

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
PT - Portugal	Arrow ApS Hovedgaden 41, 2, 2970 Horsholm Dinamarca	Ácido Ibandrónico Arrow	150 mg	tabletter	Oral användning
PT - Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15, 2710- 693 Sintra Portugal	Ácido Ibandrónico Sandoz	150 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
PT - Portugal	Pharmathen - Pharmaceutical Industry, S.A. 6, Dervenakion Street, GR-15351 Pallini Attiki Grécia	Quodixor	150 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
SE - Sverige	Orifarm Generics A/S EnergIntravenøs användningej 15 POB 69 DK-5260 Odense S Danmark	Ibandronate Orifarm	50 mg	filmdragerad tablett	Oral användning
SI - Slovenien	Generics UK Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertford Shire EN6 1AG, UK	Ibandronska kislina Mylan 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	filmdragerad tablett	Oral användning

Bilaga II

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresuméer
och bipacksedlar**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller bifosfonater (se bilaga I)

Bifosfonater är läkemedel som används för att behandla och förebygga skelettsjukdomar, däribland hyperkalcemi och förebyggande av skelettproblem hos cancerpatienter samt behandling av osteoporos och Pagets sjukdom.

Efter en granskning genomförd av arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) 2008 beslutades att en varning om atypiska stressfrakturer på det proximala lårbensskäftet skulle införas i produktinformationen för läkemedel som innehåller alendronsyra i hela EU. Frågan togs återigen upp av PhVWP i april 2010 på grund av fall som rapporterats i samband med andra bifosfonater, vilket stödde uppfattningen att atypiska stressfrakturer är en klasseffekt av bifosfonater.

Efter PhVWP:s diskussioner och det ökande antalet data i den publicerade litteraturen och i rapporter efter godkännandet för försäljning som tyder på att atypiska stressfrakturer kan vara en klasseffekt av bifosfonater, bad Storbritannien i september 2010 CHMP att avge ett yttrande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EEG, i dess ändrade lydelse, om huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller bifosfonater skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

CHMP granskade tillgängliga data från icke-kliniska och histologiska studier, relevanta kliniska prövningar, epidemiologiska studier, rapporter efter godkännandet för försäljning och publicerad litteratur.

Icke-kliniska data

Trots att prekliniska studier endast gett begränsad information om risken för atypiska frakturer vid användning av bifosfonater, har några av studierna visat att bifosfonaternas hämmande effekt på benomsättningen kan öka de ackumulerade mikroskadorna och ackumuleringen av glykolyserade slutprodukter och resultera i förändrade biomekaniska egenskaper hos skelettet (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Man har emellertid inte funnit biverkningar på skelettet vid användning av alendronsyra i alla prekliniska studier (Burr et al²).

Definition på en atypisk lårbensfraktur

Expertgruppen inom American society for Bone and Mineral Research (ASBMR) för atypiska subtrokantära lårbensfrakturer och diafysfrakturer har definierat vad som ska anses vara viktiga och mindre viktiga kännetecken på atypiska lårbensfrakturer (Shane et al, 2010³). Expertgruppen rekommenderar att för att en fraktur ska anses vara en atypisk lårbensfraktur måste alla viktiga kännetecken föreligga, medan de mindre viktiga kännetecknen är sådana som ofta förekommer vid atypiska lårbensfrakturer, dock inte hos alla patienter.

¹ **Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. *J Biomech* 2011; 44:386-90.

Hofstaetter JG et al. The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 30: 937-944.

Mashiba T et al Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613-620.

O'Neal JM et al One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* 2010; 47: 241-247.

Tang SY et al Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 887-894.

² **Burr DB et al** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292.

³ **Shane E et al** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294.

På grundval av det låga antalet spontana rapporter om atypiska splitterfrakturer på lårbenet vid användning av bifosfonater, en publicerad fallrapport (Schneider, 2006⁴), samt preliminära data som presenterades vid ASBMR:s sammanträde i oktober (Nitché et al, 2010⁵), beslutade CHMP att vid denna bedömning använda en modifierad falldefinition som anger "icke-splitterfraktur" som ett mindre viktigt kännetecken på en lårbensfraktur i stället för ett viktigt kännetecken.

