seguinte convenção (frequências versus placebo): muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	Percentagem de doentes que tiveram a reação adversa	
<i>Classe de frequência</i>	Tratamento	
<i>Reação adversa</i>	Ranelato de estrôncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
<b><i>Perturbações do foro psiquiátrico</i></b>		
<i>Frequência desconhecida<sup>a)</sup></i>		
Estado confusional	-	-
Insónia	-	-
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>		
<i>Frequentes</i>		
Cefaleia	3,3%	2,7%
Alterações na consciência	2,6%	2,1%
Perda de memória	2,5%	2,0%
<i>Pouco frequentes</i>		
Convulsões	0,4%	0,1%
<i>Frequência desconhecida<sup>a)</sup></i>		
Parestesia	-	-
Tonturas	-	-
Vertigens	-	-
<b><u>Doenças cardíacas</u></b>		
<b><u>Frequentes<sup>d)</sup></u></b>		
<u>Enfarte do miocárdio</u>	<u>1,7%</u>	<u>1,1%</u>

<b><i>Vasculopatias</i></b>		
<i>Frequentes</i>		
Tromboembolismo venoso (VTE)	2,7%	1,9%
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>		
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Hiper-reatividade brônquica	-	-
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>		
<i>Frequentes</i>		
Náusea	7,1%	4,6%
Diarreia	7,0%	5,0%
Fezes pastosas	1,0%	0,2%
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Vômitos	-	-
Dores abdominais	-	-
Irritação da mucosa oral (Estomatites e/ou ulceração da boca)	-	-
Refluxo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Obstipação	-	-
Flatulência	-	-
Boca seca	-	-
<b><i>Afeções hepatobiliares</i></b>		
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Aumento das transaminases séricas (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)	-	-
Hepatite	-	-
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>		
<i>Frequentes</i>		
Dermatite	2,3%	2,0%
Eczema	1,8%	1,4%
<i>Raros</i>		
DRESS (ver secção 4.4)	-	-
<i>Muito raros</i>		
Reações adversas graves cutâneas (SCARs): Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica* (ver secção 4.4)	-	-
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		



Reações de hipersensibilidade cutânea (eritema, prurido, urticária, angioedema, )	-	-
Alopecia	-	-
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Dor musculoesquelética (espasmo muscular, mialgia, dor óssea, artralgia e dor nas extremidades)	-	-
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Edema periférico	-	-
Pirexia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)	-	-
Mal-estar geral	-	-
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		
<i>Frequência desconhecida <sup>a)</sup></i>		
Insuficiência da medula óssea	-	-
Eosinofilia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)	-	-
Linfadenopatia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)	-	-
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		
<i>Frequentes</i>		
Aumento da creatina-fosfoquinase (CPK) no sangue <sup>b)</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a)</sup> Experiência pós-comercialização <sup>b)</sup> Fração musculoesquelética > 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Na maioria dos casos, estes valores normalizaram espontaneamente sem qualquer alteração do tratamento.

<sup>c)</sup> Notificado em países asiáticos como raro.

<sup>d)</sup> [Numa análise agrupada de dados de estudos aleatorizados controlados com placebo em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas tratadas com ranelato de estrôncio \(N=3803, 11270 doentes-ano de tratamento\) comparadas com placebo \(N=3769, 11250 doentes-ano de tratamento\).](#)