



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar om granskningen av bisfosfonater och atypiska stressfrakturer

Resultat av nio förfaranden enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse¹

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avslutat en granskning av läkemedel innehållande bisfosfonater på begäran av Storbritannien och Europeiska kommissionen efter rapporter om ökad risk för atypiska stressfrakturer på femur (lårben) i samband med dessa läkemedel. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) har dragit slutsatsen att fördelarna med bisfosfonater fortfarande uppväger riskerna men att varningar för risken för atypiska lårbensfrakturer bör tilläggas i förskrivningsinformationen för alla läkemedel innehållande bisfosfonater i EU.

Vad är bisfosfonater?

Bisfosfonater är läkemedel som används för att behandla och förebygga skelettsjukdomar. De har varit godkända i EU sedan början av 1990-talet för hyperkalcemi (höga halter av kalcium i blodet) och för att förebygga skelettproblem hos cancerpatienter. Sedan mitten av 1990-talet har de även funnits att tillgå för behandling av osteoporos (benskörhet) och Pagets sjukdom (en sjukdom med bentillväxt som ger deformitet av skelettbenen). Bisfosfonater verkar genom att hämma osteoklasterna, de celler som bryter ned benvävnad.

Bisfosfonaterna innefattar alendronsyra, klodronsyra, etidronsyra, ibandronsyra, neridronsyra, parnidronsyra, risedronsyra, tiludronsyra och zoledronsyra. De finns tillgängliga i EU som tabletter och infusionslösningar (för dropp i en ven) under olika handelsnamn och som generiska läkemedel².

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

² Bisfosfonater kan godkännas nationellt eller centralt. De centralt godkända läkemedel innehållande bisfosfonater som berörs av dessa hänskjutningar är Aclasta och Zometa (zoledronsyra), Bondenza, Bonviva, Bondronat och Ibandronic acid Teva (ibandronsyra) samt Adavance och Fosavance (alendronsyra och vitamin D3).



Varför granskades bisfosfonaterna?

2008 noterade CHMP:s arbetsgrupp för biverkningsövervakning (PhVWP) att det fanns ett samband mellan alendronsyra och ökad risk för atypisk lårbensfraktur efter litet eller inget trauma. Som en följd av detta lades en varning till i produktinformationen för läkemedel innehållande alendronsyra i hela Europa. PhVWP drog vid den tidpunkten också slutsatsen att det inte gick att utesluta att det rörde sig om en klasseffekt (en effekt som var gemensam för alla bisfosfonater) och beslutade att fortsätta övervaka frågan noga.

I april 2010 noterade PhVWP att ytterligare data från både publicerad litteratur och rapporter efter utsläppande på marknaden nu fanns tillgängliga som tydde på att atypisk stressfraktur på femur kunde vara en klasseffekt. Arbetsgruppen drog slutsatsen att en ytterligare granskning behövdes för att fastställa om några tillsynsåtgärder krävdes.

Den 20 september 2010 bad den brittiska läkemedelsmyndigheten därför CHMP att utfärda ett yttrande om läkemedel innehållande bisfosfonater och atypiska stressfrakturer och om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör fortsätta gälla, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas i EU. Samtidigt begärde Europeiska kommissionen att CHMP skulle göra samma bedömning för de centralt godkända läkemedlen.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP har granskat alla fallrapporter om stressfrakturer hos patienter som behandlats med bisfosfonater, relevanta data från publicerad litteratur och data som tillhandahållits av de företag som tillverkar bisfosfonater. Kommittén har också tittat på epidemiologiska studier (studier av orsakerna till och fördelningen av sjukdomar i en befolkning).

Vilka slutsatser drog CHMP?

Kommittén noterade att antalet rapporterade atypiska lårbensfrakturer hos användare av bisfosfonater hade ökat sedan granskningen 2008. CHMP noterade också att dessa frakturer hade ett tydligt mönster på röntgenbilder och kan ha samband med användning av bisfosfonater, främst vid långvarig behandling mot osteoporos. Kommittén instämde i att detta kunde ha samband med bisfosfonaternas verkningsmekanism, som skulle kunna leda till att reparationen av naturligt förekommande stressfrakturer fördröjs, även om den exakta mekanismen är okänd.

Utifrån bedömningen av de data som finns tillgängliga i nuläget och den vetenskapliga diskussionen i kommittén drog CHMP slutsatsen att atypiska lårbensfrakturer sannolikt är en klasseffekt av bisfosfonater men att sådana frakturer sällan inträffar och att fördelarna med läkemedel innehållande bisfosfonater fortfarande är större än riskerna. Produktinformationen bör dock ändras genom att en varning läggs till om denna risk, och för bisfosfonater som används vid osteoporos bör läkare rådas att se över behandlingen med jämna mellanrum, särskilt efter behandling under fem år eller längre.

Alla ändringar av informationen till läkare och patienter finns på läkemedelsmyndighetens webbplats.

Vilka är rekommendationerna för förskrivare och patienter?

- Läkare som skriver ut läkemedel innehållande bisfosfonater bör vara medvetna om att atypiska lårbensfrakturer kan inträffa i sällsynta fall, särskilt efter långvarig användning. Om en atypisk fraktur misstänks bör även motsatt femur undersökas.
- Läkare som skriver ut dessa läkemedel som förebyggande behandling mot osteoporos bör regelbundet se över behovet av fortsatt behandling, särskilt efter behandling i fem år eller längre.

- Patienter som tar läkemedel innehållande bisfosfonater bör vara medvetna om risken för atypiskt lårbensbrott. De bör rapportera eventuell smärta, svaghet eller obehagskänsla i lår- eller ljumskområdet till läkaren, eftersom detta kan vara en indikation på en eventuell fraktur.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 13 juli 2011.

Gällande offentliga europeiska utredningsprotokoll (EPAR) för de nio centralt godkända läkemedel innehållande bisfosfonater som berörs av dessa hänskjutningar (Aclasta, Adrovince, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo och Zometa) finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).