

PROTELOS
VALMISTEYHTEENVETO
10.10.2016

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annospussi sisältää 2 g strontiumranelaaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Jokainen annospussi sisältää myös 20 mg aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.
Keltaisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suuri murtumien riski ja joita ei ole mahdollista hoitaa muilla osteoporoosin hoitoon hyväksytyillä lääkevalmisteilla esimerkiksi vasta-aiheiden vuoksi tai koska ne eivät sovi potilaalle. Strontiumranelaaatti vähentää postmenopausaalisten naisten nikama- ja lonkkamurtumien riskiä (ks. kohta 5.1).

Päätöksen strontiumranelaaatin määräämisestä on perustuttava kunkin potilaan yksilöllisten kokonaisriskien arviointiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta osteoporoosin hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 2 g:n annospussi kerran päivässä suun kautta.

Sairauden luonteesta johtuen strontiumranelaaatti on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Ruoka, maito ja maitotuotteet vähentävät strontiumranelaaatin imeytymistä ja siksi PROTELOS on otettava ruokailujen välillä. Hitaan imeytymisen vuoksi PROTELOS pitäisi ottaa nukkumaan mentäessä, mieluummin vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen (ks. kohta 4.5 ja 5.2).

Strontiumranelaatilla hoidetuille potilaille pitäisi antaa D-vitamiini- ja kalsiumlisää, jos niiden saanti ruokavaliosta on riittämätöntä.

Iäkkäät

Strontiumranelaanin teho ja turvallisuus on osoitettu monen ikäisillä (iältään jopa 100-vuotiaita hoidon alussa) aikuisilla miehillä ja postmenopausaalilla osteoporoottisilla naisilla. Annosta ei tarvitse muuttaa ikääntyneillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Strontiumranelaaattia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-70 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

PROTELOS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Otettava suun kautta.

Annospussien sisältämät rakeet tulee ottaa suspensiona sekoitettuna vähintään 30 ml:aan (noin yksi kolmasosa normaali lasillisesta) vettä.

Vaikka tutkimukset käytön aikana ovat osoittaneet, että strontiumranelaaatti on stabiili suspensiossa 24 tuntia valmistuksen jälkeen, suspensio tulisi juoda heti sen valmistuttua.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Parhailaan sairastettava tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia, kuten syvä laskimotukos ja keuhkoembolia.
- Tilapäinen tai pysyvä immobilisaatio esim. leikkauksen jälkeen tai pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä.
- Todettu, parhailaan sairastettava tai aiemmin sairastettu iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iskeemiset sydäntapahtumat

Postmenopausaalilla osteoporoosipotilailla tehdyissä yhdistetyissä, satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa PROTELOS-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin sydäninfarktien huomattavaa lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 4.8).

Potilas on tutkittava sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien riskien suhteen ennen hoidon aloittamista.

Jos potilaalla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi), strontiumranelaaattihoitoa on annettava vain tarkan harkinnan jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Näitä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia riskejä on seurattava säännöllisesti PROTELOS-hoidon aikana, yleensä 6–12 kuukauden välein.

Jos potilaalle kehittyy iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti, aivoverisuonitauti tai jos potilaan verenpainetauti ei ole hallinnassa, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboembolia

Faasi III:n plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa strontiumranelaaattihoito yhdistettiin laskimotromboemboolian vuosittaisen esiintyvyyden kasvuun, mukaan lukien keuhkoveritulppa (ks. kohta 4.8). Tämän löydöksen syytä ei tiedetä. PROTELOS on vasta-aiheista, jos potilaalla on

aiemmin esiintynyt laskimotromboembolia (ks. kohta 4.3) ja valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on laskimotromboemبولian riski.

Jos hoidettava potilas on yli 80-vuotias ja hänellä on laskimotromboemبولian riski, PROTELOS-hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen.

PROTELOS-hoito on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilas immobilisoituu sairauden tai muun tilan vuoksi (ks. kohta 4.3) ja asianmukaisesti ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin immobilisaatioon johtanut tila on korjautunut ja potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen. Jos potilaalle ilmaantuu laskimotromboembolia, PROTELOS-hoito on lopetettava.

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

PROTELOSin käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2), sillä strontiumranelaanin turvallisuutta luulle ei ole osoitettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidetaan strontiumranelaatilla. Hyvän hoitokäytännön mukaisesti suositellaan, että kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdään säännöllisesti munuaisten toiminnan arviointi. Jos potilaalle kehittyy vakava munuaisten vajaatoiminta, PROTELOS-hoidon jatkaminen on arvioitava tapauskohtaisesti.

Ihoreaktiot

PROTELOS-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita [DRESS]).

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä ja niiden ilmaantumisesta on seurattava tarkoin. Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin ilmaantumisen riski on suurin hoidon ensimmäisinä viikkoina ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, ilmaantumisen riski on suurin noin 3–6 hoitoviikon jälkeen.

Jos potilaalla on Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai löydöksiä (esim. etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) tai lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (esim. ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, kuten adenopatiaa, hepatiitti, interstitiaalinen munuaissairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus), PROTELOS-hoito on heti lopetettava.

Paras hoitotulos Stevens-Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, hoidossa saadaan, kun diagnoosi tehdään varhaisessa vaiheessa ja reaktioon liittyväksi epäillyn lääkkeen käyttö lopetetaan heti. Lääkkeen käytön lopettamiseen varhaisessa vaiheessa liittyy parempi ennuste. Lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, hoitotulos on useimmiten hyvä, kun PROTELOS-hoito lopetetaan ja kortikosteroidihoito aloitetaan tarvittaessa. Toipuminen voi olla hidasta, ja oireyhtymän on joissakin tapauksissa raportoitu uusiutuneen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen.

Jos potilaalle on kehittynyt PROTELOS-valmisteen käyttöön liittyvä Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, PROTELOS-hoitoa ei saa enää koskaan aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu aasialaisperäisillä potilailla muita suuremmalla esiintymistiheydellä, mutta ne ovat silti harvinaisia (ks. kohta 4.8).

Retrospektiivisessä, tapauskontrolloidussa, farmakogeneettisessä tutkimuksessa on todettu, että alleelit HLA-A*33:03 ja HLA-B*58:01 ovat han-kiinalaisilla potilailla strontiumranelaanin liittyvän Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin mahdollisia geneettisiä riskitekijöitä. Alleelien HLA-A*33:03 ja HLA-B*58:01 seulontaa pitää harkita, jos mahdollista, ennen PROTELOS-hoidon aloittamista han-kiinalaista syntyperää oleville potilaille. Jos testituloksena on toisen tai kummankin alleelin suhteen positiivinen, PROTELOS-hoitoa ei pidä aloittaa. Jos genotyyppityksessä ei todeta näitä alleeleja, se ei kuitenkaan sulje pois Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin mahdollisuutta.

Yhteisvaikutukset laboratoriokokeiden kanssa

Strontium häiritsee kolorimetrimenetelmiä, joissa määritetään veren ja virtsan kalsiumpitoisuuksia. Tämän vuoksi lääketieteellisissä tutkimuksissa tulisi käyttää induktiivisesti kytkettyjä plasma-atomiemissiospektrometrisia tai atomiabsorptiospektrometrisia menetelmiä, jotta voidaan olla varmoja veren ja virtsan kalsiumpitoisuuksien määrittysten tarkkuudesta.

Apuaineet

PROTELOS sisältää aspartaamia, fenyylialaniinin lähteen, mikä voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville ihmisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoka, maito ja maitotuotteet sekä kalsiumia sisältävät lääkevalmisteet voivat vähentää strontiumranelatiin hyötyosuutta noin 60-70 %:a. Tämän vuoksi PROTELOSin ja näiden tuotteiden ottamisen välillä pitäisi olla vähintään 2 tuntia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2.).