Mekanismen bakom atypiska frakturer

Mekanismen bakom atypiska frakturer hos patienter som tar bifosfonater är okänd. Flera möjliga mekanismer bakom atypiska frakturer i samband med användning av bifosfonater har föreslagits. Den viktigaste är att den minskade benomsättningen indirekt leder till att skelettet åldras och till att återuppbyggnaden vid naturligt förekommande stressfrakturer går långsammare eller förhindras, även om det inte finns några säkra belägg för detta.

Epidemiologiska studier

Medan vissa epidemiologiska studier tyder på att subtrochantära frakturer och frakturer på lårbensskaftet kan vara vanliga osteoporosfrakturer (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), tyder andra studier på att långtidsanvändning av bifosfonater kan öka risken för subtrochantära frakturer och frakturer på lårbensskaftet (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya 2011¹⁰). Dessa studier rör dock inte specifikt atypiska lårbensfrakturer eftersom de inte innehåller några uppgifter om det radiografiska frakturmönstret.

Det finns dock belägg från studier som innehåller specifika uppgifter om atypiska lårbensfrakturer identifierade med hjälp av radiografi som tyder på att det kan finnas ett orsakssamband mellan dessa frakturer och användning av bifosfonater. Fallkontrollstudier har rapporterat om ett tydligt samband mellan frakturmönstret vid atypiska lårbensfrakturer och användning av bifosfonater (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). I andra studier där det finns radiografiska bevis har man också rapporterat om en förhöjd incidens av atypiska lårbensfrakturer hos patienter som behandlades med bifosfonater jämfört med hos patienter som inte fick sådan behandling. Incidensen kan öka med behandlingstidens längd (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

⁴ **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33.

⁵ **Nitché J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Tillgänglig på <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Besökt den 5 april 2011.

⁶ **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102.

⁷ **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265.

⁸ **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y.

⁹ **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789.

¹⁰ **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233.

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362.

¹² **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392.

¹³ **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010. Tillgänglig på <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Besökt den 5 april 2011.

¹⁴ **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415.

Rapporter efter godkännandet för försäljning

Antalet rapporter om eventuella atypiska lårbensfrakturer som misstänks ha samband med bifosfonater, inlämnade efter godkännandet för försäljning, har ökat sedan PhVWP utförde sin granskning 2008. Även om det största antalet eventuella atypiska lårbensfrakturer än så länge har rapporterats i samband med alendronsyra vid osteoporosbehandling, har rapporter efter godkännandet för försäljning även inlämnats för andra bifosfonater för osteoporosbehandling (etidronsyra, ibandronsyra, risedronsyra och zolendronat), och även för Pagets sjukdom (zolendronat) och onkologiska indikationer (ibandronsyra, pamidronsyra och zolendronat), vilket tyder på att dessa frakturer kan vara en klasseffekt av bifosfonater. Det faktum att inga rapporter förekommer avseende övriga bifosfonater, klodronsyra, neridronsyra och tiludronsyra kan bero på lägre exponering för dessa läkemedel jämfört med övriga bifosfonater och avsaknad av samband kan inte uteslutas.

För närvarande finns det få belägg från litteraturen eller spontanrapporter som stöder ett samband mellan bifosfonater och atypiska frakturer på andra ställen än i lårbenet. Detta kan bero på att atypiska frakturer på andra ställen än i lårbenet vid användning av bifosfonater inte identifieras och rapporterats, eller att de unika egenskaperna hos lårbenet, det ben i kroppen som bär upp den största delen av kroppsvikten, innebär att atypiska frakturer endast uppträder här. Den potentiella risken för atypiska frakturer på andra ställen än i lårbenet kommer även i fortsättningen att övervakas.

