

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ 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**

OSSEOR 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 OSSEOR bör därför administreras mellan måltiderna. På grund av den långsamma absorptionen bör OSSEOR 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 patienter*

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

### *Patienter med 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 5.2).

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Eftersom strontiumranelat inte metaboliseras fordras ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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. OSSEOR 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 OSSEOR omprövas.

OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR. 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR, får patienten aldrig behandlas med OSSEOR igen.

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

#### *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*

OSSEOR innehåller en fenylalanin-källa. Detta kan skada 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 OSSEOR och dessa produkter ske med minst två timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Eftersom divalenta katjoner bildar komplex med orala tetracykliner och kinolonantibiotika i mag-tarmkanalen, och därmed reducerar deras absorption, rekommenderas inte samtidig administrering av strontiumranelat och dessa läkemedel. Som en säkerhetsåtgärd bör OSSEOR-behandlingen avbrytas under behandling med peroral 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 OSSEOR. När denna doseringsregim inte är praktiskt möjlig på grund av rekommendationen att administrera OSSEOR 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 OSSEOR i målgruppen. Dessa inkluderade: icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive acetylsalicylsyra), anilider (såsom paracetamol), H<sub>2</sub>-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, trombocyt aggregationshämmare, 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 OSSEOR används oavsiktligt under graviditet måste behandlingen upphöra.

##### *Amning*

Fysikal-kemiska data tyder på att strontiumranelat utsöndras i human bröstmjölk. OSSEOR 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

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

Totala incidensfrekvenserna för biverkningar med strontiumranelat skilde sig inte från placebo och biverkningarna var vanligen milda och övergående. De vanligaste biverkningarna bestod 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 (1,3 % i placebogrupperna och 2,2 % i strontiumranelatgruppen).

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 strontiumranelatbehandlade patienter jämfört med placebo (se avsnitt 4.4).

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

#### Tabell över biverkningar

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

Oönskade effekter som definieras som biverkningar sannolikt relaterade till strontiumranelatbehandlingen i fas III-studier är härunder listade enligt följande uppställning (frekvens mot placebo): mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklassificering	Procentandel patienter som upplevt biverkningen	
	Behandling	
	Strontiumranelat (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Frekvenskategori</i>		
Biverkning		
<b>Psykiska störningar</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Förvirringstillstånd	-	-
Sömlöshet	-	-
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
<i>Vanliga:</i>		
Huvudvärk	3,3%	2,7%
Störningar i medvetandet	2,6%	2,1%
Minnesförlust	2,5%	2,0%
<i>Mindre vanliga:</i>		
Kramper	0,4%	0,1%
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Parestesier	-	-
Yrsel	-	-
Vertigo	-	-
<b>Hjärtat</b>		
<i>Vanliga<sup>d</sup>:</i>		
Hjärtinfarkt	1,7%	1,1%
<b>Blodkärl</b>		
<i>Vanliga:</i>		
Venös tromboembolism (VTE)	2,7%	1,9%
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Bronkial hyperreaktivitet	-	-

Organsystemklassificering	Procentandel patienter som upplevt biverkningen	
	Behandling	
	Strontiumranelat (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Frekvenskategori</i>		
Biverkning		
<b>Magtarmkanalen</b>		
<i>Vanliga:</i>		
Illamående	7,1%	4,6%
Diarré	7,0%	5,0%
Lös avföring	1,0%	0,2%
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Kräkningar	-	-
Buksmärtor	-	-
Irritation av munslemhinnan (stomatit och/eller munsår)	-	-
Gastroesofagal reflux	-	-
Dyspepsi	-	-
Förstoppning	-	-
Flatulens	-	-
Muntorrhet	-	-
<b>Lever och gallvägar</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Förhöjda serumtransaminaser (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)	-	-
Hepatit	-	-
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
<i>Vanliga:</i>		
Dermatit	2,3%	2,0%
Eksem	1,8%	1,4%
<i>Sällsynta:</i>		
DRESS (se avsnitt 4.4)	-	-
<i>Mycket sällsynta:</i>		
Allvarliga hudreaktioner (SCARs): Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys <sup>c</sup> (se avsnitt 4.4)		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Överkänslighetsreaktioner i huden (hudutslag, klåda, urticaria, angioödem)	-	-
Alopeci	-	-
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Muskuloskeletal smärta (muskelspasm, myalgi, bensmärta, artralgi samt smärta i extremiteter)	-	-

Organsystemklassificering	Procentandel patienter som upplevt biverkningen	
	Behandling	
	Strontiumranelat (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Frekvenskategori</i>		
Biverkning		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Perifert ödem	-	-
Pyrexia (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)	-	-
Sjukdomskänsla	-	-
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
<i>Ingen känd frekvens:<sup>a</sup></i>		
Benmargssvikt	-	-
Eosinofili (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)	-	-
Lymfadenopati (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)	-	-
<b>Undersökningar</b>		
<i>Vanliga:</i>		
Förhöjt blodkreatinfosfokinas (CPK) <sup>b</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a</sup> Erfarenhet efter introduktion på marknaden

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

<sup>c</sup> I Asiatiska länder rapporterad som sällsynta

<sup>d</sup> I poolade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter behandlade med strontiumranelat (N=3803, 11270 patientår av behandling) jämfört med placebo (N=3769, 11250 patientår av behandling)

#### 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 strontiumrelat benbildning i benvävnadskultur samt osteoblastprekursorreplikation och kollagensyntes i bencellskultur
- reducerar strontiumrelatbenresorption genom att minska osteoklastdifferentiering och osteoklasternas resorberande aktivitet.

Detta leder till en förändring av benomsättningsbalansen till benbildningens fördel.