Koska kaksiarvoiset kationit voivat muodostaa komplekseja oraalisten tetrasykliini- (esim. doksisykliinin) ja kinoloniantibioottien (esim. siprofloksasiinin) kanssa ruoansulatuskanavassa ja siten vähentää niiden imeytymistä, strontiumranelatiin ottamista samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa ei suositella. Varmuuden vuoksi PROTELOS-hoito tulisi keskeyttää oraalisen tetrasykliini- tai kinoloniantibiootihoidon ajaksi.

In vivo kliininen interaktiotutkimus osoitti, että alumiini- ja magnesiumhydroksidien ottaminen joko kaksi tuntia ennen strontiumranelatiin ottoa tai yhtä aikaa sen kanssa johti strontiumranelatiin imeytymisen pieneen vähenemiseen (AUC laski 20-25 %), kun taas annettaessa antasidi kaksi tuntia strontiumranelatiin annon jälkeen imeytyminen säilyi lähes samana. Tämän vuoksi on suositeltavaa ottaa antasidit vähintään kaksi tuntia PROTELOSin oton jälkeen. Jos tämä annostusohje on kuitenkin epäkäytännöllinen johtuen suosituksesta ottaa PROTELOS nukkumaan mennessä, yhtäaikainen otto on hyväksyttävää.

Mitään yhteisvaikutuksia ei todettu suun kautta otettavien D-vitamiinilisien kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei saatu mitään todisteita yhteisvaikutuksista tai merkittävästä veren strontiumtason noususta niiden lääkkeiden kanssa, joita yleisesti voidaan olettaa määrättävän samanaikaisesti PROTELOSin kanssa kohderyhmälle. Näihin kuuluivat: ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo), anilidit (kuten parasetamoli), H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät, diureetit, digoksiini ja sydänglykosidit, orgaaniset nitraatit ja muut sydänsairauksiin käytettävät vasodilataattorit, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat, ACE-estäjät, angiotensiini II antagonistit, selektiiviset beta-2 adrenoseptoriagonistit, suun kautta otettavat antikoagulantit, verihiutaleiden aggregaation estäjät, statiinit, fibraatit ja bentsodiatsepiini johdannaiset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja strontiumranelatiin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläintutkimuksissa suurilla annoksilla on ollut palautuvia vaikutuksia raskauden aikana hoidettujen rottien ja kaniin jälkeläisten luihin (ks. kohta 5.3.). Mikäli PROTELOSia käytetään epähuuomiolla raskauden aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Strontiumranelatiin fysikokemialliset ominaisuudet viittaavat sen erittymiseen ihmisen rintamaitoon.. PROTELOSia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naaraspuolisten eläinten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Strontiumranelatiilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

PROTELOSia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa lähes 8000 koehenkilöllä. Pitkäaikaisen käytön turvallisuutta on arvioitu faasi III:n tutkimuksissa postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla, joita hoidettiin jopa 60 kuukauden ajan strontiumranelaatilla annoksella 2 g päivässä (n = 3352) tai plasebolla (n = 3317). Hoidon alussa potilaiden keski-ikä oli 75 vuotta ja 23 % osallistuvista potilaista oli 80-100 -vuotiaita.

Yleisimmät haittavaikutukset postmenopausaalisilla osteoporosisipotilailla tehtyjen satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä olivat pahoinvointi ja ripuli, joita yleensä tavattiin hoidon alussa ilman huomattavia eroja ryhmien kesken. Hoidon lopettaminen johtui useimmiten pahoinvoinnista.

Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja haittavaikutusten laadussa riippumatta siitä olivatko potilaat alle tai yli 80 vuotta hoidon alussa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu strontiumranelaatilla kliinisten tutkimusten ja/tai markkinoille tulon jälkeisten kokemusten perusteella.

Haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavalla tavalla jaoteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Lymfadenopatia (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
	Harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta# Eosinofilia (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkolesterolemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
		Tajunnan häiriöt
		Muistinmenetykset
		Heitehuimaukset
		Parestesiat
	Melko harvinainen	Kouristuskohtaukset
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kiertohuimaukset (vertigo)
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Laskimotromboembolia (VTE)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Keuhkoputkien hyperreaktiivisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
		Ripuli ja löysät ulosteet
		Oksentelu
		Vatsakipu
		Maha-suolikanavan kipu
		Ruokatorven refluksitauti
		Dyspepsia
		Ummetus
		Ilmavaivat
	Melko harvinainen	Suun limakalvon ärsytys (suutulehdus ja/tai suun haavaumat)
Suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatiitti

	Melko harvinainen	Seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihon yliherkkyysoireet (ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema) [§]
	Yleinen	Ekseema
	Melko harvinainen	Dermatiitti Hiustenlähtö
	Harvinainen	Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS) (ks. kohta 4.4)#
	Hyvin harvinainen	Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi* (ks. kohta 4.4)#
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu ja luustokipu (lihaskouristus, lihaskipu, luukipu, nivelkipu, raajakipu) [§]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Perifeerinen turvotus
	Melko harvinainen	Kuume (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
		Sairaudentunne
Tutkimukset	Yleinen	Kreatiiniinifosfokinaasin (CPK) aktiivisuuden nousu veressä ^a

[§] Esiintyvyys oli kliinissä tutkimuksissa samankaltainen lääkeainetta ja lumelääkettä saaneissa ryhmissä.

* Raportoitu Aasian maissa harvinaisina tapauksina.

Jos haittavaikutusta ei havaittu kliinissä tutkimuksissa, 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ole suurempi kuin 3/X, jolloin X edustaa koko näytekoko, joka on laskettu kaikista olennaisista kliinistä tutkimuksista.

^a Lihaskipu > 3 kertaa normaaliarvoa korkeampi arvo. Useimmissa tapauksissa nämä arvot palasivat itsestään normaaleiksi ilman, että hoitoa tarvitsi muuttaa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboembolia

Laskimotromboembolioiden vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi havaittiin vaiheen III tutkimuksissa 5 vuoden aikana noin 0,7 %, jolloin strontiumranelatihoitoa saaneiden potilaiden suhteellinen riski lumehoitoa saaneisiin verrattuna on 1,4 (95 %:n luottamusväli = [1,0; 2,0]) (ks. kohta 4.4).

Sydäninfarkti

Postmenopausaalilla osteoporoosipotilailla tehdyissä yhdistetyissä satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa on havaittu sydäninfarktien huomattavaa lisääntymistä strontiumranelatihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (1,7 % versus 1,1 %), jolloin suhteellinen riski on 1,6 (95 %:n luottamusväli = [1,07; 2,38]).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa strontiumranelattia annettiin 4 g päivässä 25 päivän ajan terveille postmenopausaalille naisille, todettiin strontiumranelatin hyvä siedettävyyttä. Jopa 11 g:n kerta-annosten antaminen terveille nuorille vapaaehtoisille miehille ei aiheuttanut mitään erityisiä oireita.

Hoito

Kliinisissä tutkimuksissa annettujen yliannosten (jopa 4 g/päivä enintään 147 päivän ajan) jälkeen ei havaittu mitään kliinisesti merkittäviä tapahtumia.

Vaikuttavan aineen imeytymistä voidaan vähentää maidolla ja antasideilla. Mikäli yliannostus on voimakas, voidaan harkita oksettamista imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet - Muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX03.

Vaikutusmekanismi

In vitro, strontiumrelaatti:

- lisää luun muodostumista luukudosviljelmissä sekä osteoblastien esiasteiden replikaatiota ja kollageenisynteesiä luukudosviljelmissä.
- vähentää luun resorptiota vähentämällä osteoklastien erikoistumista ja niiden resorptioaktiiviteettia.

Tämä muuttaa luun aineenvaihdunnan tasapainon luunmuodostumisen hyväksi.

Strontiumrelaatin aktiivisuutta on tutkittu lukuisissa ei-kliinisissä malleissa. Erityisesti terveillä rotilla strontiumrelaatti lisää trabekulaarista luumassaa, trabekkelien lukumäärää ja paksuutta, mikä johtaa luun vahvuuden paranemiseen.