Riskfaktorer

Flera möjliga riskfaktorer för atypiska lårbensfrakturer i samband med användning av bifosfonater har föreslagits. Långtidsanvändning av bifosfonater anses vara den största riskfaktorn för atypiska lårbensfrakturer. Den optimala tiden för bifosfonatbehandling vid osteoporos är emellertid inte känd. Det finns idag inga tillförlitliga belägg för värdet av att avbryta bifosfonatbehandlingen. Glukokortikoider och protonpumpshämmare (PPI) har visat sig vara möjliga viktiga riskfaktorer för atypiska lårbensfrakturer. Samtidig behandling med andra läkemedel som motverkar benresorptionen, t.ex. hormonersättningsbehandling och raloxifen, har också föreslagits som möjliga riskfaktorer. Förutom osteoporos är de vanligaste komorbida tillstånden hos patienter med atypisk lårbensfraktur kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller astma, reumatoid artrit och diabetes.

Sammanfattande slutsats

Med beaktande av alla tillgängliga uppgifter drog CHMP slutsatsen att användning av bifosfonater kan ha ett samband med en risk för atypiska lårbensfrakturer och rekommenderade därför att följande information införs i produktinformationen för samtliga bifosfonater:

- En varning läggs till i avsnitt 4.4 i produktresumén (Varningar och försiktighet) om att denna risk bör övervägas, de viktigaste kännetecknen på frakturerna i fråga och det eventuella behovet av att avbryta behandlingen vid misstanke om fraktur.
- Atypiska lårbensfrakturer läggs till i avsnitt 4.8 i produktresumén (Biverkningar), åtföljt av ett uttalande om att denna biverkning är en klasseffekt av alla bifosfonater.

Med tanke på att det saknas underlag för vad som är optimal behandlingstid vid bifosfonatbehandling av osteoporos och med tanke på att behandlingstiden är en riskfaktor för atypiska lårbensfrakturer, rekommenderade CHMP också att information skulle läggas till i avsnitt 4.2 i produktinformationen för bifosfonater som är godkända för osteoporosbehandling. Informationen ska gälla behovet av regelbundna och individuella bedömningar av om patienten behöver fortsatt bifosfonatbehandling, i synnerhet om behandlingen pågått i fem år.

CHMP drog slutsatsen att resultaten av denna granskning inte förändrar det totala nytta-riskförhållandet för enskilda bifosfonater vid de godkända indikationerna.

Skäl till ändring av produktresuméer och bipacksedlar

CHMP rekommenderade att villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller bifosfonater (se bilaga I), för vilka relevanta avsnitt av produktresumé och bipacksedel anges i bilaga III och underställt de villkor som fastställs i bilaga IV till detta yttrande, ändras av följande skäl:

- Kommittén beaktade det ärende som hänskjutits i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, som gällde läkemedel som innehåller bifosfonater.
- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som lämnats in (prekliniska, kliniska och epidemiologiska studier, rapporter efter godkännandet för försäljning och publicerad litteratur) som rör risken för atypiska lårbensfrakturer vid användning av bifosfonater.
- På grundval av tillgängliga uppgifter, huvudsakligen från epidemiologiska studier och rapporter efter godkännandet för försäljning, fann CHMP att användning av bifosfonater kan ha samband med en risk för atypiska lårbensfrakturer. CHMP fann också att den största riskfaktorn för dessa frakturer troligtvis är långtidsbehandling med bifosfonat.
- CHMP beslutade att produktinformationen för samtliga bifosfonater ska innehålla en varning i avsnitt 4.4 om risken för atypiska lårbensfrakturer och att denna biverkning även ska förtecknas i avsnitt 4.8 i produktresumén. CHMP beslutade också att information skulle läggas till i avsnitt 4.2 i produktinformationen för bifosfonater godkända för osteoporosbehandling, rörande behovet av regelbundna och individuella bedömningar av patientens behov av fortsatt bifosfonatbehandling, i synnerhet om behandlingen pågått i fem år.