



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. juli 2011
EMA/288359/2011Rev.1
EMA/H/A-31/1279

Spørgsmål og svar vedrørende vurdering af bisfosfonater og atypiske stressfrakturer

Resultat af ni indbringelsesprocedurer i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer¹

Det Europæiske Lægemiddelagentur har på anmodning fra Det Forenede Kongerige og Europa-Kommissionen gennemført en vurdering af bisfosfonatholdige lægemidler efter rapporter om øget risiko for atypiske stressfrakturer i femur (lårbenet) i forbindelse med disse lægemidler. EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved bisfosfonater fortsat opvejer risiciene, men at der skal tilføjes advarsler om risikoen for atypiske stressfrakturer i lårbenet i ordinationsoplysningerne til alle bisfosfonatholdige lægemidler i EU.

Hvad er bisfosfonater?

Bisfosfonater er lægemidler, som anvendes til at behandle og forebygge knoglelidelser. De har siden starten af 1990'erne været godkendt i EU til hyperkalcæmi (høje niveauer af kalcium i blodet) og forebyggelse af knogleproblemer hos kræftpatienter. De har også siden midten af 1990'erne været anvendt til behandling af osteoporose (knogleskørhed) og Pagets sygdom (en sygdom, der forårsager knoglevækst, der giver deforme knogler). De virker ved at standse aktiviteten af osteoklasterne, som er de celler, der er med til at nedbryde knoglerne.

Bisfosfonater indeholder alendronsyre, clodronsyre, etidronsyre, ibandronsyre, neridronsyre, pamidronsyre, risedronsyre, tiludronsyre og zoledronsyre. De fås i EU som tabletter og som infusionsvæske, opløsning, (drop i en vene) under forskellige handelsnavne og som generiske lægemidler².

¹ Procedurenumre: EMEA/H/C/000595/A-20/0026, EMEA/H/C/000336/A-20/0036, EMEA/H/C/000101/A-20/0051, EMEA/H/C/000502/A-20/0025, EMEA/H/C/000501/A-20/0024, EMEA/H/C/000759/A-20/0012, EMEA/H/C/000619/A-20/0015, EMEA/H/C/001180/A-20/0005, EMEA/H/C/001195/A-20/0001 og EMEA/H/A-31/001279

² Bisfosfonater kan godkendes på nationalt eller centralt plan. De centralt godkendte bisfosfonatholdige lægemidler, som er berørt af disse indbringelsesprocedurer, er Aclasta og Zometa (zoledronsyre), Bondenza, Bonviva, Bondronat og Ibandronsyre Teva (ibandronsyre), og Adrovanse og Fosavance (alendronsyre og D3-vitamin).



Hvorfor blev bisfosfonater vurderet igen?

I 2008 bemærkede CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP), at alendronsyre var forbundet med en øget risiko for atypiske frakturer i femur (lårbenet), som udviklede sig med lille eller slet intet traume. Derfor blev der tilføjet en advarsel i produktinformationen til alendronsyreholdige lægemidler over hele Europa. PhVWP konkluderede på det tidspunkt også, at det ikke var muligt at udelukke, at virkningen kunne være en klassevirkning (en virkning, som er fælles for alle bisfosfonater), og besluttede at holde spørgsmålet under nøje observation.

I april 2010 bemærkede PhVWP, at der nu forelå yderligere data fra både publiceret litteratur og rapporter efter markedsføring, som tydede på, at atypiske stressfrakturer i femur kan være en klassevirkning. Arbejdsgruppen konkluderede, at der var behov for at gennemføre en yderligere vurdering for at fastslå, hvorvidt der var behov for reguleringsforanstaltninger.

Derfor anmodede den britiske lægemiddelkontrolmyndighed den 20. september 2010 CHMP om at afgive en udtalelse om bisfosfonatholdige lægemidler og atypiske stressfrakturer og om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler burde opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage i hele EU. Samtidig anmodede Europa-Kommissionen CHMP om at foretage samme vurdering af de centralt godkendte lægemidler.

Hvilke data vurderede CHMP?

CHMP har vurderet alle caserapporter om stressfrakturer hos patienter behandlet med bisfosfonater, relevante data fra den publicerede litteratur og data fra de virksomheder, som fremstiller bisfosfonater. Udvalget har også set på epidemiologiske undersøgelser (undersøgelser af årsagerne til og fordelingen af sygdomme i befolkningen).

Hvilke konklusioner traf CHMP?

Udvalget bemærkede, at antallet af indberetninger af atypiske frakturer i femur hos brugere af bisfosfonater var steget siden vurderingen i 2008. Udvalget bemærkede endvidere, at disse frakturer havde et tydeligt mønster på røntgenbilleder og kan have en årsagsmæssig sammenhæng med anvendelse af bisfosfonater, især langvarig anvendelse i forbindelse med osteoporose. Udvalget medgav, at dette kunne skyldes bisfosfonaternes virkningsmekanisme, som kan føre til en forsinkelse i reparationen af naturligt forekommende stressfrakturer, selvom den præcise mekanisme ikke er kendt.

På basis af en vurdering af de aktuelt tilgængelige data og de videnskabelige drøftelser i udvalget konkluderede CHMP, at atypiske frakturer i lårbenet sandsynligvis er en klassevirkning ved bisfosfonater, men at sådanne frakturer er sjældne, og at fordelene ved bisfosfonatholdige lægemidler fortsat opvejer risiciene. Produktinformationen skal imidlertid ændres, så den indeholder en advarsel om denne risiko, og i forbindelse med bisfosfonater, som anvendes til osteoporose, skal lægerne anbefales at evaluere behandlingen jævnlige, især efter fem eller flere års behandling.

De fuldstændige ændringer af informationen til læger og patienter kan findes på EMA's websted.

Hvilke anbefalinger blev der fremsat til ordinerende læger og patienter?

- Læger, som ordinerer bisfosfonatholdige lægemidler, skal være bekendt med, at der i sjældne tilfælde kan forekomme atypiske frakturer i femur (lårbenet), især efter langvarig brug. Hvis der er mistanke om en atypisk fraktur i et ben, skal det andet ben også undersøges.

- Læger, som ordinerer disse lægemidler til forebyggelse eller behandling af osteoporose, skal jævnligt vurdere, hvorvidt der er behov for at fortsætte behandlingen, især efter fem eller flere års behandling.
- Patienter, som tager bisfosfonatholdige lægemidler, skal være bekendt med risikoen for atypiske frakturer i lårbenet. De skal fortælle deres læge om alle smerter, svækkelse eller ubehag i lår- eller lyskeområdet, da det kan være en indikation af en mulig fraktur.
- Patienter, som har spørgsmål, skal henvende sig til deres læge eller på apoteket.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 13. juli 2011.

De aktuelle europæiske offentlige vurderingsrapporter for de ni centralt godkendte lægemidler med bisfosfonater, som er berørt af disse indbringelsesprocedurer (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronsyre Teva, Vantavo og Zometa) kan findes på agenturets websted: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).