Hoidettujen eläinten ja ihmisten luukudoksessa strontium adsorboituu pääasiassa luun kidepintaan ja vain vähäisessä määrin korvaa kalsiumin äskettäin muodostuneen luun apatiittikiteissä.

Strontiumrelaatti ei muuta luun kideominaisuuksia. Faasi III:n tutkimuksissa ei havaittu vahingollisia vaikutuksia luun laatuun tai mineralisaatioon suoliluun harjasta otetuissa koepaloissa, jotka otettiin jopa 60 kuukautta kestäneen strontiumrelaattihoidon jälkeen (annos 2 g päivässä).

Strontiumin luuhun jakautumisen (ks. kohta 5.2) ja strontiumin kalsiumiin verrattuna voimakkaamman röntgensäteiden absorptioon yhteisvaikutus johtaa luun mineraalitiheyden (BMD) lisääntymiseen kaksoisfotoni-röntgensäde-absorptiometriamittauksessa (DXA). Saatavilla olevan tiedon mukaan nämä tekijät selittävät noin 50 %:a mitatusta muutoksesta luun mineraalitiheydessä yli 3 vuotta kestäneessä PROTELOS-hoidossa annoksella 2 g/päivä. Tämä tulisi ottaa huomioon, kun tulkitaan muutoksia luun mineraalitiheydessä PROTELOS-hoidon aikana. Faasi III:n tutkimuksissa, joissa osoitettiin PROTELOS-hoidon teho murtumien ehkäisyssä, PROTELOSia saaneilla mitattu luun mineraalitiheyden keskiarvo kasvoi lähtöarvosta noin 4 %:lla per vuosi lanne-selkärangassa ja 2 %:lla per vuosi reisiluun kaulassa, ja tutkimuksesta riippuen saavutti 13-15 % ja 5-6 % 3 vuoden jälkeen.

Faasi III:n tutkimuksessa plaseboon verrattuna biokemiallisten luun muodostumisen merkkiaineiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi ja tyyppi I prokollageenin C-terminaalinen propeptidi) määrä suureni ja luun resorptioon merkkiaineiden (ristisidoksia sisältävät seerumin C-telopeptidi ja virtsan N-telopeptidi) määrä väheni 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta jopa 3 vuoden ajan.

Strontiumrelaatin farmakologisten vaikutusten seurauksena havaittiin lievää seerumin kalsium- ja lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien laskua sekä veren fosforipitoisuuden ja alkalisen fosfataasin kokonaisaktiivisuuden nousua ilman havaittavia kliinisiä oireita.

Kliininen teho

Osteoporoosi määritellään selkärangan tai lonkan luun mineraalitiheytenä, joka on vähintään 2,5 SD (keskihajontayksikköä) alle nuorten normaalin keskiarvon. Postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyy lukuisia riskitekijöitä, kuten alhainen luumassa, alhainen luun mineraalitiheys, aikaiset vaihdevuodet, aikaisempi tupakointi ja aiemmin suvussa esiintynyt osteoporoosi. Luunmurtumat ovat osteoporoosin kliininen seuraus. Luunmurtumien riski kasvaa riskitekijöiden määrän lisääntyessä.

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito:

PROTELOSin murtumien estokykyä tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa faasi III – tutkimuksessa: SOTI –tutkimus ja TROPOS –tutkimus. SOTI:iin osallistui 1649 postmenopausaalista naista, joilla oli todettu osteoporoosi (alhainen lannerangan luun mineraalitiheys ja aikaisempi nikamamurtuma) ja joiden keski-ikä oli 70 vuotta. TROPOS:iin osallistui 5091 postmenopausaalista osteoporoosia sairastavaa naista (alhainen reisiluun kaulan tiheys ja aikaisempi murtuma useammalla kuin puolella potilaista, joiden keski-ikä oli 77 vuotta. Yhteensä SOTI:iin ja TROPOS:iin osallistui 1556 potilasta, jotka olivat yli 80 vuotta tutkimusten alkaessa (23,1 % tutkimusjoukosta). Molempien tutkimusten ajan potilaat saivat hoitoannoksensa (2 g päivässä strontiumranelaatia tai plaseboa) lisäksi sopivaa kalsium- ja D-vitamiinilisää.

PROTELOS-hoito vähensi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä 41 % yli 3 vuoden ajan SOTI-tutkimuksessa (Taulukko 1). Vaikutus oli merkittävä ensimmäisestä vuodesta lähtien. Samanlaisia etuja havaittiin naisilla, joilla oli alussa useita murtumia. Kliinisten nikamamurtumien osalta (määritettynä murtumiksi, joihin liittyy selkäkipu ja/tai vähintään 1 cm:n pituuden menetys) suhteellinen riski väheni 38 %. Plaseboryhmään verrattuna PROTELOS myös vähensi niiden potilaiden määrää, joiden pituus lyheni vähintään 1 cm:llä. Arvioitaessa elämänlaatua QUALIOST:n spesifisellä asteikolla sekä SF-36 yleisasteikon yleisterveysten havaintopisteillä havaittiin, että PROTELOSista on enemmän hyötyä kuin plasebosta. TROPOS –tutkimuksessa vahvistettiin PROTELOSin teho uusien nikamamurtumien riskin pienentämisessä, mukaan lukien osteoporootisilla potilailla, joilla ei ollut alussa murtumahaurautta.

Taulukko 1: Nikamamurtumien esiintyvyys ja suhteellisen riskin pieneminen potilailla

Tutkimus	Plasebo	PROTELOS	Suhteellisen riskin pieneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo
SOTI	N = 723	N = 719	
Uusi nikamamurtuma 3 vuoden aikana	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p<0,001
Uusi nikamamurtuma 1. vuoden aikana	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p<0,001
Uusi kliininen nikamamurtuma 3 vuoden aikana	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Uusi nikamamurtuma 3 vuoden aikana	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p<0,001

SOTI- ja TROPOS-tutkimusten yhteisanalyysi osoitti, että potilailla, jotka olivat yli 80-vuotiaita tutkimuksen alkaessa, PROTELOS vähensi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä 32 % 3-vuotisen hoitojakson aikana (esiintyvyys strontiumranelaatilla 19,1 % vs. 26,5 % plasebolla).

SOTI- ja TROPOS-tutkimusten potilaista, joilla lanne-selkärangan ja/tai reisiluun kaulan luun mineraalitiheys oli hoidon alussa luukatoalueella ja joilla ei ollut aikaisempia murtumia, mutta joilla oli lisäksi ainakin yksi luunmurtumille altistava riskitekijä (N = 176), tehtiin posteriorinen analyysi, jonka mukaan PROTELOS vähensi ensimmäisen nikamamurtuman riskiä 72 %:lla 3 vuoden aikana (nikamamurtuman esiintyvyys 3,6 % strontiumranelaatilla vs. 12,0 % plasebolla).

Posteriorinen analyysi tehtiin TROPOS-tutkimuksen potilaiden osaryhmälle, jotka olivat lääketieteellisesti erityisen kiinnostavia ja hyvin alttiita murtumille [määritettynä reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-pisteinä ≤ -3 SD (valmistajan raja-alue vastaa $-2,4$ SD käyttäen NHANES III:sta)

ja ikänä ≥ 74 vuotta (n = 1977, eli 40 %:a TROPOS-tutkimuksen joukosta)]. Tässä ryhmässä yli 3 hoitovuoden aikana PROTELOS pienensi lonkkamurtuman riskiä 36 %:lla verrattuna plaseboryhmään (Taulukko 2).

Taulukko 2: Lonkkamurtumien esiintyvyys ja suhteellisen riskin pieneneminen potilailla, joiden luun mineraalitiheys oli $\leq -2,4$ SD (NHANES III) ja ikä ≥ 74 vuotta

Tutkimus	Plasebo	PROTELOS	Suhteellisen riskin pieneneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo
TROPOS	N = 995	N = 982	
Lonkkamurtuma 3 vuoden aikana	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p = 0,046

Osteoporoosin hoito miehillä:

PROTELOS-valmisteen teho osteoporoosia sairastaville miehille osoitettiin kaksi vuotta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa analysoitiin vuoden hoidon jälkeen tehdyssä pääanalyysissä 243 potilasta (intent-to-treat-potilasjoukko, jossa 161 potilasta sai strontiumranelaatia), joilla oli suuri murtumien riski (keski-ikä 72,7 vuotta; lannerangan mineraalitiheyden keskimääräiset T-pisteet olivat -2,6; 28 % aiemmista nikamamurtumista).

