

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



Bruxelles, le 13 mai 2013

## Communication directe aux professionnels de la santé

### **Nouvelles restrictions importantes concernant l'utilisation de Protelos<sup>®</sup> (ranélate de strontium) suite à l'analyse des nouvelles données indiquant un risque accru d'infarctus du myocarde.**

Madame, Monsieur, Cher Docteur,

Cette lettre vous est adressée afin de vous informer d'une restriction des indications et de l'ajout de nouvelles contre-indications et mises en garde concernant Protelos<sup>®</sup> (ranélate de strontium).

Ces mesures ont pour objectif de réduire le risque d'évènements indésirables cardiaques qui ont été mis en évidence lors d'une récente analyse de routine des données de sécurité chez des patients traités par Protelos<sup>®</sup>.

Une évaluation complète des bénéfices/risques de Protelos<sup>®</sup> dans les indications approuvées sera menée par l'Agence Européenne des Médicaments dans les prochains mois, et toute nouvelle conclusion résultant de cette évaluation sera communiquée, le cas échéant.

#### **En résumé :**

- **Les données disponibles provenant des essais cliniques randomisés relatives à la sécurité cardiaque de Protelos<sup>®</sup> dans le traitement de l'ostéoporose montrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde sans risque observé sur la mortalité.**
- **L'utilisation de Protelos<sup>®</sup> est désormais restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère :**
  - **chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture,**
  - **chez les hommes présentant un risque accru de fracture.**
- **Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'ostéoporose, et la décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.**
- **Protelos<sup>®</sup> ne peut pas être utilisé chez les patients présentant ou ayant présenté une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou cérébrovasculaire ainsi que chez les patients présentant une hypertension non contrôlée.**

- **De plus :**

- **Il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer le risque cardiovasculaire de leur patient avant d'initier le traitement et de réévaluer ce risque par la suite à intervalles réguliers.**
- **Les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) doivent être traités avec le ranélate de strontium uniquement après une évaluation attentive.**
- **Le traitement par Protelos® doit être arrêté si le patient développe une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique ou cérébrovasculaire ou si l'hypertension n'est pas contrôlée.**

Cette lettre vous est transmise en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

**Informations complémentaires de sécurité :**

Au-delà du risque thromboembolique veineux déjà connu, une récente réévaluation de l'ensemble des données de sécurité disponibles du ranélate de strontium a soulevé des interrogations quant à sa sécurité cardiovasculaire. Une analyse des données des études contrôlées randomisées a mis en évidence une augmentation du risque de troubles cardiaques graves, y compris d'infarctus du myocarde (IDM) sans risque observé sur la mortalité. Cette conclusion repose principalement sur les données groupées des études contrôlées *versus* placebo chez les patientes ménopausées ostéoporotiques (3803 patientes traitées avec le ranélate de strontium, soit 11270 patientes-années de traitement, et 3769 patientes traitées avec un placebo, soit 11250 patientes-années de traitement). Dans cet ensemble de données, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par le ranélate de strontium comparativement aux patientes traitées par placebo (1,7% versus 1,1%), avec un risque relatif de 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]). De plus, une différence en termes de fréquence de survenue de ces événements cardiaques graves (y compris l'infarctus du myocarde) associée au ranélate de strontium a été observée dans deux autres études, l'une réalisée dans le traitement de l'ostéoporose masculine et l'autre dans le traitement de l'arthrose. Enfin, il existe une logique mécanistique possible en faveur d'une augmentation du risque de troubles cardiaques graves (y compris l'infarctus du myocarde) compte-tenu du potentiel thrombotique du ranélate de strontium.

Afin de minimiser le risque d'infarctus du myocarde, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice ont été renforcés comme précédemment mentionné, par la restriction des indications et l'ajout de contre-indications et de mises en garde ainsi que par une recommandation faite aux prescripteurs de baser leur décision de prescrire du ranélate de strontium sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.

**Notification d'effets indésirables :**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Protelos® au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS - CBPH - Eurostation II - place Victor Horta, 40 bte 40 - 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01 ou par e-mail à l'adresse [adversedrugreactions@afmps-fagg.be](mailto:adversedrugreactions@afmps-fagg.be).

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Servier Benelux au 02/529.43.11 ou par e-mail : [pharmacovigilance@be.netgrs.com](mailto:pharmacovigilance@be.netgrs.com).

**Demande d'informations complémentaires :**

Pour toute question complémentaire, veuillez contacter le département d'information médicale de Servier Benelux S.A. (par téléphone au 02/529.43.11 ou par courrier à l'adresse suivante : Boulevard International 57 à 1070 Bruxelles).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, cher Docteur, l'expression de notre sincère considération.



