



Ruj.Fail : (26) dlm.BPFK/PASCA/9/Jld 5

Tarikh : 27 JAN 2014

## SEPERTI SENARAI EDARAN

Y. Bhg. Datuk/ Dato'/Datin/Tuan/Puan,

### MAKLUMAN STATUS KESELAMATAN TERKINI BAGI PRODUK YANG MENGANDUNGI STRONTIUM RANELATE

Saya dengan segala hormatnya merujuk kepada perkara tersebut di atas.

2. Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) mengambil maklum tentang cadangan penggantungan Protelos/Osseor (nama produk yang mengandungi strontium ranelate di Negara Eropah) oleh *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, *European Medicines Agency (EMA)* yang diumumkan pada 10 Januari 2014 atas sebab **risiko penggunaannya melebihi manfaat** dalam rawatan osteoporosis.

3. Cadangan ini adalah dibuat berdasarkan penilaian mendalam ke atas profil manfaat-**risiko** bagi Protelos/Osseor yang mendapati peningkatan risiko kardiovaskular yang lebih tinggi dikalangan pengguna Protelos/Osseor berbanding dengan pengguna plasebo. Namun demikian, cadangan ini masih tertakluk kepada keputusan terakhir daripada *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, EMA.

4. Buat masa ini, pihak BPFK sedang membuat **penilaian semula ke atas profil manfaat-**risiko**** bagi Protaxos (strontium ranelate) sebelum dibincangkan dalam Mesyuarat Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC) untuk sebarang cadangan tindakan regulatori kepada Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD).

5. Bersama ini disertakan lampiran yang mengandungi **makluman** mengenai status isu keselamatan ini untuk makluman pihak Y.Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan. Adalah diharapkan pihak Y.Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan dapat memastikan perkara ini disampaikan kepada semua anggota kesihatan di bawah seliaan pihak Y.Bhg. Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan.

Sekian, terima kasih.

**'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'**

Saya yang menurut perintah,

  
**(TAN ANN LING)**

Pengarah Regulatori Farmasi  
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan  
Kementerian Kesihatan Malaysia

**Merangkap Pengerusi**

**Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC)**

- s.k. 1. Y. Bhg. Datuk Dr. Noor Hisham Bin Abdullah  
Ketua Pengarah Kesihatan  
Kementerian Kesihatan Malaysia
2. Y. Bhg. Dato' Eisah Abdul Rahman  
Pengarah Kanan  
Bahagian Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia
3. Dr. Salmah Bahri  
Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi  
Bahagian Perkhidmatan Farmasi  
Kementerian Kesihatan Malaysia
4. Pn. Noorizam Ibrahim  
Timbalan Pengarah Pusat Pendaftaran Produk  
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
**Merangkap Setiausaha**  
**Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD)**
5. Cik Sameerah Shaikh Abdul Rahman  
Timbalan Pengarah Pusat Pasca Pendaftaran Produk  
Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
**Merangkap Setiausaha**  
**Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC)**

## **SENARAI EDARAN**

### **Pengarah Perkembangan Perubatan**

Bahagian Perkembangan Perubatan, KKM

### **Pengarah Amalan Perubatan**

Bahagian Amalan Perubatan, KKM

### **Semua Pengarah Kesihatan Negeri**

Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

### **Semua Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi)**

Jabatan Kesihatan Negeri, KKM

### **Ketua Jabatan dan Pakar Perunding Perubatan Umum**

Hospital Queen Elizabeth

(selaku Ketua Perkhidmatan Perubatan, KKM)

### **Ketua Jabatan dan Pakar Perunding Kanan Obstetrik & Ginekologi**

Hospital Kuala Lumpur

(selaku Ketua Perkhidmatan Obstetrik & Ginekologi, KKM)

### **Pakar Perunding Kanan dan Ketua Jabatan Ortopedik**

Hospital Kuala Lumpur

### **Pakar Perunding Kanan Endokrinologi**

Pusat Perubatan Sime Darby

(Merangkap Pengerusi Jawatankuasa Kerja *Clinical Practice Guidelines on The Management of Osteoporosis*)

### **Pengerusi**

Persatuan Ortopedik Malaysia (MOA)

### **Pengerusi**

Persatuan Obstetrik & Ginekologi Malaysia (OGSM)

### **Pengarah Farmasi**

Markas Angkatan Tentera Malaysia

Bahagian Perkhidmatan Kesihatan

Kementerian Pertahanan Malaysia

## MAKLUMAN TERKINI ISU KESELAMATAN

### **CADANGAN PENGGANTUNGAN PRODUK YANG MENGANDUNGI STRONTIUM RANELATE OLEH *PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT COMMITTEE (PRAC)*, *EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)***