Kaikki potilaat saivat päivittäin kalsiumlisää (1000 mg) ja D-vitamiinia (800 IU).

Mineraalitiheyden havaittiin lisääntyneen tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna jo 6 kuukauden kuluttua PROTELOS-hoidon aloittamisen jälkeen.

Lanne-selkärangan keskimääräisen mineraalitiheyden havaittiin suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi 12 kuukauden aikana, pääasiallinen tehon kriteeri (arvio (keskivirhe) = 5,32 % (0,75); 95 % CI = [3,86; 6,79]; p < 0,001), mikä vastasi havaintoa postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä murtumien estoa selvittäneessä vaiheen III pivotaalitutkimuksessa.

Reisiluun kaulan mineraalitiheyden ja lonkan kokonaismineraalitiheyden havaittiin 12 kuukauden kuluttua suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset PROTELOS-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien osteoporoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Strontiumranelaatit on muodostunut kahdesta stabiilista strontiumatomista ja yhdestä raneliinihappomolekyylistä. Orgaanisen osan ansiosta saavutetaan paras mahdollinen kompromissi molekyylipainon, farmakokinetiikan ja molekyylin imeytymisen suhteen. Strontiumin ja raneliinihapon farmakokinetiikka on määritetty terveillä nuorilla miehillä ja terveillä postmenopausaalisilla naisilla sekä pitkäaikaisessa altistuksessa osteoporoottisilla miehillä ja postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla, mukaan lukien vanhemmilla naisilla.

Raneliinihapon imeytyminen, jakautuminen ja sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä johtuen sen korkeasta polaarisuudesta. Raneliinihappo ei kumuloidu, ja sen metaboliasta eläimissä tai ihmisissä ei ole todisteita. Imeytynyt raneliinihappo eliminoituu nopeasti muuttumattomana munuaisten kautta.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 2 g:n strontiumranelaatianoksen jälkeen strontiumin absoluuttinen hyötyosuus on noin 25 % (vaihteluväli 19-27 %). Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 3-5 tunnin kuluttua 2 g kerta-annoksen jälkeen. Vakaa taso saavutetaan 2 viikon hoitoajan jälkeen. Strontiumranelatiin ottaminen kalsiumin tai ruoan kanssa vähentää strontiumin hyötyosuutta noin 60-70 %:a verrattuna sen ottamiseen 3 tuntia ruoan jälkeen. Strontiumin suhteellisen hitaan imeytymisen vuoksi ruoan ja kalsiumin ottamista pitäisi välttää sekä ennen että jälkeen PROTELOSin ottamisen. Suun kautta otetulla D-vitamiinilisällä ei ole vaikutusta strontiumin imeytymiseen.

Jakautuminen

Strontiumin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Strontiumin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on alhainen (25 %) ja strontiumilla on korkea affiniteetti luukudokseen. Strontiumpitoisuuden mittaaminen suoliluun harjun koepaloista potilailta, joita hoidettiin jopa 60 kuukautta strontiumranelaatilla annoksella 2 g/päivä, osoittaa, että luun strontiumpitoisuudet voivat saavuttaa vakaan tason noin 3 hoitovuoden jälkeen. Saatavilla ei ole potilastietoa, joka kuvaisi strontiumin eliminaatiokinetiikkaa luusta hoidon lopettamisen jälkeen.

Biotransformaatio

Kahdenarvoisena kationina strontium ei metaboloitu. Strontiumranelaatit eivät estä sytokromi P450 entsyymejä.

Eliminaatio

Strontiumin eliminaatio on ajasta ja annoksesta riippumaton. Strontiumin efektiivinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Strontiumin erittyminen tapahtuu munuaisten ja ruoansulatuskanavan kautta. Sen plasmapuhdistuma on noin 12 ml/min (CV 22 %) ja munuaispuhdistuma on noin 7 ml/min (CV 28 %).

Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä

Iäkkäät

Kohderyhmän farmakokineettiset tiedot eivät osoittaneet riippuvuutta kohderyhmän iän ja strontiumin puhdistuman välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30-70 ml/min) strontiumin puhdistuma pienenee, kun kreatiniinin puhdistuma pienenee (noin 30 %:n lasku kreatiniinin puhdistuman ollessa 30-70 ml/min), mikä johtaa strontiumin plasmatasojen nousuun. Faasi III:n tutkimuksissa 85 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli 30-70 ml/min, 6 %:lla alle 30 ml/min hoidon alussa ja kreatiniinin puhdistuman keskiarvo oli noin 50 ml/min. Annosta ei täten tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), ei ole saatavilla farmakokineettisiä arvoja.

Maksan vajaatoiminta

Potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla farmakokineettisiä arvoja. Strontiumin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella vaikutus on epätodennäköinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Strontiumranelaatit antaminen suurina annoksina jatkuvasti suun kautta jyrsijöille aiheutti luuston ja hampaiden poikkeavuutta, pääasiassa spontaaneja murtumia ja viivästynyttä mineralisaatiota, jotka olivat palautuvia hoidon lopettamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia raportoitiin 2-3 kertaa korkeammilla luun strontiumtasoilla kuin enintään 3 vuoden hoidon ihmisille aiheuttamalla luun strontiumtasoilla. Tiedot pidempiaikaisen altistuksen aiheuttamasta strontiumranelaatit kertymisestä luustoon ovat vähäisiä.

Kehitystoksisuustutkimukset rotilla ja kaneilla johtivat jälkeläisten luiden ja hampaiden poikkeamiin (esim. taipuneet pitkät luut ja aaltoilevat kylkiluut). Rotilla nämä vaikutukset olivat palautuvia 8 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Strontiumranelaatit ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi on tehty Euroopan ERA-ohjeiden mukaisesti.

Strontiumranelaatista ei aiheudu riskiä ympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)
Maltodekstriini
Mannitoli (E421)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

- 3 vuotta.
- Strontiumranelaatista on stabiili suspensiossa 24 tuntia veteen sekoittamisesta. On kuitenkin suositeltavaa juoda suspensio välittömästi valmistuksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Paperi/polyetyyleeni/alumiini/polyetyyleeni-annospusseja.

Pakkauskoot

Rasiat sisältävät 7, 14, 28, 56, 84 tai 100 annospussia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/288/001
EU/1/04/288/002
EU/1/04/288/003
EU/1/04/288/004
EU/1/04/288/005
EU/1/04/288/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/09/2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22/05/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 10.10.2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran, 45520 Gidy, Ranska
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus
Ei-interventiotutkimuksena toteutettava turvallisuustutkimus sovellettujen riskin minimointitoimenpiteiden tehon arvioimiseksi, mukaan lukien kuvaus päivittäisessä kliinisessä hoitotyössä hoidetusta potilasjoukosta, valmisteen käyttötavoista ja sydän- ja verisuonitautiriskistä. Kun tutkimussuunnitelma on hyväksytty, tutkimuksen vuosiraportit on toimitettava määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteydessä tutkimuksen loppuraportin toimittamiseen saakka, jonka määräaika on joulukuu 2017.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on kussakin jäsenvaltiossa, jossa PROTELOS on markkinoilla, sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa lopullisesta koulutusohjelmasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että seuraava koulutuspaketti toimitetaan kussakin jäsenvaltiossa, jossa PROTELOS on markkinoilla, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa keskustellusti ja sovitusti kaikille niille lääkäreille, jotka oletettavasti määräävät PROTELOS-valmistetta potilaille:

- valmisteyhteenvedo
- pakkausseloste
- lääkettä määrävän lääkärin opas ja tarkistuslista
- potilaskortti.