André Brethous  
Managing Director

## **Annexe : Rubriques pertinentes de l'Information du Produit qui ont été révisées (changements mis en évidence dans le texte souligné)**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée à risque élevé de fracture. Protelos® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'ostéoporose masculine sévère chez les patients adultes présentant un risque accru de fracture (voir rubrique 5.1).

La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

[...]

Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'ostéoporose.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1).

Episode actuel ou antécédents d'évènements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

Immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.

Episode en cours ou antécédent d'une cardiopathie ischémique, d'une maladie artérielle périphérique et/ou cérébrovasculaire.

Hypertension non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[...]

*Evènements cardiaques ischémiques*

Au cours d'études randomisées contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par Protelos comparativement au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

Le risque cardiovasculaire des patients doit être évalué avant d'initier un traitement et puis à intervalles réguliers.

Les patient(e)s présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) doivent être traité(e)s par ranélate de strontium uniquement après une évaluation attentive de ces risques (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Le traitement doit être arrêté si le patient développe une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique ou cérébrovasculaire ou en cas d'hypertension non contrôlée (voir rubrique 4.3).

### **4.8 Effets indésirables**

[...]

Au cours d'études randomisées contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par Protelos comparativement au placebo (1,7% versus 1,1%), avec un risque relatif de 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

## Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou d'utilisation après commercialisation du ranélate de strontium.

Les effets indésirables considérés comme possiblement liés au traitement par ranélate de strontium, lors des études de phase III, sont listés ci-dessous selon la convention suivante (fréquences *versus* placebo) : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

System Organ Class (SOC) <i>Fréquence de groupe</i> Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable	
	Traitement	
	Ranélate de strontium (n=3352)	Placebo (n=3317)
<b><i>Affections psychiatriques</i></b> <i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i> Etat confusionnel Insomnie	- -	- -
<b><i>Affections du système nerveux</i></b> <i>Fréquents :</i> Céphalées Troubles de la conscience Perte de mémoire  <i>Peu fréquents:</i> Convulsions  <i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i> Paresthésie Etourdissement Vertige	 3,3% 2,6% 2,5%  0,4%  - - -	 2,7% 2,1% 2,0%  0,1%  - - -
<b><u><i>Affections cardiaques</i></u></b> <u><i>Fréquent<sup>d</sup>:</i></u> <u><i>Infarctus du myocarde</i></u>	  <u>1,7%</u>	  <u>1,1%</u>
<b><i>Affections vasculaires</i></b> <i>Fréquents :</i> Evènements veineux thromboemboliques (EVT)	  2,7%	  1,9%
<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b> <i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i> Hyperréactivité bronchique	  -	  -

<b>Affections gastro-intestinales</b>		
<i>Fréquents :</i>		
Nausées	7,1%	4,6%
Diarrhée	7,0%	5,0%
Pertes fécales	1,0%	0,2%
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Vomissement	-	-
Douleurs abdominales	-	-
Irritations muqueuses buccales (stomatite et/ou ulcération buccale)	-	-
Reflux gastro-œsophagien	-	-
Dyspepsie	-	-
Constipation	-	-
Flatulence	-	-
Bouche sèche	-	-
<b>Affections hépato-biliaires</b>		
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Augmentation des transaminases sériques (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
Hépatite	-	-
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>		
<i>Fréquents :</i>		
Dermatite	2,3%	2,0%
Eczéma	1,8%	1,4%
<i>Rare :</i>		
DRESS syndrome (voir rubrique 4.4)	-	-
<i>Très rare :</i>		
Réactions cutanées sévères (SCARs) : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique <sup>c</sup> (voir rubrique 4.4)	-	-
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Réactions d'hypersensibilité cutanée (rash, prurit, urticaire, angio-oedème)	-	-
Alopécie	-	-
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Douleurs musculo-squelettiques (spasmes musculaires, myalgies, douleurs osseuses, arthralgies et douleurs des extrémités).	-	-
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Œdème périphérique	-	-
Pyrexie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
Malaise	-	-

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> <i>Fréquence inconnue<sup>a</sup></i>		
Insuffisance médullaire	-	-
Eosinophilie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
Lymphadénopathie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
<b>Paramètres biologiques</b> <i>Fréquents :</i>		
Augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang <sup>b</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a</sup> Expérience rapportée après la commercialisation

<sup>b</sup> Fraction musculo-squelettique > 3 fois la limite supérieure de la normale. Dans la plupart des cas, ces valeurs se sont normalisées spontanément sans modification du traitement.

<sup>c</sup> Rapportés comme rares dans les pays asiatiques

<sup>d</sup> Au cours d'études contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques : patientes traitées par ranélate de strontium (n=3803) comparativement au placebo (n=3769).