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

I benvävnad hos behandlade djur och människor adsorberas strontiumrelat huvudsakligen på kristallytan och ersätter endast i låg utsträckning kalcium i apatitkristallen i det nyligen bildade benet. Strontiumrelat modifierar inte benkristallegenskaperna. I benbiopsier från höftbenskammen tagna efter upp till 60 månaders behandling med strontiumrelat 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 OSSEOR 2 g/dag under 3 år. Detta bör tas i beaktande vid tolkning av BMD-förändringar vid OSSEOR-behandling. I fas III-studier, där frakturskyddande effekten av OSSEOR 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 strontiumrelats 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 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 %. OSSEOR 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 OSSEOR jämfört med placebo.

TROPOS-studien visade effekt av OSSEOR 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.**

	Placebo	OSSEOR	Relativ riskreduktion mot placebo (95%CI), p-värde
<b>SOTI</b>	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
<b>TROPOS</b>	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 OSSEOR 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 OSSEOR 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  $\leq$  -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 OSSEOR 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**

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

### **Behandling av osteoporos hos män:**

OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR, 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 OSSEOR. 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 plattå 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-enzymmer.

### *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 vid speciella kliniska situationer

#### *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 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**

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 råttor och kanin 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.

## **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/1/04/287/001

EU/1/04/287/002

EU/1/04/287/003

EU/1/04/287/004

EU/1/04/287/005

EU/1/04/287/006

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21/09/2004

Datum för den senaste förnyelsen: 21/09/2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

MM/ÅÅÅÅ

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

## **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**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

### **• 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 OSSEOR 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 OSSEOR marknadsförs säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva OSSEOR förses med utbildningsmaterial som innehåller följande:

- produktresumé
- bipacksedel
- förskrivarguide och checklista
- patientkort

Förskrivarguiden och checklistan bör innehålla följande nyckelbudskap:

- OSSEOR 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 OSSEOR 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.
- OSSEOR 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.
- OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR avbrytas omedelbart. Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av OSSEOR, får patienten inte behandlas med OSSEOR 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 OSSEOR.
- Viktigaste tecken och symptom på hjärtinfarkt, ventrombos och allvarliga hudreaktioner.
- När omedelbart läkarhjälp bör uppsökas.
- Vikten av regelbunden uppföljning av den kardiovaskulär risken.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterförpackning

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

OSSEOR 2 g granulat till oral suspension.  
Strontiumranelat.

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.  
7 dospåsar.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.



Vecka	
Måndag	<input type="checkbox"/>
Tisdag	<input type="checkbox"/>
Onsdag	<input type="checkbox"/>
Torsdag	<input type="checkbox"/>
Fredag	<input type="checkbox"/>
Lördag	<input type="checkbox"/>
Söndag	<input type="checkbox"/>

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/287/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OSSEOR 2 g

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterförpackning

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

OSSEOR 2 g granulat till oral suspension.  
Strontiumranelat.

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.  
14 dospåsar.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.



	Vecka	
	1	2
Måndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tisdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onsdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Torsdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fredag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lördag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Söndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLLFÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/287/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OSSEOR 2 g

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterförpackning

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

OSSEOR 2 g granulat till oral suspension.  
Strontiumranelat.

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.  
28 dospåsar.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.



	Vecka	Vecka	Vecka	Vecka
	1	2	3	4
Måndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tisdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onsdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Torsdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fredag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lördag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Söndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLLFÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING**

EU/1/04/287/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OSSEOR 2 g

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterförpackning

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

OSSEOR 2 g granulat till oral suspension.  
Strontiumranelat.

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.  
56 dospåsar  
84 dospåsar  
100 dospåsar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.



#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLLFÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/287/004 56 dospåsar  
EU/1/04/287/005 84 dospåsar (3 förpackningar á 28)  
EU/1/04/287/006 100 dospåsar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

OSSEOR 2 g

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Dospåse

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OSSEOR 2 g granulat till oral suspension.  
Strontiumranelat.  
För oral användning.

### 2. ADMINISTRERINGSSÄTT



### 3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

### 4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

### 5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 g

### 6. ÖVRIGT

Läs bipacksedeln före användning.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **OSSEOR 2 g – Granulat till oral suspension** Strontiumranelat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad OSSEOR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar OSSEOR
3. Hur du tar OSSEOR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur OSSEOR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad OSSEOR är och vad det används för**

OSSEOR är ett icke-hormonellt läkemedel för behandling av svår benskörhet (osteoporos):

- hos kvinnor efter klimakteriet
- hos män

med hög risk för frakturer där alternativa behandlingar inte är möjliga. Strontiumranelat minskar risken för frakturer i ryggraden och i höften hos kvinnor efter klimakteriet.

##### Om osteoporos

Din kropp bryter hela tiden ner gamla skelettdelar och bygger upp ny skelettvävnad. Om du har osteoporos bryter din kropp ner mer av skelettet än den bygger upp så att en skelettförlust gradvis uppstår och ditt skelett blir tunnare och skörare. Detta är speciellt vanligt hos kvinnor efter klimakteriet.

Många människor med osteoporos visar inga symptom och man kan ha det utan att veta om det. Osteoporos medför att det är större risk att du får frakturer (benbrott), särskilt i ryggrad, höfter och handleder.

##### Hur OSSEOR verkar

OSSEOR, som innehåller substansen strontiumranelat, tillhör en grupp läkemedel som används vid behandling av bensjukdomar.