Lääkettä määrävän lääkärin oppaan ja tarkistuslistan pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- PROTELOS on tarkoitettu vain vaikean osteoporoosin hoitoon potilaille, joilla on suuri murtumien riski ja joita ei ole mahdollista hoitaa muilla osteoporoosin hoitoon hyväksytyillä lääkevalmisteilla esimerkiksi vasta-aiheiden vuoksi tai koska ne eivät sovi potilaalle.
- PROTELOS-hoidon aloittamisen pitää perustua arvioon potilaan yksilöllisestä kokonaisriskistä.
- Kaikille potilaille pitää kertoa selvästi, että sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia riskejä on seurattava säännöllisesti yleensä 6–12 kuukauden välein.
- Jokaiselle potilaalle pitää antaa potilaskortti.
- PROTELOS on vasta-aiheista eikä sitä saa käyttää potilaan hoitoon, jos potilaalla on
 - todettu, parhailtaan sairastettava tai aiemmin sairastettu iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus
 - huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti
 - parhailtaan sairastettava tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia, kuten syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
 - tilapäinen tai pysyvä immobilisaatio esim. leikkauksen jälkeen tai pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä
 - yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (strontiumranelaatille) tai apuaineille.
- PROTELOS-hoidossa pitää olla varovainen
 - jos potilaalla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, kuten korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi
 - jos potilaalla on laskimotromboemبولian riski. Jos hoidettava potilas on yli 80-vuotias ja hänellä on laskimotromboemبولian riski, PROTELOS-hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen.
- Hoito on joko keskeytettävä tai lopetettava seuraavissa tilanteissa:
 - jos potilaalle kehittyy iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti, aivoverisuonitauti tai jos potilaan verenpaine ei ole hallinnassa, hoito on lopetettava
 - hoito on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilas immobilisoituu sairauden tai muun tilan vuoksi
 - jos potilaalla on Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai löydöksiä tai lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (esim. ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, kuten adenopatiaa, hepatiitti, interstitiaalinen munuaissairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus), PROTELOS-hoito on heti lopetettava. Jos potilaalle on kehittynyt PROTELOS-valmisteen käyttöön liittyvä Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, PROTELOS-hoitoa ei saa enää aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.
- Lääkettä määrävän lääkärin oppaaseen sisältyy tarkistuslista, jossa lääkettä määräviä lääkäreitä muistutetaan valmistetta koskevista vasta-aiheista, varoituksista ja varotoimista ennen lääkkeen määräämistä sekä tueksi sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvan riskin säännölliseen seurantaan.

Potilaskorttiin pitää sisältyä seuraavat keskeiset viestit:

- potilaskorttia on tärkeää näyttää kaikille potilaan hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille
- PROTELOS-hoidon vasta-aiheet
- sydäninfarktin, laskimotromboemboolian ja vakavien ihoreaktioiden keskeiset oireet ja löydökset
- milloin pitää hakeutua kiireellisesti lääkärinhoitoon
- sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvan riskin säännöllisen seuraamisen tärkeys.

PROTELOSI
PRODUKTRESUMÉ
10.10.2016

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dospåse innehåller också 20 mg aspartam (E951).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral suspension.

Gult granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår osteoporos:

- hos postmenopausala kvinnor
- hos vuxna män

med hög risk för frakturer, för vilka behandling med andra läkemedel som är godkända för behandling av osteoporos inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans. Hos postmenopausala kvinnor minskar strontiumranelat risken för vertebral- och höftfrakturer (se avsnitt 5.1).

Beslutet att förskriva strontiumranelat skall baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall endast påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av osteoporos.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 2 g dospåse administrerad oralt en gång per dag.

På grund av sjukdomens natur är strontiumranelat avsedd för långtidsanvändning.

Absorptionen av strontiumranelat reduceras vid samtidigt intag av föda, mjölk och mjölkderivat och PROTELOS bör därför administreras mellan måltiderna. På grund av den långsamma absorptionen bör PROTELOS tas vid sänggående helst minst 2 timmar efter födointag (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Patienter som behandlas med strontiumranelat bör få D-vitamin och kalciumtillskott om kostintaget är otillräckligt.

Äldre

Effekt och säkerhet av strontiumranelat har fastställts i ett brett åldersintervall (upp till 100 år vid inklusion) av vuxna män och postmenopausala kvinnor med osteoporos. Ingen åldersrelaterad dosjustering fordras.

Nedsatt njurfunktion

Strontiumranelat rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering fordras för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 70 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för PROTELOS för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Granulatet i dospåsarna måste tas som en suspension i ett glas med åtminstone 30 ml vatten (ca ett tredjedels standardglas).

Även om studier har visat att strontiumranelat är stabilt i suspension i 24 timmar efter beredning ska suspensionen drickas omedelbart efter beredning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ventrombos eller tidigare ventrombos (VTE), inklusive djup ventrombos och lungemboli.
- Tillfällig eller permanent orörlighet till följd av t.ex. konvalescens efter operation eller förlängt sängliggande.
- Etablerad, befintlig eller tidigare ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Ischemiska hjärthändelser

I poolade randomiserade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter observerades en signifikant ökning av hjärtinfarkter hos patienter som behandlades med PROTELOS jämfört med placebo (se avsnitt 4.8).

Patienten bör undersökas med avseende på kardiovaskulär risk innan behandlingen påbörjas.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med strontiumranelat efter noggrann bedömning (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Under behandling med PROTELOS bör dessa kardiovaskulära risker följas upp regelbundet, vanligen med ett intervall på 6 till 12 månader.

Behandlingen bör avbrytas om patienten utvecklar ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller vid förekomst av okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

Ventrombos

I placebokontrollerade fas III-studier var behandling med strontiumranelat förenad med ökat antal incidenter per år av ventrombos (VTE) inklusive lungemboli (se avsnitt 4.8). Orsaken till detta fynd är okänd. PROTELOS är kontraindicerat hos patienter med anamnes på tidigare venös tromboembolism (se avsnitt 4.3) och skall användas med försiktighet till patienter med risk för VTE.

När patienter över 80 år som löper risk för VTE behandlas, skall behovet för fortsatt behandling med PROTELOS omprövas.

PROTELOS skall sättas ut så fort som möjligt i händelse av sjukdom eller tillstånd som leder till immobilisering (se avsnitt 4.3) och adekvata förebyggande åtgärder skall vidtas. Behandlingen skall inte återupptas förrän initierande tillstånd har återgått och patienten är fullständigt rörlig. Om VTE inträffar så skall behandlingen med PROTELOS avslutas.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av avsaknad av skelettsäkerhetsdata hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som behandlats med strontiumranelat, rekommenderas inte PROTELOS till patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se avsnitt 5.2). I enlighet med god klinisk praxis rekommenderas periodiska utvärderingar av njurfunktionen hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion. Fortsatt behandling med PROTELOS till patienter som utvecklar kraftigt försämrad njurfunktion bör övervägas på individuell basis.

Hudreaktioner

Livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med ökade halter av eosinofiler och symtom från inre organ (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)) har rapporterats vid användning av PROTELOS. Patienter skall informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Risken för SJS eller TEN är störst under de första veckorna av behandlingen och vanligen vid 3-6 veckors behandling för DRESS.

Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) eller DRESS (t ex hudutslag, feber, eosinofili och systemiskt engagemang (t ex adenopati, hepatit, interstitiell nefropati, interstitiell lungsjukdom)) uppstår, ska behandling med PROTELOS avbrytas omedelbart.

Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedel som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. I de flesta fall är förloppet av DRESS gynnsamt efter utsättande av PROTELOS och efter initierad kortikosteroidbehandling när det behövs. Tillfrisknande kan gå långsamt och återfall av syndromet har rapporterats i vissa fall efter avbrott i kortikosteroidbehandlingen.

Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av PROTELOS, får patienten aldrig behandlas med PROTELOS igen.

En högre incidens, men fortfarande sällsynta, av överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, SJS eller TEN har rapporterats hos patienter med asiatiskt ursprung (se avsnitt 4.8).

