



# LES LABORATOIRES SERVIER

---

## Lettre aux professionnels de santé

**Information importante concernant de nouvelles restrictions d'utilisation de Protelos® (ranélate de strontium) suite à de nouvelles données mettant en évidence une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.**

Suresnes, Mai 2013

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les Laboratoires SERVIER, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaitent vous informer d'une restriction des indications ainsi que de l'ajout de nouvelles contre-indications et mises en garde concernant l'utilisation de Protelos® (ranélate de strontium).

Ces mesures ont pour but de réduire le risque d'événements indésirables cardiaques mis en évidence lors d'une récente analyse de routine des données de sécurité chez des patients traités par Protelos®. Dès lors, l'Agence Européenne du Médicament va procéder dans les prochains mois à une réévaluation complète des bénéfices et des risques de Protelos® dans les indications approuvées. Les résultats complémentaires issus de cette réévaluation seront communiqués ultérieurement.

### En résumé :

- **Les données actuelles, relatives à la sécurité cardiaque de Protelos® dans le traitement de l'ostéoporose issues des essais cliniques randomisés, montrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, sans incidence observée sur la mortalité.**
- **L'utilisation de Protelos® est désormais restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère :**
  - chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture,
  - chez les hommes à risque élevé de fracture.
- **Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose et la décision de prescrire Protelos® doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.**
- **Protelos® est désormais contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale ainsi que chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.**
- **Il est également recommandé aux prescripteurs :**
  - d'évaluer le risque cardiovasculaire de leur patient avant d'initier tout traitement par Protelos® et de réévaluer ce risque à intervalles réguliers tout au long du traitement,
  - de ne traiter par Protelos® qu'après une évaluation attentive les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme),
  - d'arrêter le traitement par Protelos® si le patient développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou si l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée.

### **Informations complémentaires concernant la sécurité d'emploi**

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 essais cliniques contrôlés randomisés a mis en évidence un risque accru d'événements cardiaques graves, incluant l'infarctus du myocarde (IDM) sans incidence observée sur la mortalité. Cette conclusion repose principalement sur les données des études contrôlées versus placebo chez les patientes ménopausées ostéoporotiques (3 803 patientes étaient traitées avec le ranélate de strontium, soit 11 270 patientes-années de traitement, et 3 769 recevaient le placebo, soit 11 250 patientes-années de traitement) : une augmentation significative du risque d'IDM a été observée chez les patientes traitées par ranélate de strontium en comparaison aux patientes recevant du placebo (1,7 % versus 1,1 %), avec un risque relatif de 1,6 (95 % IC = [1,07 ; 2,38]). De plus, une différence en termes de fréquence de survenue de ces événements cardiaques graves (y compris pour l'IDM) 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 (indication hors AMM). Enfin, il existe une plausibilité mécanistique quant à une augmentation du risque d'événements cardiaques graves (incluant l'IDM) 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) a été modifié comme précédemment mentionné, par la restriction des indications, l'ajout de contre-indications et de mises en garde ainsi que par l'ajout d'une recommandation aux prescripteurs de ne prescrire du ranélate de strontium qu'après une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.

### **Déclaration des effets indésirables**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou dans le dictionnaire Vidal®.

### **Information médicale**

Notre département d'information scientifique est à votre disposition pour toute information complémentaire, par téléphone au 01 55 72 60 00 ou par courrier à l'adresse suivante : 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.



Dr P. GONNARD  
Directeur Général de Servier Médical/ Biopharma



Mme P. MAILLÈRE  
Pharmacien Responsable

## **Annexe : Rubriques de l'Information Produit qui ont été révisées**

### **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 à risque élevé 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 uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du 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'événements 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 actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.

Hypertension artérielle 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® par rapport au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

Le risque cardiovasculaire des patient(e)s doit être évalué avant d'initier tout traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

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

Le traitement doit être arrêté si le patient développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée (voir rubrique 5.3).

### **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® par rapport au groupe placebo (1,7 % versus 1,1 %), avec un risque relatif de 1,6 (95 % IC = [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>	Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable	
	Traitement	
	Ranélate de Strontium (n = 3352)	Placebo (n = 3317)
<b>Effets indésirables</b>		
<b>Affections psychiatriques</b>		
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
État confusionnel	-	-
Insomnie	-	-
<b>Affections du système nerveux</b>		
<i>Fréquents :</i>		
Céphalées	3,3 %	2,7 %
Troubles de la conscience	2,6 %	2,1 %
Perte de mémoire	2,5 %	2,0 %
<i>Peu fréquents :</i>		
Convulsions	0,4 %	0,1 %
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i>		
Paresthésie	-	-
Étourdissement	-	-
Vertige	-	-
<b>Affections cardiaques</b>		
<i>Fréquents<sup>d</sup> :</i>		
<u>Infarctus du myocarde</u>	1,7 %	1,1 %
<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	-	-

System Organ Class (SOC) <i>Fréquence de groupe</i>	Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable	
	Traitement	
	Ranélate de Strontium (n = 3352)	Placebo (n = 3317)
<b>Effets indésirables</b>		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
<i>Fréquents :</i> Dermatite Eczéma	2,3 % 1,8 %	2,0 % 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 (Syndrome de Lyell) <sup>c</sup> (voir rubrique 4.4)	-	-
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i> Réactions d'hypersensibilité cutanée (rash, prurit, urticaire, angio-œdème) 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>Affection vasculaire</b>		
<i>Fréquents :</i> Evènements veineux thromboemboliques (EVT)	2,7 %	1,9 %
<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 respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
<i>Fréquence inconnue<sup>a</sup> :</i> Hyperréactivité bronchique	-	-
<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 \(N = 3803\) en comparaison au groupe placebo \(N = 3769\).](#)