OSSEOR verkar genom att minska ben-nedbrytning och stimulera uppbyggnaden av ben och minskar därför risken för frakturer. Det nybildade benet är av normal kvalitet.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar OSSEOR**

##### **Ta inte OSSEOR**

- om du är allergisk mot strontiumranelat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har eller har haft en blodpropp (t ex i benens blodkärl eller i lungorna).
- om du är tillfälligt eller permanent orörlig såsom rullstolsbunden, eller sängliggande eller om du skall genomgå en operation eller för att tillfriskna efter en operation. Risken för ventrombos (blodproppar i benen eller lungorna) kan öka vid långvarig orörlighet.
- om du har diagnostiserats med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, t.ex. om du har diagnostiserats med hjärtinfarkt, stroke eller transitorisk ischemisk attack (tillfällig minskning av blodflöde till hjärnan, även känd som "mini-stroke"), kärlkramp eller blockering av blodkärl till hjärtat eller hjärnan
- om du har eller har haft problem med blodcirkulationen (perifer arteriell sjukdom) eller om du har genomgått operation av artärerna i benen
- om du har högt blodtryck som inte kan kontrolleras av behandling.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar OSSEOR:

- om du har riskfaktorer för hjärtsjukdom såsom högt blodtryck, högt kolesterol, diabetes eller rökning.
- om du har riskfaktorer för blodpropp.
- om du har allvarlig njursjukdom.

Din läkare kommer regelbundet att följa upp tillstånd som är förknippade med ditt hjärta och dina blodkärl, vanligen med ett intervall på 6 till 12 månader så länge du tar OSSEOR.

Om du, under behandlingen, får en allergisk reaktion (såsom svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att andas eller svälja eller hudutslag) måste du genast sluta ta OSSEOR och genast kontakta sjukvården.

Potentiellt livshotande hudutslag (Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och svåra överkänslighetsreaktioner (DRESS)) har rapporterats vid användning av OSSEOR.

Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys visar sig först som rödaktiga måltavleliknande fläckar eller som runda fläckar ofta med centrala blåsor på kroppen. Ytterligare tecken att vara uppmärksam på är sår i munnen, hals, näsa, könsorgan och ögoninflammation (röda och svullna ögon). Hudreaktionerna, som kan vara livshotande, följs ofta av influensaliknande symtom. Utslagen kan utvecklas till blåsor över stora områden eller hudavlossning.

DRESS visar sig först med influensaliknande symtom och utslag i ansiktet sedan en utbredd klåda med en hög feber, ökade nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler) och förstörade lymfkörtlar.

Störst risk för förekomst av allvarliga hudreaktioner är under de första veckorna av behandlingen för Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys och vanligen vid 3-6 veckors behandling för DRESS.

Om du har utvecklat Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys eller DRESS vid behandling med OSSEOR ska du aldrig mer behandlas med OSSEOR.

Om du får hudutslag eller dessa hudsymtom, sluta ta OSSEOR, kontakta omedelbart läkare för råd och tala för honom att du tar detta läkemedel.

Om du är av asiatiskt ursprung, tala med din läkare innan du tar OSSEOR då du kan löpa större risk för hudreaktioner.

### **Barn och ungdomar**

OSSEOR är inte avsett att användas till barn och ungdomar (under 18 år).

### **Andra läkemedel och OSSEOR**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Du ska sluta att ta OSSEOR om du har ordinerats perorala (intas via munnen) tetracykliner eller kinoloner (två typer av antibiotika). Du kan fortsätta att ta OSSEOR när du har avslutat antibiotikabehandlingen. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Om du tar läkemedel som innehåller kalcium bör det gå minst 2 timmar innan du tar OSSEOR.

- Om du tar antacida (läkemedel som används mot sur mage och halsbränna) bör dessa tas minst 2 timmar efter OSSEOR. Om det är omöjligt kan de båda läkemedlen eventuellt tas samtidigt.

### **OSSEOR med mat och dryck**

Mat, mjölk och mjölkprodukter minskar absorptionen av strontiumranelat. Det rekommenderas att du tar OSSEOR mellan måltiderna helst vid sänggående minst 2 timmar efter intag av mat, mjölk eller mjölkprodukter eller kalciumtillskott.

### **Graviditet och amning**

OSSEOR ska inte tas under graviditet eller amning. Om du av misstag skulle ta det under graviditet eller amning så skall du omedelbart sluta, och rådfråga din läkare.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att OSSEOR påverkar din förmåga att köra eller använda maskiner.

### **OSSEOR innehåller aspartam**

Om du lider av fenylketonuri, även kallad Föllings sjukdom (en sällsynt, ärftlig ämnesomsättningssjukdom) skall du rådfråga din läkare innan du börjar ta detta läkemedel.

## **3. Hur du tar OSSEOR**

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

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

OSSEOR är avsedd för oral användning.

Rekommenderad dos är en dospåse á 2 g per dag.

Det rekommenderas att du tar OSSEOR vid sänggående, helst minst 2 timmar efter måltid. Du kan, om du så önskar, lägga dig med en gång efter att du har tagit OSSEOR.

Ta granulat som finns i dospåsen som en suspension i ett glas vatten (se instruktioner nedan). Effekten av OSSEOR kan påverkas om det tas tillsammans med mjölk och mjölkprodukter så det är viktigt att du enbart blandar OSSEOR med vatten för att vara säker på att det skall verka riktigt.



1 Töm granulatet från en dospåse i ett glas;



2 Tillsätt vatten;



3 Rör om tills granulatet är jämt fördelat i vattnet.

Drick det med en gång. Du ska inte låta det stå mer än 24 timmar innan du dricker det. Om du av någon anledning inte kan ta läkemedlet med en gång så måste du röra om igen innan du dricker det.



Din läkare kan råda dig att ta kalcium och D-vitamin som tillägg till OSSEOR. Ta inte kalciumtillägg vid sänggående, samtidigt som OSSEOR.

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du bör fortsätta att ta OSSEOR. Osteoporosbehandling krävs vanligtvis under en lång tidsperiod. Det är viktigt att du fortsätter ta OSSEOR så länge som din läkare föreskriver läkemedlet.

#### **Om du har tagit för stor mängd av OSSEOR**

Tala om för läkare eller farmaceut om du tagit för många dospåsar med OSSEOR. Du kan bli tillsagd att dricka mjölk eller att ta antacida (läkemedel mot sur mage och halsbränna) för att reducera absorptionen av det aktiva innehållsämnet.