I en retrospektiv fall-kontroll farmakogenetisk studie har HLA-A*33:03 och HLA-B*58:01 alleler identifierats som eventuella genetiska riskfaktorer för SJS/TEN förknippat med strontiumranelat hos hankinesiska patienter. Om möjligt borde man överväga att undersöka HLA-A*33:03 och HLA-B*58:01 alleler hos patienter med hankinesiskt ursprung innan behandling med PROTELOS inleds.

Om testet är positivt för en eller båda allelerna ska behandling med PROTELOS inte påbörjas. Avsaknad av dessa alleler vid genotypningstest utesluter ändå inte att SJS/TEN fortfarande kan förekomma.

Interaktioner med laboratorietester

Strontium interfererar med kolorimetriska metoder för bestämning av kalciumkoncentrationen i blod och urin. Därför bör man, som klinisk praxis, använda sig av induktivt kopplad plasmaatomemissionsspektrometri eller atomabsorptionsspektrometri för att säkerställa en korrekt mätning av kalciumkoncentrationerna i blod- och urin.

Hjälpämne

PROTELOS innehåller aspartam som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mat, mjölk och mjölkprodukter samt läkemedel som innehåller kalcium kan reducera biotillgängligheten av strontiumranelat med ca 60 – 70 %. Därför bör administrering av PROTELOS och dessa produkter ske med minst två timmars mellanrum (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom divalenta katjoner bildar komplex med orala tetracykliner (t.ex. doxycyclin) och kinolonantibiotika (t.ex. siprofloxacin) i mag-tarmkanalen, och därmed reducerar deras absorption, rekommenderas inte samtidig administrering av strontiumranelat och dessa läkemedel. Som en säkerhetsåtgärd bör PROTELOS-behandlingen avbrytas under behandling med perorala tetracykliner eller kinolonantibiotika.

En klinisk interaktionsstudie *in vivo* har visat att administrering av aluminium- och magnesiumhydroxider två timmar före eller samtidigt med strontiumranelat orsakade en lätt minskning i absorptionen av strontiumranelat (20 – 25 % minskning av AUC), medan absorptionen var nästan opåverkad när antacida gavs 2 timmar efter strontiumranelatintaget. Det rekommenderas därför att inta antacida minst 2 timmar efter PROTELOS. När denna doseringsregim inte är praktiskt möjlig på grund av rekommendationen att administrera PROTELOS vid sänggående är samtidigt intag dock acceptabelt.

Ingen interaktion observerades med peroralt tillägg av vitamin D.

Under kliniska prövningar observerades inga tecken på ogynnsamma interaktioner eller relevant ökning av strontiumnivåer i blod med läkemedel som förväntas bli förskrivna samtidigt som PROTELOS i målgruppen. Dessa inkluderade: icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive acetylsalicylsyra), anilider (såsom paracetamol), H₂-blockerare and protonpumpshämmare, diuretika, digoxin och hjärtglykosider, organiska nitrater och andra kärlvidgande medel mot hjärtsjukdomar, kalciumantagonister, betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, selektiva beta-2 adrenoceptoragonister, orala antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare, statiner, fibrater och benzodiazepinderivat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av strontiumranelat i gravida kvinnor.

Vid höga doser har djurstudier visat reversibla skeletteffekter hos avkomman hos råtta och kanin behandlade under dräktighet (se avsnitt 5.3). Om PROTELOS används oavsiktligt under graviditet måste behandlingen upphöra.

Amning

Fysikal-kemiska data tyder på att strontiumranelat utsöndras i human bröstmjölk. PROTELOS ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet observerades i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Strontiumranelat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

PROTELOS har studerats i kliniska prövningar omfattande närmare 8000 deltagare.

Långtidssäkerhet har utvärderats hos postmenopausala kvinnor med osteoporos behandlade i upp till 60 månader med strontiumrelat 2 g/dag (n = 3352) eller placebo (n = 3317) i fas III-studier.

Medelåldern var 75 år vid inklusion och 23 % av de rekryterade patienterna var 80 till 100 år gamla.

I en poolad analys av randomiserade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter bestod de vanligaste biverkningarna av illamående och diarré, vilka i allmänhet rapporterades vid behandlingens början, utan någon märkbar skillnad mellan grupperna därefter. Avbrytande av behandlingen berodde huvudsakligen på illamående.

Det fanns inga skillnader i typ av biverkningar mellan behandlingsgrupperna oberoende av om patienterna var under eller över 80 år gamla vid inklusion.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska prövningar och/eller under användning av strontiumrelat efter introduktion på marknaden.

Oönskade effekter listas härunder enligt följande uppställning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklassificering	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfadenopati (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
	Sällsynta	Benmargssvikt # Eosinofili (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkolesterolemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömlöshet
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
		Störningar i medvetandet
		Minnesförlust
		Yrsel
		Parestesier
	Mindre vanliga	Kramper
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Venös tromboembolism (VTE)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Bronkial hyperreaktivitet
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré och lös avföring
		Kräkningar
		Buksmärtor
		Gastrointestinal smärta
		Gastroesofagal reflux
		Dyspepsi
		Förstoppning
		Flatulens
		Muntorrhet
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit
	Mindre vanliga	Förhöjda serumtransaminaser (förenat med

Organsystemklassificering	Frekvens	Biverkning
		överkänslighetsreaktioner i huden)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner i huden (hudutslag, klåda, urticaria, angioödem) [§]
	Vanliga	Eksem
	Mindre vanliga	Dermatit
		Alopeci
	Sällsynta	Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)#
Mycket sällsynta	Allvarliga hudbiverkningar (SCARs): Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys* (se avsnitt 4.4)#	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta (muskelspasm, myalgi, bensmärta, artralgi samt smärta i extremiteter) [§]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Perifert ödema
	Mindre vanliga	Pyrexia (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
		Sjukdomskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas (CPK) ^a

[§] I kliniska prövningar var frekvensen likartad i läkemedels- och placebogruppen.

* I asiatiska länder rapporterade som sällsynta.

För biverkningar som inte observerats i kliniska prövningar är den övre gränsen för 95 % konfidensintervallet inte högre än 3/X, där X representerar det totala sammanslagna urvalsstorleken från alla relevanta kliniska prövningar och studier.

^a Muskuloskeletal fraktion > 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. I de flesta fall återgår dessa värden spontant till det normala utan förändring av behandlingen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Venös tromboembolism

I fas III-studier var den årliga incidensen av venös tromboembolism (VTE) observerad under en 5 årsperiod ca 0,7 % med en relativ risk på 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) hos patienter behandlade med strontiumranelat jämfört med placebo (se avsnitt 4.4).

Hjärtinfarkt

I poolade randomiserade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter observerades en signifikant ökning av hjärtinfarkter hos patienter som behandlades med strontiumranelat jämfört med placebo (1,7 % mot 1,1 %) med en relativ risk på 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

God tolerans påvisades i en klinisk studie som undersökte upprepad administrering av 4 g strontiumranelat per dag under 25 dagar till friska postmenopausala kvinnor. Engångsadministrering av doser på upp till 11 g till friska unga manliga frivilliga försökspersoner orsakade inga särskilda symtom.

Behandling

Efter episoder av överdosering under kliniska prövningar (upp till 4 g/dag under en tidsperiod av maximalt 147 dagar) observerades inga kliniskt relevanta effekter. Administrering av mjölk eller antacida kan vara lämpligt för att reducera absorptionen av de aktiva substansen. I fall av väsentlig överdos kan kräkning övervägas för att avlägsna icke absorberad aktiv substans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar – Andra medel som påverkar benstrukturen och mineraliseringen, ATC-kod: M05BX03

Verkningsmekanism

In vitro,

- ökar strontiumrelaterad benbildning i benvävnadskultur samt osteoblastprekursorreplikation och kollagensyntes i bencellskultur
- reducerar strontiumrelaterad benresorption genom att minska osteoklastdifferentiering och osteoklasternas resorberande aktivitet.

