

Protelos

R (F)

Servier

Granulat till oral suspension 2 g
(gult granulat)

Medel som påverkar benvävnad och mineralisering

Aktiva substanser:

Ranelinsyra
Strontium

ATC-kod:

M05BX03

Läkemedel från Servier omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast vid behandling av benskörhet hos kvinnor som är 74 år eller äldre och postmenopausala kvinnor som inte kan behandlas med bisfosfonater.

Texten är baserad på produktresumé: 22/03/2018.

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 strontiumanelat risken för vertebral- och höftfrakturer (se Farmakodynamik). Beslutet att förskriva strontiumanelat skall baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk (se Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.
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.

Dosering

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 Interaktioner, Farmakokinetik).

Patienter som behandlas med strontiumranelat bör få D-vitamin och kalciumtillägg 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 Varningar och försiktighet, Farmakokinetik). Ingen dosjustering fordras för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–70 ml/min) (se Varningar och försiktighet, Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se Farmakokinetik).

Pediatrisk 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.

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 Biverkningar).

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 Kontraindikationer och Biverkningar).

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 Kontraindikationer).

Ventrombos: I placebokontrollerade fas III-studier var behandling med strontiumranelat förenad med ökat antal incidenter per år av ventrombos (VTE) inklusive lungemboli (se Biverkningar). Orsaken till detta fynd är okänd. PROTELOS är kontraindicerat hos patienter med anamnes på tidigare venös tromboembolism (se Kontraindikationer) 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 Kontraindikationer) 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 Farmakokinetik). 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 Biverkningar).

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.

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 Dosering, Farmakokinetik).

Eftersom divalenta katjoner bildar komplex med orala tetracykliner (t.ex. doxycyclin) och kinolonantibiotika (t.ex. ciprofloxacin) 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 och 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.

Graviditet

Kategori B:3.

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 Prekliniska uppgifter). Om PROTELOS används oavsiktligt under graviditet måste behandlingen upphöra.

Amning

Grupp III.

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

Fertilitet

Inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet observerades i djurstudier.

Trafik

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

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 strontiumranelat 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 strontiumranelat efter introduktion på marknaden.

Önskade effekter listas härunder enligt följande uppställning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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 | Sömnlöshet |
| | 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 |

| Organsystemklassificering | Frekvens | Biverkning |
|---|--|---|
| | | Kräkningar Buksmärtor Gastrointestinal smärta Gastroesofagal reflux Dyspepsi Förstoppning Flatulens |
| | Mindre vanliga | Irritation av munslemhinnan (stomatit och/eller munsår) Muntorrhet |
| Lever och gallvägar | Vanliga Mindre vanliga | Hepatit Förhöjda serumtransaminaser (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden) |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta | Överkänslighetsreaktioner i huden (hudutslag, klåda, urticaria, angioödem) [§] Eksem Dermatit Alopeci Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se Varningar och försiktighet) [#] Allvarliga hudbiverkningar (SCARs): Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys* (se Varningar och försiktighet) [#] |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket vanliga | Muskuloskeletal smärta (muskelspasm, myalgi, bensmärta, artralgi samt smärta i extremiteter) § |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga Mindre vanliga | Perifert ödem 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 Varningar och försiktighet).

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 symptom.

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 den aktiva substansen. I fall av väsentlig överdos kan kräkning övervägas för att avlägsna icke absorberad aktiv substans.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

In vitro,

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

Detta leder till en förändring av benomsättningsbalansen till benbildningens fördel.

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

I benvävnad hos behandlade djur och människor adsorberas strontiumranelat huvudsakligen på kristallytan och ersätter endast i låg utsträckning kalcium i apatitkristallen i det nyligen bildade benet. Strontiumranelat modifierar inte benkristallegenskaperna. I benbiopsier från höftbenskammen tagna efter upp till 60

månaders behandling med strontiumranelat 2 g/dag i fas III-studier har inga skadliga effekter på benkvaliteten eller mineraliseringen observerats.

De kombinerade effekterna av strontiumdistributionen till benvävnad (se Farmakokinetik) 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 fosfatas 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 strontiumranelats farmakologiska effekter observerades en lätt sänkning av kalciumkoncentrationen och paratyreoideahormonkoncentrationen i serum (PTH, ökning av blodfosforkoncentrationen och total alkalisk fosfatasaktivitet, utan observerade kliniska följder.

Klinisk effekt: Osteoporos definieras som ett 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 P ROTELOS-behandling under 3 år reducerade den relativa risken för att få ny vertebral fraktur med 32 % (incidens av 19,1 % med strontiumrelat 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 strontiumrelat 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 \leq -3 SD (tillverkarens normativa data motsvarande -2,4 SD enligt NHANES III) och en ålder \geq 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 \geq 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 strontiumrelat) 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 Dosering).

Farmakokinetik

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 timmar 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 platå 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-enzym.

Eliminering: Eliminering av strontium är tids- och dosoberoende. 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 mildt 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 mildt 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.

Prekliniska uppgifter

Gångse 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 uppnåts hos människor efter upp till 3 års behandling. Data gällande ackumulering av strontiumranelat i skelettet vid långvarigare exponering är begränsade. Reproduktionstoxicitetsstudier hos råtta och kanin resulterade i ben- och tandabnormiteter (t ex böjda långa ben och vågiga revben) hos avkomman. Hos råtta 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.

Innehåll

1 dospåse innehåller: 2 g strontiumranelat, 20 mg aspartam (E951), maltodextrin, mannitol (E421).

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

Förpackningsinformation

Granulat till oral suspension 2 g gult granulat

28 styck dospåse, tillhandahålls för närvarande ej

56 styck påse (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej

84 styck dospåse, tillhandahålls för närvarande ej

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Granulat till oral suspension 2 g