#### **Om du har glömt att ta OSSEOR**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dospåse. Fortsätt bara att ta nästa dos vid vanlig tid.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen för möjliga biverkningar nedan definieras enligt följande system:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

#### *Vanliga*

Hjärtattack kan vara vanligt förekommande hos patienter med hög risk för hjärtsjukdom. Din läkare kommer inte att förskriva OSSEOR till dig om du har särskilda riskfaktorer.

Blodproppar. Tecken på blodpropp är om ben svullnar och gör ont, plötslig bröstsmärta eller om du får svårt att andas. Sök omedelbart läkare om du får något av dessa symtom.

Illamående, diarré, huvudvärk, hudirritation, minnesproblem, svimningsanfall.

Dessa effekter var dock milda och kortvariga och orsakade vanligen inte att patienterna slutade med behandlingen. Tala med din läkare om några effekter blir problematiska eller kvarstående.

#### *Mindre vanliga*

Kramper.

#### *Sällsynta:*

Svåra överkänslighetsreaktioner (DRESS: se avsnitt 2).

#### *Mycket sällsynta:*

Potentiellt livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats (se avsnitt 2).

#### *Ingen känd frekvens*

Kräkningar, buksmärter, sura uppstötningar, matsmältningsbesvär, förstoppning, väderspänning, muntorrhet, känsla av stickningar och domnad, yrsel, svindel, sömnsvårigheter, inflammation i levern (hepatit), irritation av munslemhinnan (såsom munsår och tandköttinflammation), ben-, muskel- och/eller ledsmärta, muskelkramper, håravfall, minskad produktion av blodkroppar i benmärgen, klåda, näselfeber, blåsbildning, angioödem (såsom svullnad av ansikte, tunga eller hals, svårigheter att andas eller svälja), svullnad av armar och ben, sjukdomskänsla, förvirringskänsla, bronkial hyperreaktivitet (symtom inkluderar väsande, andningssvårigheter och hosta).

Om du har avbrutit behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner ska du inte ta OSSEOR igen.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur OSSEOR ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter utg.dat.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter utblandning i vatten är suspensionen hållbar i 24 timmar, men det rekommenderas att suspensionen dricks omedelbart efter beredning (se avsnitt 3).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är strontiumranelat. Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.
- Övriga innehållsämnen är aspartam (E951), maltodextrin, mannitol (E421).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

OSSEOR finns i dospåsar innehållande gult granulat för oral användning.

OSSEOR tillhandahålls i förpackningar om 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

#### **Tillverkare**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Lietuva**  
UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 640 00 07

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Tel: +34 91 375 62 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 6638110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

I.F.B. Stroder S.r.l.  
Tel: +39 (055) 623271

**Κύπρος**

Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

Galepharma Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A  
Tel.: +351 22 986 61 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel.:+421 (0)2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel: +46 (8) 52 25 08 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd

Tel. +371 67502039

Tel: +44 (0)1753 666409

**Denna bipacksedel ändrades senast {datum}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndigheten webbplats

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

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **Bilaga IV**

**Vetenskapliga slutsatser och CHMP:s utförliga förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Protelos/Osseor av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

#### *Bakgrundsinformation*

Det finns i EU två centralt godkända läkemedel som innehåller strontiumranelat: Protelos och Osseor, som båda godkändes i september 2004.

Strontiumranelat, den aktiva substansen i Protelos/Osseor, består av två atomer stabilt strontium och en molekyll ranelysyra. Strontiumranelat dissocierar på gastrointestinal nivå. Strontium är kemiskt sett en katjon och fysiologiskt nära besläktad med kalcium. Ranelysyra är en organisk, högpolar molekyll utan farmakologisk aktivitet. Man tror att strontium verkar genom de dubbla mekanismerna hämning av resorptionen av osteoklasterna och underhåll eller stimulering av benbildningen utförd av osteoblasterna.

Data som lämnades in som del av den rutinmässiga bedömningen av nytta-risk-förhållandet i samband med en uppdaterad periodisk säkerhetsrapport, för tiden mellan den 22 september 2011 och 21 september 2012, granskades av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) och väckte farhågor över den kardiovaskulära säkerheten utöver den redan kända risken för venös tromboembolism.

Som en följd av PRAC:s bedömning identifierades en ökad risk för allvarlig hjärtpåverkan (däribland hjärtinfarkt), och åtgärder för riskminimering rekommenderades i april 2013 vilka var specifikt inriktade på den fastställda risken. I åtgärderna för riskminimering ingick minskning av målpopulationen genom att utesluta patienter med hög risk för ischemisk hjärtpåverkan och begränsning av indikationen till patienter med svår osteoporos, vilka troligast drar nytta av behandling.

Efter införandet av ovanstående åtgärder för riskminimering ansågs det nödvändigt att mer ingående bedöma nyttan och riskerna med läkemedel som innehåller strontiumranelat, varför det nuvarande förfarandet inleddes enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

#### *Vetenskaplig diskussion*

Den postmenopausala osteoporotiska (PMO) populationen för strontiumranelat består av data från 7 randomiserade studier: 2 fas II-studier CL2-004 (Meunier, 2002; NP07869) och CL2-005 (Reginster 2002; NP08511) och 5 fas III-studier CL3-009 (Meunier, 2004; NP08338/NP22819), CL3-010 (Reginster 2005; NP08340/NP22824), CL3-013 (Hwang 2008; NP22514), CL3-015 (Liu 2009; NP25026), CL3-017 (NP24357). Detta dataset bestod av 7 572 patienter (3 803 patienter som behandlades med strontiumranelat mot 3 769 patienter som behandlades med placebo).