Detta leder till en förändring av benomsättningsbalansen till benbildningens fördel.

Strontiumrelaterad aktivitet har studerats i olika icke-kliniska modeller. Särskilt hos intakta råttor ökade strontiumrelaterad den trabekulära benmassan, trabekelantal samt tjocklek; detta resulterade i en förbättring av styrkan i ben.

I benvävnad hos behandlade djur och människor adsorberas strontiumrelaterad huvudsakligen på kristallytan och ersätter endast i låg utsträckning kalcium i apatitkristallen i det nyligen bildade benet. Strontiumrelaterad modifierar inte benkristallegenskaperna. I benbiopsier från höftbenskammen tagna efter upp till 60 månaders behandling med strontiumrelaterad 2 g/dag i fas III studier har inga skadliga effekter på benkvaliteten eller mineraliseringen observerats.

De kombinerade effekterna av strontiumdistributionen till benvävnad (se avsnitt 5.2) och ökad röntgenabsorption av strontium jämfört med kalcium leder till en förstärkning av bentätheten (BMD) mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA). Tillgängliga data indikerar att dessa faktorer ansvarar för ca 50 % av den uppmätta förändringen i BMD vid behandling med PROTELOS 2 g/dag under 3 år. Detta bör tas i beaktande vid tolkning av BMD-förändringar vid PROTELOS-behandling. I fas III-studier, där frakturskyddande effekten av PROTELOS demonstrerats, ökade uppmätt BMD i medeltal efter 3 år från utgångsnivån med ca 4 % per år till 13 – 15 % i ländryggen och 2 % per år till 5–6 % i lårbenshalsen, beroende på studie.

I fas III-studier ökade biokemiska markörer för benbildning (benspecifik alkalisk fosfat och C-terminala propeptider av typ I prokollagen) medan markörer för benresorption (korsbindningar av serum C-telopeptid och urin N-telopeptid) minskade från tredje månaden av behandling upp till 3 år, i jämförelse med placebo.

Sekundärt till strontiumrelaterad farmakologiska effekter observerades en lätt sänkning av kalciumkoncentrationen och paratyreoideahormonkoncentrationen i serum (PTH), ökning av blodfosforkoncentrationen och total alkalisk fosfataktivitet, utan observerade kliniska följder.

Klinisk effekt

Osteoporos definieras som BMD i ryggrad eller höft $\geq 2,5$ SD lägre än genomsnittsnivån hos en normal ung människa. Ett antal riskfaktorer har satts i samband med postmenopausal osteoporos inklusive liten benmassa, låg bentäthet, tidig menopaus, rökning och osteoporos i släkthistorien. Den kliniska följden av osteoporos är frakturer. Frakturrisken ökar med antalet riskfaktorer.

Behandling av postmenopausal osteoporos:

Studieprogrammet för att visa frakturskyddande effekt av PROTELOS har utgjorts av två placebokontrollerade fas III-studier –SOTI och TROPOS. SOTI omfattade 1649 postmenopausala kvinnor med etablerad osteoporos (låg lumbal BMD och vertebrala frakturer vid studiestart) och en medelålder av 70 år. TROPOS omfattade 5091 postmenopausala kvinnor med osteoporos (låg lårbenshals-BMD och osteoporosfraktur vid studiestart hos mer än hälften av patienterna) och en medelålder av 77 år. SOTI och TROPOS rekryterade sammanlagt 1556 patienter över 80 år vid inklusion (23,1 % av populationen). Som tillägg till behandlingen (2 g/dag strontiumranelat eller placebo) fick patienterna individuellt anpassade kalcium- och D-vitamintillskott under hela studietiden.

Under 3 års behandling i SOTI-studien reducerade PROTELOS den relativa risken för nya vertebrala frakturer med 41 % (Tabell 1). Effekten var signifikant från det första året. Liknande gynnsamma effekter demonstrerades hos kvinnor med multipla frakturer vid studiestart. Med avseende på kliniska vertebrala frakturer (definierade som frakturer associerade med ryggsmärtor och/eller kroppslängdsförlust av minst 1 cm) reducerades den relativa risken med 38 %. PROTELOS minskade också andelen patienter med en minskning i kroppslängd av åtminstone 1 cm, i jämförelse med placebo. En utvärdering av livskvalitet på QUALIOST:s specifika skala och även för ”General Health”-perceptionspoängtal på SF-36:s allmänna skala visade fördelar med PROTELOS jämfört med placebo.

TROPOS-studien visade effekt av PROTELOS för reducering av risken för nya vertebrala frakturer även för osteoporotiska patienter utan vertebralfrakturer vid studiestart.

Tabell 1: Incidensen hos patienter med vertebral fraktur och relativ riskreduktion.

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ riskreduktion mot placebo (95%CI), p-värde
SOTI	N = 723	N = 719	
Ny vertebral fraktur under 3 år	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p<0,001
Ny vertebral fraktur under det första året	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p<0,001
Ny klinisk vertebral fraktur under 3 år	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Ny vertebral fraktur under 3 år	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p<0,001

Hos patienter äldre än 80 år vid inklusion, visade en poolad analys av SOTI- och TROPOS-studierna att PROTELOS behandling under 3 år reducerade den relativa risken för att få ny vertebral fraktur med 32 % (incidens av 19,1 % med strontiumranelat mot 26,5 % med placebo).

I en *a-posteriori* analys av patienter från de poolade SOTI och TROPOS-studierna med BMD i ländrygg och/eller lårbenshals inom osteopeniområdet vid studiestart och utan prevalent fraktur, men med minst en ytterligare riskfaktor för fraktur (n = 176) reducerade PROTELOS risken för en första fraktur med 72 % efter 3 år (incidens för vertebral fraktur 3,6 % med strontiumranelat mot 12,0 % med placebo).

En *a-posteriori* analys utfördes på en subgrupp av patienter från TROPOS-studien av särskilt medicinskt intresse och med hög risk för frakturer [definierat som lårbenshals BMD T-score ≤ -3 SD (tillverkarens normativa data, motsvarande -2,4 SD enligt NHANES III) och en ålder ≥ 74 år (n = 1977 dvs. 40 % av populationen i TROPOS-studien)]. Efter 3 års behandling av denna grupp reducerade PROTELOS risken för höftfrakturer med 36 % jämfört med placebogruppen (Tabell 2).

Tabell 2: Incidensen hos patienter med höftfraktur och relativ riskreduktion hos patienter med BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) och ålder ≥ 74 år

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ riskreduktion mot placebo (95%CI), p-värde
TROPOS	N = 995	N = 982	
Höftfraktur under 3 år	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p = 0,046

Behandling av osteoporos hos män:

PROTELOS effekt visades hos män med osteoporos i en 2-årig, dubbelblind, placebokontrollerad studie med huvudanalys efter ett år hos 243 patienter (Intention-to-Treat-population, 161 patienter fick strontiumranelat) med hög risk för fraktur (genomsnittlig ålder 72,7 år; genomsnittligt lumbalt BMD T-scorevärde på -2,6; 28 % av vertebrala frakturer vid studiestart).

Alla patienter fick dagligt tillskott av kalcium (1 000 mg) och D-vitamin (800 IE).

Statistiskt signifikanta ökning av BMD observerades redan 6 månader efter att behandling med PROTELOS påbörjats jämfört med placebo.

Under 12 månader observerades en statistiskt signifikant ökning av BMD i ländryggraden, viktiga effektkriterier (E (SE) = 5,32 % (0,75); 95 % KI = [3,86; 6,79]; $p < 0,001$), liknande den som observerats i pivotala fas III-studier om frakturskyddande effekt som genomförts på postmenopausala kvinnor.