#### **1. ISU KESELAMATAN TERKINI**

- 1.1 Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) ingin memaklumkan tentang cadangan penggantungan Protelos/Osseor (nama produk yang mengandungi strontium ranelate di Negara Eropah) oleh *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, *European Medicines Agency (EMA)* yang diumumkan pada 10 Januari 2014 atas sebab risiko penggunaanya melebihi manfaat dalam rawatan osteoporosis.
- 1.2 Cadangan ini adalah dibuat berdasarkan penilaian mendalam ke atas **profil manfaat-*risiko*** bagi Protelos/Osseor. Hasil penilaian tersebut mendapati bahawa bagi setiap 1,000 *patient-years*, terdapat empat (4) kes lebih banyak mengalami masalah kardiovaskular serius (termasuk infarksi miokardia), pembekuan darah atau penyumbatan salur darah dikalangan pengguna Protelos/Osseor berbanding dengan pengguna plasebo.
- 1.3 Tambahan pula, Protelos/Osseor turut dikaitkan dengan risiko-risiko yang lain seperti kesan advers kulit yang serius, sawan, keradangan hati, pengurangan sel darah dan gangguan kesedaran (*disturbances in consciousness*).
- 1.4 Dari segi manfaatnya, Protelos/Osseor telah menunjukkan kesan tindakan dalam rawatan osteoporosis yang sederhana di mana ianya dapat mencegah sebanyak 5 *non-spinal fractures*, 15 *spinal fractures* baru dan 0.4 *hip fractures* bagi setiap 1,000 *patient-years*.
- 1.5 Penilaian profil manfaat-*risiko* ini dimulakan berikutan keputusan EMA pada 25 April 2013 untuk memperketatkan indikasi Protelos/Osseor seperti berikut:

- *Treatment of **severe** osteoporosis in postmenopausal women **at high risk of fracture** to reduce the risk of vertebral and hip fractures*
- *Treatment of **severe** osteoporosis in men at increased risk of fracture*

1.6 Pada masa itu, **kontraindikasi** bagi produk ini juga dikemaskinikan dengan memasukkan maklumat berikut:

- *Established, current or past history of ischaemic heart disease, peripheral arterial disease and/or cerebrovascular disease*
- *Uncontrolled hypertension*

## 2. STATUS DI MALAYSIA

2.1 Di **Malaysia**, terdapat **satu** produk yang mengandungi strontium ranelate iaitu *Protaxos (Granules for Oral Suspension)* berdaftar dengan Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) sejak tahun 2007. Indikasi yang telah diluluskan adalah seperti berikut:

- *Treatment of osteoporosis in postmenopausal women to reduce the risk of vertebral and hip fractures*
- *Treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture*

2.2 Strontium ranelate 2g granules adalah tersenarai dalam Formulari Ubat Kementerian Kesihatan Malaysia (KKM) di bawah kategori A\* (Pakar Perunding untuk indikasi yang spesifik sahaja). Indikasi dalam Formulari Ubat KKM adalah '*treatment of postmenopausal osteoporosis to reduce risk of vertebral and hip fractures when biphosphonates are contraindicated or not tolerated*'.

2.3 Sejak pendaftaran Protaxos di Malaysia, Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan telah menerima sebanyak 15 laporan kesan advers yang melibatkan penggunaan strontium ranelate dengan jumlah 22 kesan advers. Bagaimanapun, tiada laporan yang dikaitkan dengan kesan advers kardiovakular. Kesan advers yang telah dilaporkan termasuk yang berikut:

<b>System Organ Class (SOC)</b>	<b>Kesan adwers</b>	<b>Bilangan</b>
<i>Skin and Appendages Disorders (6)</i>	<i>Stevens-Johnson Syndrome</i>	3
	<i>Rash</i>	3
<i>Gastro-intestinal System Disorders (7)</i>	<i>Gastrointestinal pain</i>	2
	<i>Lip ulceration</i>	1
	<i>Oral ulceration</i>	1
	<i>Stomach upset</i>	1
	<i>Stool black</i>	1
	<i>Stool loose</i>	1
<i>Body as a Whole – General Disorders (3)</i>	<i>Fever</i>	1
	<i>Oedema orbital</i>	1
	<i>Tiredness</i>	1
<i>Central &amp; Peripheral System Disorders (1)</i>	<i>Dizziness</i>	1
<i>Red Blood Cell Disorders (1)</i>	<i>Anaemia aplastic</i>	1
<i>Respiratory System Disorders (1)</i>	<i>Haemoptysis</i>	1
<i>Urinary System Disorders (1)</i>	<i>Face Oedema</i>	1
<i>Vision Disorders (1)</i>	<i>Ocular hyperaemia</i>	1
<i>Vascular (extracardiac) Disorders (1)</i>	<i>Deep vein thrombosis</i>	1