För att bedöma effekten av de restriktioner som förts in i produktinformationen, dvs. begränsningen till patienter med svår osteoporos och patienter utan kontraindikationer (aktuella eller tidigare venösa tromboemboliska biverkningar (VTE), däribland djup ventrombos och lungembolism; tillfällig eller permanent immobilisering till följd av t.ex. tillfrisknande efter operation eller långvarigt sängläge; fastställd, aktuell eller tidigare ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom, eller okontrollerad hypertoni), utfördes undergruppsanalyser av data från de befintliga kliniska prövningarna i efterhand.

Oavsett den använda definitionen av svårighetsgrad av osteoporos ändras uppskattningarna av kardiologiska och tromboemboliska risker i den begränsade populationen (förutom hos dem med kontraindikationer) jämfört med den samlade PMO-populationens dataset. Viss osäkerhet råder

dock över den statistiska tillförlitligheten med tanke på det begränsade urvalet och incidensen, och därför även över de garantier som ges av dessa undergruppsanalyser.

Dessutom ifrågasatte PRAC huruvida de kontraindikationer och varningar som införts för att minska de kardiologiska och tromboemboliska riskerna är möjliga att efterleva i klinisk praxis, med tanke på att strontiumranelat är avsett för långvarig behandling av en population av äldre patienter vars kardiovaskulära status kan försämrats med tiden.

PRAC övervägde därutöver alla de övriga riskerna i samband med strontiumranelat (i vilka ingår allvarliga hudbiverkningar ( däribland DRESS-syndrom, Stevens-Johnson-syndrom och toxisk epidermal nekrolys), störningar av medvetandet, anfall, hepatit och cytopenistörningar i blodet). Alla dessa risker kan vara allvarliga och orsaka stora problem i det dagliga livet, särskilt med tanke på en målpopulation av äldre patienter som genomgår långvarig behandling.

En ad hoc-expertgrupp bestående av specialister från olika områden såsom osteoporos, kardiologi, epidemiologi och primärvård sammanträdde för att bistå PRAC. Mot bakgrund av de tillhandahållna uppgifterna och andra tillgängliga behandlingsalternativ ansåg vissa specialister, särskilt specialisterna på osteoporos, att en patientpopulation kan dra nytta av läkemedlet. Emellertid ansåg specialisterna att om strontiumranelat finns tillgängligt bör det endast förskrivas som andrahandsbehandling till patienter med svår osteoporos i enlighet med WHO:s definition, och som inte tål andra alternativa behandlingar. Specialisterna angav även att strontiumranelat endast bör användas vid svår osteoporos med signifikanta sköra frakturer såsom höftfrakturer och inte vid "triviala" frakturer såsom metakarpala (som gavs som exempel).

Radiologiska ryggkotfrakturer är ett vanligt fynd hos postmenopausala kvinnor och är vanligtvis asymtomatiska. En typisk symtomatisk ryggkotfraktur orsakar akut smärta och nedsatt mobilitet som kvarstår i cirka en månad. Frakturer som kräver kirurgi är den farligaste aspekten av osteoporos. Höftfrakturer och den efterföljande operationen, i synnerhet, är förknippade med risker såsom permanent funktionsnedsättning och ökad mortalitet.

Baserat på övergripande frakturdata från randomiserade, placebokontrollerade studier på postmenopausala kvinnor befinns strontiumranelat bara vara av måttlig nytta för reduceringen av frakturer, särskilt vad gäller de svåraste frakturtyperna. Reduceringen av icke-ryggkotfrakturer hos strontiumranelat-patienter jämfört med placebo i PMO-populationen var 5 biverkningar per 1 000 patientår, och nya ryggkotfrakturer var 15 biverkningar per 1 000 patientår. Reduceringen av höftfrakturer var omkring 0,4 biverkningar per 1 000 patientår (icke-signifikant).

För denna granskning utfördes nya undergruppsanalyser av uppgifterna från kliniska prövningar för att utforska huruvida den måttliga nytta som identifierats i PMO-populationen upprätthålls i den närvarande godkända patientpopulationen. Dessa analyser har sina begränsningar genom att vara oplanerade och ha ett begränsat antal, men PRAC ansåg att resultaten väcker frågor om huruvida den effektstorlek som setts i hela PMO-populationen också upprätthålls i den begränsade populationen.

#### *Huvudsakliga slutsatser*

Efter att ha beaktat alla data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och presenterat i den muntliga förklaringen, drog PRAC följande slutsatser:

Strontiumranelat är förknippat med flera allvarliga risker; nämligen allvarlig hjärtpåverkan (däribland hjärtinfarkt), tromboemboliska biverkningar (däribland VTE, venös tromboemboli), allvarliga hudbiverkningar (däribland DRESS-syndrom, Stevens-Johnson-syndrom och toxisk epidermal nekrolys), störningar av medvetandet, anfall, hepatit och cytopenistörningar i blodet. För de kardiologiska och tromboemboliska biverkningarna har frekvenser beräknats utifrån data från

kontrollerade kliniska studier. I dessa studier sågs en statistiskt signifikant ökning av allvarlig hjärtpåverkan på 4 biverkningar per 1 000 patientår för gruppen som behandlades med strontiumrelat jämfört med placebo. Av dessa bidrog hjärtinfarkt med 2 ytterligare biverkningar per 1 000 patientår. Antalet ytterligare tromboemboliska biverkningar i samband med behandling med strontiumrelat var också 4 per 1 000 patientår. Av dessa bidrog VTE med 2 ytterligare biverkningar per 1 000 patientår.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett dataset av retrospektiva undergruppsanalyser av PMO-studierna, för bedömning av konsekvenserna av att utesluta patienter med kontraindikationer avseende kardiovaskulära och tromboemboliska risker enligt den aktuella produktinformationen. Uteslutningen av dessa patienter påverkade den statistiska signifikansen av de förhöjda risker som setts. Viss osäkerhet råder dock över undergruppsanalysernas statistiska tillförlitlighet med tanke på det begränsade urvalet och incidensen, och därför även över de garantier som ges av dessa undergruppsanalyser.