Statistiskt signifikanta ökning av BMD i lårbenshalsen och totalt BMD i höften ($p < 0,001$) observerades efter 12 månader.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för PROTELOS, för alla grupper av den pediatrika populationen för osteoporos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Strontiumranelat består av 2 atomer stabil strontium och en molekyl ranelinsyra (ranelic acid), den organiska del som möjliggör den bästa kompromissen med avseende på molekylvikt, farmakokinetik och tolerans av läkemedlet. Strontiums och ranelinsyras farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska unga män och friska postmenopausala kvinnor, samt även under långtidsexponering hos män med osteoporos och postmenopausala osteoporotiska kvinnor, inklusive äldre kvinnor.

Ranelinsyras absorption, distribution och plasmaproteinbindning är låga på grund av dess höga polaritet. Ranelinsyra ackumuleras inte och det finns inga belägg för metabolism i djur eller människa. Absorberad ranelinsyra elimineras snabbt och oförändrad genom njurarna.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av strontium är ca 25 % (19-27 %) efter en peroral dos av 2 g strontiumranelat. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 3 – 5 timmer efter en engångsdos på 2 g. Steady state uppnås efter två veckors behandling. Intag av strontiumranelat tillsammans med kalcium eller föda reducerar strontiums biotillgänglighet med ca 60 – 70 % jämfört med administrering 3 timmar efter en måltid. På grund av den relativt långsamma absorptionen av strontium bör intag av föda och kalcium undvikas både före och efter administrering av PROTELOS. Oralt tillägg av D-vitamin har ingen effekt på strontiumexponeringen.

Distribution

Strontium har en distributionsvolym på ungefär 1 l/kg. Strontiums bindning till humana plasmaproteiner är låg (25 %) och strontium har hög affinitet till benvävnad. Mätningen av strontiumkoncentration i benbiopsi från höftbenskammen hos patienter behandlade i upp till 60 månader med strontiumranelat 2 g/dag indikerade att strontiumkoncentrationen i ben kan nå en

plåtå efter ca 3 års behandling. Det finns inga data från patienter som visar elimineringskinetiken för strontium från benvävnad efter avslutad behandling.

Metabolism

Strontium är en divalent katjon som ej metaboliseras. Strontiumranelat hämmar inte cytokrom P450-enzymerna.

Eliminering

Eliminering av strontium är tids- och dosberoende. Strontiums effektiva halveringstid är ungefär 60 timmar. Strontium utsöndras genom njurarna och mag-tarmkanalen. Plasmaclearance är ungefär 12 ml/min (CV 22 %) och renalt clearance ungefär 7 ml/min (CV 28 %).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Populationfarmakokinetiska data visade inget samband mellan ålder och strontiumclearance i målpopulationen.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 70 ml/min) minskar strontiumclearance parallellt med kreatininclearance (ca 30 % minskning i intervallet 30 till 70 ml/min) och därvid induceras en ökning av strontium i plasma. I fas III-studier hade 85 % av patienterna ett kreatininclearance mellan 30 och 70 ml/min och 6 % under 30 ml/min vid inklusion och genomsnittligt kreatininclearance var ca 50 ml/min. Dosjustering är därför inte nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns inga farmakokinetiska data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data från patienter med nedsatt leverfunktion. Beroende på farmakokinetiken för strontium förväntas ingen effekt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Kronisk oral administrering av strontiumranelat i höga doser till gnagare inducerade ben- och tandabnormiteter huvudsakligen bestående av spontana frakturer och försenad mineralisering som var reversibla efter utsättande av administreringen. Dessa effekter rapporterades vid strontiumnivåer i ben som var 2–3 gånger högre än vad som uppnåtts hos människor efter upp till 3 års behandling. Data gällande ackumulering av strontiumranelat i skelettet vid långvarigare exponering är begränsade.

Reproduktionstoxicitetsstudier hos råttor och kaniner resulterade i ben- och tandabnormiteter (t ex böjda långa ben och vågiga revben) hos avkomman. Hos råttor var dessa effekter reversibla 8 veckor efter behandlingsavbrott.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningen för strontiumranelat har utförts enligt europeiska riktlinjer för miljöriskbedömning.

Strontiumranelat utgör inte något hot mot miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aspartam (E951)
Maltodextrin
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

- 3 år.
- När granulatet blandats i vatten är suspensionen hållbar i 24 timmar, men det rekommenderas att suspensionen drickes omedelbart efter beredning (se avsnitt 4.2).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar av papper/polyeten/aluminium/polyeten

Förpackningsstorlekar

Kartong innehållande 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 dospåsar
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/001
EU/1/04/288/002
EU/1/04/288/003
EU/1/04/288/004
EU/1/04/288/005
EU/1/04/288/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21/09/2004

Datum för den senaste förnyelsen: 22/05/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 10.10.2016

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran – 45520 Gidy, Frankrike
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polen

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning

Icke-interventionsstudie avseende säkerhet för att utvärdera effekten av tillämpade riskminimeringsåtgärder, inklusive en beskrivning av patientpopulationen som behandlats i det dagliga kliniska arbetet, användningsmönster och kardiovaskulär risk. Efter godkännande av protokollet skall årliga rapporter från denna studie tillhandahållas i samband med de periodiska säkerhetsrapporterna fram till inlämning av den slutliga studierapporten i december 2017.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

I varje medlemsstat där PROTELOS marknadsförs skall innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om slutlig utformning av utbildningsprogrammet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall efter diskussion och överenskommelse med nationell myndighet i varje medlemsstat där PROTELOS marknadsförs säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva PROTELOS förses med utbildningsmaterial som innehåller följande:

- produktresumé
- bipacksedel
- förskrivarguide och checklista
- patientkort

Förskrivarguiden och checklistan bör innehålla följande nyckelbudskap:

- PROTELOS är enbart indicerat för användning till patienter med svår osteoporos med hög risk för frakturer för vilka behandling med andra läkemedel som är godkända för behandling av osteoporos inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans.
- Beslutet att påbörja behandling med PROTELOS skall baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk.
- Alla patienter bör få fullständig information om att de kardiovaskulära riskerna skall följas upp regelbundet, vanligen med ett intervall på 6–12 månader.
- Varje patient skall förses med ett patientkort.
- PROTELOS är kontraindicerat och får inte användas till patienter med:
 - Etablerad, befintlig eller tidigare ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
 - Okontrollerad hypertoni.
 - Ventrombos eller tidigare ventrombos (VTE), inklusive djup ventrombos och lungemboli.
 - Tillfällig eller permanent orörlighet till följd av t.ex. konvalescens efter operation eller förlängt sängliggande.
 - Överkänslighet mot den aktiva substansen (strontiumranelat) eller mot något hjälpämne.
- PROTELOS skall användas med försiktighet till:
 - Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser såsom hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning.
 - Patienter med risk för VTE. När patienter över 80 år som löper risk för VTE behandlas, skall behovet för fortsatt behandling med PROTELOS omprövas.
- I följande situationer bör behandlingen antingen sättas ut eller avbrytas:
 - Behandlingen bör avbrytas om patienten utvecklar ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller vid förekomst av okontrollerad hypertoni.
 - Behandlingen skall sättas ut så fort som möjligt i händelse av sjukdom eller tillstånd som leder till immobilisering.
 - Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsutlöst hudutslag med ökade halter av eosinofiler och symtom från inre organ (DRESS) (t ex hudutslag, feber, eosinofili och systemiskt engagemang (t ex adenopati, hepatit, interstitiell nefropati, interstitiell lungsjukdom))

uppstår, ska behandling med PROTELOS avbrytas omedelbart. Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av PROTELOS, får patienten inte behandlas med PROTELOS igen.

- Förskrivarguiden kommer att innehålla en checklista för att påminna förskrivare om kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder före förskrivning och för att underlätta regelbunden uppföljning av kardiovaskulär risk.

Patientkortet bör innehålla följande nyckelbudskap:

- Vikten av att visa patientkortet till all hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i patientens vård.
- Kontraindikationer för behandling med PROTELOS.
- Viktigaste tecken och symptom på hjärtinfarkt, ventrombos och allvarliga hudreaktioner.
- När omedelbar läkarhjälp bör uppsökas.
- Vikten av regelbunden uppföljning av den kardiovaskulär risken.