2.4 Antaranya, satu (1) laporan (*stool loose*) diberikan *causality* C1 (*certainly-related*) dan tiga (3) laporan (*Stevens-Johnson Syndrome*) diberikan *causality* C2 (*probably-related*). Manakala sebelas (11) laporan yang selebihnya diberikan *causality* C3 (*possibly-related*).

2.5 Dalam mesyuarat Jawatankuasa Penasihat Kesan Adwers Ubat Kebangsaan (MADRAC) ke-136 pada **12 Disember 2013**, ahli mesyuarat telah membuat penilaian ke atas kesan adwers kardiovaskular yang dikaitkan dengan strontium ranelate dan keputusan telah dibuat bahawa penggunaan produk yang mengandungi strontium ranelate perlu diperketatkan. Sisip bungkusan bagi produk yang mengandungi strontium ranelate juga perlu dikemaskinikan dengan mengukuhkan amaran berkaitan dengan risiko kesan adwers kardiovaskular.

- 2.6 Di samping itu, maklumat dalam sisip bungkusan Protaxos telah dikemaskini pada bulan **April 2012** dengan memuatkan amaran berkaitan kesan advers vaskular (*venous thromboembolism*) serta kesan advers kulit yang teruk (termasuk *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*, *Stevens-Johnson syndrome (SJS)* dan *toxic epidermal necrolysis (TEN)*).
- 2.7 Memandangkan cadangan PRAC terkini ini, BPFK sedang membuat **penilaian semula ke atas profil manfaat-risiko** bagi Protaxos sementara menunggu keputusan terakhir daripada *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, EMA ke atas cadangan penggantungan PRAC tersebut.

### 3. NASIHAT KEPADA PROFESIONAL KESIHATAN

- 3.1 BPFK ingin **mengingatkan** pengamal kesihatan bahawa Protaxos dikontraindikasikan dalam pengguna yang berikut:
- *Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.*
  - *Current or previous venous thromboembolic events (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary embolism.*
  - *Temporary or permanent immobilisation due to e.g. post-surgical recovery or prolonged bed rest.*
  - *Established, current or past history of ischaemic heart disease, peripheral arterial disease and/or cerebrovascular disease*
  - *Uncontrolled hypertension*
- 3.2 Ahli profesional kesihatan juga diingatkan supaya mempertimbangkan sama ada penggunaan Protaxos secara berterusan dalam pesakit berumur 80 tahun yang mempunyai risiko VTE adalah wajar. Pertimbangan secara berhati-hati perlu dibuat sebelum memulakan rawatan Protaxos dalam pesakit yang mempunyai risiko signifikan untuk mengalami kejadian kardiovaskular (seperti darah tinggi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, merokok).
- 3.3 Semua pesakit yang dimulakan rawatan dengan Protaxos perlu dinasihati mengenai tanda-tanda dan simptom kesan advers kulit yang teruk iaitu SJS, TEN dan DRESS.

Risiko untuk kejadian SJS atau TEN adalah paling tinggi dalam tempoh beberapa minggu pertama selepas rawatan dimulakan manakala kejadian DRESS lazimnya berlaku dalam tempoh 3-6 minggu selepas rawatan dimulakan. Rawatan Protaxos harus dihentikan serta-merta sekiranya tanda-tanda atau simptom SJS atau TEN dikesan.

- 3.4 Penggunaan Protaxos adalah tidak digalakkan dalam pesakit dengan *creatinine clearance* kurang daripada 30ml/min.

#### **4. CARA MELAPORKAN KESAN ADVERS UBAT**

- 4.1 Ahli profesional kesihatan adalah diperingatkan supaya melaporkan sebarang kejadian kesan advers ubat yang berkaitan dengan penggunaan produk yang mengandungi strontium ranelate kepada Pusat Pemonitoran Kesan Advers Ubat Kebangsaan, BPFK secara atas talian atau dengan mengisi borang laporan kesan advers ubat yang boleh diperolehi melalui laman sesawang [www.bpfk.gov.my](http://www.bpfk.gov.my) atau melalui talian 03-78835400 (ext. 5586/8462/8470).

Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan  
Kementerian Kesihatan Malaysia  
Januari 2014