Det har ifrågasatts huruvida de kontraindikationer och varningar som införts för att minska de kardiologiska och tromboemboliska riskerna är möjliga att efterleva i klinisk praxis, med tanke på att strontiumrelat är avsett för långvarig behandling av en population av äldre patienter vars kardiovaskulära status kan försämrats med tiden.

Vid granskning av frakturdata från randomiserade, placebokontrollerade studier hos postmenopausala kvinnor visade sig storleken på nyttan med förebyggande av frakturer vara måttlig, särskilt vad gäller de svåraste frakturtyperna. Reduceringen av icke-ryggkotfrakturer hos patienter behandlade med strontiumrelat jämfört med placebo var 5 biverkningar per 1 000 patientår och nya ryggkotfrakturer var 15 biverkningar per 1 000 patientår. De reducerade icke-ryggkotfrakturerna bestod främst av frakturer i revbenen-sternum, pelvis-korsbenet och humerus. Den iakttagna reduceringen av höftfrakturer var omkring 0,4 biverkningar per 1 000 patientår (icke-signifikant). De nya framlagda undergruppsanalyserna väcker frågor om huruvida den effektstorlek som setts i den samlade PMO-populationen upprätthålls i den begränsade populationen.

PRAC fann att när de fastställda allvarliga riskerna, för vilka det starkt betvivlas att de kan tillräckligt reduceras under långvarig behandling, beaktas i samband med den måttliga nyttan när det gäller att förebygga frakturer, kan inte nytta-riskförhållandet för strontiumrelat anses vara gynnsamt.

PRAC rekommenderade därför att godkännandena för försäljning av Protelos och Osseor tillfälligt upphävs och ansåg att det tillfälliga upphävandet bara kan avbrytas om kompletterande robusta data lämnas in som gör det möjligt att identifiera en patientpopulation hos vilken nyttan väger tyngre än riskerna.



## Skäl till rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat Protelos och Osseor (strontiumranelat) i förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, som hade inletts av Europeiska kommissionen.
- Kommittén granskade alla tillgängliga data om säkerheten och effekten av strontiumranelat, däribland retrospektiva undergruppsanalyser av dataset från kliniska prövningar med postmenopausala kvinnor för att överväga effekten av de nyligen införda restriktionerna avseende patientsäkerheten och av den iakttagna effektstorleken.
- Kommittén noterade ett antal risker i samband med strontiumranelat; nämligen allvarig hjärtpåverkan (däribland hjärtinfarkt), tromboemboliska biverkningar (däribland VTE, venös tromboemboli), allvarliga hudbiverkningar (däribland DRESS-syndrom, Stevens-Johnson-syndrom och toxisk epidermal nekrolys), störningar av medvetandet, anfall, hepatit och cytopenistörningar i blodet.
- Kommittén ansåg att uteslutningen av patienter med kontraindikationer avseende kardiovaskulära och tromboemboliska risker påverkade den statistiska signifikansen av de förhöjda risker som setts. Viss osäkerhet råder dock över undergruppsanalysernas statistiska tillförlitlighet med tanke på det begränsade urvalet och incidensen, och därför även över de garantier som ges av dessa undergruppsanalyser.
- Kommittén ifrågasatte även huruvida de kontraindikationer och varningar som införts för att minska de kardiologiska och tromboemboliska riskerna är möjliga att efterleva i klinisk praxis, med tanke på att Protelos och Osseor är avsedda för långvarig behandling av en population av äldre patienter vars kardiovaskulära status kan försämrats med tiden.
- Kommittén fann att när frakturdata granskades från randomiserade, placebokontrollerade studier hos postmenopausala kvinnor visade sig storleken på nyttan med förebyggande av frakturer bara vara måttlig, särskilt vad gäller de svåraste frakturtyperna. De retrospektiva undergruppsanalyserna väcker frågor om huruvida effekten som setts i den postmenopausala populationen upprätthålls i den begränsade populationen.
- Utifrån de tillgängliga uppgifterna drog kommittén slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Protelos och Osseor, i samband med den måttliga nyttan när det gäller att förebygga frakturer, inte kan anses vara gynnsamt, med tanke på antalet fastställda allvarliga risker, för vilka det starkt betvivlas att de kan tillräckligt reduceras under långvarig behandling.

Efter att ha övervägt frågan rekommenderade PRAC att godkännandet för försäljning av Protelos och Osseor tillfälligt upphävs.

## **CHMP:s utförliga förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

CHMP övervägde rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) och den tilläggsinformation som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade både skriftligen och vid en muntlig förklaring.

### **Avvikelse från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel samt den vetenskapliga grunden för CHMP:s uppfattning**

*Utvärdering av nyligen fastställda risker och åtgärder som föreslagits för att minimera dessa risker*

CHMP instämmer i PRAC:s slutsatser att användningen av strontiumranelat i en bred osteoporospopulation (postmenopausal population) är förknippad med flera allvarliga risker; nämligen allvarlig hjärtpåverkan ( däribland hjärtinfarkt), tromboemboliska biverkningar (däribland VTE, venös tromboemboli), allvarliga hudbiverkningar (däribland DRESS-syndrom, Stevens-Johnson-syndrom och toxisk epidermal nekrolys), störningar av medvetandet, anfall, hepatit och cytopenistörningar i blodet.

För de kardiologiska och tromboemboliska biverkningarna har frekvenser beräknats utifrån data från kontrollerade kliniska studier. I den samlade prövningspopulationen av postmenopausala kvinnor (dataset av PMO-patienter, n=7 572) bestående av 3 803 patienter som behandlats med strontiumranelat (11 270 patientår) var chansförhållandet [95-procentigt KI] för hjärtinfarkt hos patienter som behandlats med strontiumranelat jämfört med placebobehandlade patienter 1,60 [1,07; 2,38], p=0,020. CHMP noterade att kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet inte var förhöjda i strontiumranelat-gruppen jämfört med placebogruppen. Uppföljningstiden i kliniska studier efter att en önskad händelse såsom en hjärtinfarkt uppträtt var begränsad till 30 dagar men verkar även täcka tidiga dödsfall till följd av hjärtinfarkt.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett dataset av retrospektiva undergruppsanalyser av de postmenopausala populationsstudierna, för bedömning av konsekvenserna av att utesluta patienter med kontraindikationer avseende kardiovaskulära och tromboemboliska risker enligt den aktuella produktinformationen. CHMP instämmer i PRAC:s slutsatser att sådana retrospektiva undergruppsanalyser är förknippade med stor osäkerhet. Analyserna av kardiovaskulär risk i en begränsad patientpopulation utan kontraindikationer (n=4 040) visar dock på ett chansförhållande [95-procentigt KI] för hjärtinfarkt i strontiumranelat-gruppen mot placebo på 0,99 [0,48; 2,04], p=0,988. På samma sätt minskade risken för svåra kardiologiska biverkningar i undergruppen av patienter utan kontraindikationer (från 1,22, 95-procentigt KI [1,02-1,48]; p = 0,034 till 1,13, 95-procentigt KI [0,82-1,57]; p = 0,443), medan skillnaden mot placebo inte längre var statistiskt signifikant.

När det gäller förändringen av punktskattningar tvärs över olika analyser (oavsett den använda definitionen av svårighetsgrad av osteoporos) fanns det en klar tendens mot neutralisering av den kardiovaskulära risken i patientpopulationen utan kontraindikationer. Detta visar att införandet av dessa kontraindikationer lyckades minimera de risker som sågs i den totala populationen av postmenopausala kvinnor. Det måste dock förstås att informationsvärdet av dessa undergruppsanalyser är begränsat då de utfördes i efterhand och hade begränsad urvalsstorlek, och alla statistiska slutsatser som dras av subpopulationer med och utan kardiovaskulära riskfaktorer som härrör från den totala patientpopulationen måste därför tolkas med försiktighet. Ur ett metodologiskt perspektiv skulle en definitiv slutsats i denna fråga kräva analys av ett annat dataset.

I den aktuella riskutvärderingen beaktade CHMP tre epidemiologiska studier (studierna DSRU, CLE-12911-021 och CPRD) vilka utfördes som observationsstudier med olika utformning och tillvägagångssätt. Studierna var väl utförda, tämligen stora och hade en rimligt lång uppföljningsperiod. CLE-12911-021 var exempelvis en observationell internationell prospektiv kohortundersökning (icke-interventionell) som utfördes i sju EU-länder med det främsta syftet att under 3 år följa upp en kohort av postmenopausala kvinnor som behandlades med strontiumrelat, med särskilt fokus på alla potentiella säkerhetsproblem. Säkerhetsdatasetet bestod av 12 076 patienter med en genomsnittlig uppföljningstid av  $32,0 \pm 9,7$  månader [24 956 patientår]. Det kan konstateras att dessa studier hade sina begränsningar såsom ett relativt litet antal strontiumrelat-patienter och en låg exponering i CPRD-studien eller avsaknad av komparatorer (kohortstudie, DSRU), men ingen av dessa studier lämnade belägg för en ökad risk för hjärtinfarkt med strontiumrelat.

PRAC ifrågasatte huruvida de kontraindikationer och varningar som införts för att minska de kardiologiska och tromboemboliska riskerna är möjliga att efterleva i klinisk praxis, med tanke på att strontiumrelat är avsett för långvarig behandling av en population av äldre patienter vars kardiovaskulära status kan försämrats med tiden. CHMP konstaterar att detta är en utmaning. CHMP ansåg dock att bedömningen av kardiovaskulär risk är en primär uppgift för praktiserande läkare, då den främst utgår ifrån tillgänglig information (såsom familje- och patientbakgrund, rökningsstatus, kroppsmasseindex, midjemått, blodtryck), samt vanligen undersökta laborativvärden (såsom blodsocker och lipider i blodet). Detta kräver många behandlingsbeslut som tas för äldre patienter med samsjuklighet, och läkarna vet hur de ska ta upp dessa aspekter när de fattar beslut om nytta-riskförhållandet för varje enskild patient.

För att ta itu med farhågorna över att den kardiovaskulära risken kan öka avsevärt med tiden i den övervägande äldre målpopulationen föreslog innehavaren av godkännande för försäljning en regelbunden bedömning av patienternas kardiovaskulära risk. Upprepad riskbedömning är krävande, men skulle ändå kunna utföras inom normal klinisk praxis. Utbildningsmaterial med en checklista för förskrivare och ett patientvarningskort kommer att tillämpas till stöd för denna verksamhet.

Uppfattningen att risken kan vara hanterbar i den kliniska praxisen uttrycktes även av de flesta deltagare i den ad hoc-expertgrupp som PRAC kallat samman för att diskutera strontiumrelat. Specialisterna ansåg även att det finns en grupp patienter med svår osteoporos i enlighet med WHO:s definition som inte tål alternativa behandlingar och som kan dra nytta av strontiumrelat.

Innehavaren av godkännande för försäljning har tillhandahållit ett utkast över en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning med hjälp av databaserna inom den europeiska samarbetsramen för utförandet av studier av läkemedelssäkerhet, EU-ADR Alliance. Studien är utformad för jämförelse av incidenserna av kardiologiska och tromboemboliska biverkningar hos patienter som behandlas med strontiumrelat och med andra behandlingar samt prevalensen av kontraindikationer hos patienter som tar strontiumrelat före och efter avsändandet av det direktadresserade informationsbrevet (DHPC-brev) under 2013 som innehöll en förklaring av de åtgärder för riskminimering som då infördes. Detta förväntas ge en bättre beskrivning av risken i den begränsade populationen liksom bedömning av effekten av åtgärderna för riskminimering. CHMP fann att det föreslagna studieutkastet verkar ta upp dessa frågor och gav sitt stöd åt den föreslagna strategin.

Dessutom har andra relevanta ändringar införts i produktinformationen till strontiumrelat, med förstärkning av kontraindikationer och varningar liksom begränsning av indikationen för strontiumrelat till patienter som löper hög risk för frakturer hos vilka behandling med andra läkemedel inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans. Tillsammans med den heltäckande riskkommunikationen och utbildningsmaterialet som utgjordes av ett nytt DHPC-brev, checklista för förskrivare och patientvarningskort, kan det rimligen antas att dessa

påfallande begränsningar av användningen kommer att öka medvetenheten hos både läkare och patienter om vikten av en försiktig exponering för detta läkemedel.

#### *Nyttan med strontiumranelat vid behandlingen av osteoporos*

Då det samlade postmenopausal datasetet uppfattas som relevant för säkerhetsutvärderingen fann CHMP att antifraktureffekten bör analyseras utifrån data från fas 3-studierna TROPOS och SOTI som utfördes under mer än 3 år i en population med hög risk för frakturer, där frakturer definierades som primärt effektmått. Innefattandet av data från små fas II och III-studier i en population med lägre risk och studielängd på 1-2 år (med benmineraltätet som primärt effektmått) kan ha spätt ut antifraktureffekten av strontiumranelat. Effekten vid reduceringen av ryggekfrakturer framgick tydligt av huvudstudien SOTI (n=1 640), med en reduktion av den relativa risken på -41 procent över 3 år. Storleken på denna effekt liknar den för bisfosfonater.

Höftfrakturer studerades inte specifikt i fas III-programmet, då detta inte specifikt efterfrågades i de relevanta riktlinjerna vid tiden för studiens planering; primärt effektmått i TROPOS-studien var incidensen av nya perifera (icke-ryggmärgsrelaterade) osteoporotiska frakturer. Den relativa riskreduktionen av frakturer i proximala femur och höftområdet med strontiumranelat under 3 år (FAS-population från TROPOS) var inte statistiskt signifikant jämfört med placebo: 15 procent (RR=0,85, 95-procentigt KI [0,61; 1,19], p=0,333) respektive 21 procent (RR=0,79, 95-procentigt KI [0,59; 1,06], p=0,112).

Potentialen för reduktion av incidensen av höftfrakturer härleddes ur undergruppsanalyser i efterhand av patienter med hög risk för höftfraktur (i åldern 74 år eller över och lårbenshalsens T-score på -2,4 eller lägre) i TROPOS-studien motsvarande en skillnad på 7,3 biverkningar per 1 000 patientår; RR 0,64, 95-procentigt KI [0,41; 1,00], p=0,046. Det måste noteras att det fanns en plausibel förklaring för valet av denna undergrupp. Kompletterande analyser i ännu mindre undergrupper av patienter (med andra nivåer av svårighetsgrad av osteoporos och en annan risk för kardiovaskulära biverkningar) lades fram av innehavaren av godkännande för försäljning under detta skiljedomsförfarande enligt artikel 20, i enlighet med PRAC:s begäran. Men till följd av den begränsade urvalsstorleken förknippas dessa uppskattningar med betydande osäkerhet och anses inte tillförlitligt återspegla storleken på den förväntade reduktionen av incidensen av höftfrakturer. Inga betydelsefulla nya data har blivit tillgängliga efter godkännandet av läkemedlet för reduktion av incidensen av höftfrakturer baserat på analyser av TROPOS-studien, varför det saknas skäl att ifrågasätta effektpåståendet. För vissa av de övriga läkemedlen som godkänts för behandling av osteoporos är dessutom beläggen för effekt vid förebyggande av höftfrakturer helt jämförbara med dem som påvisats för strontiumranelat.

#### *Nytta-riskförhållande, med de nyligen avtalade åtgärderna för riskminimering*

Strontiumranelat är förknippat med flera allvarliga oönskade händelser såsom allvarlig hjärtpåverkan, tromboemboliska biverkningar, allvarliga hudbiverkningar, störningar av medvetandet, anfall, hepatit och cytopenistörningar i blodet. I linje med PRAC:s farhågor fann CHMP att nytta-riskförhållandet för strontiumranelat behövde omvärderas och åtgärder vidtas för att minimera dessa risker så att nyttan i en nydefinierad målpatientpopulation kan väga tyngre än riskerna.

CHMP tog hänsyn till att det finns ett behov av alternativa behandlingar vid osteoporos, då det är känt från litteraturen att en avsevärd andel av patienterna fortsätter att behandlas med bisfosfonater (dvs. de oftast använda läkemedlen) inom det första året, medan andra patienter kan ha kontraindikationer eller intolerans mot andra läkemedel mot osteoporos.

Verkningsmekanismen för strontiumranelat skiljer sig från andra tillgängliga läkemedel, och detta kan göra det till ett värdefullt alternativ, särskilt vid långvarig behandling av osteoporos och för

patienter hos vilka behandling med andra läkemedel inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans.

Vad gäller ryggkotfrakturer är antifraktureffekten av strontiumranelat jämförbar med den av bisfosfonater. Att undvika ryggkotfrakturer är ett viktigt behandlingsmål eftersom de förknippas med hög morbiditet och mortalitet, påverkar livskvaliteten på ett avgörande sätt och är kända för att föregå framtida frakturer.

CHMP enades om att nyttan med strontiumranelat inte anses väga tyngre än de potentiella biverkningarna i en bred osteoporospopulation. De retrospektiva undergruppsanalyserna som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning stödjer dock slutsatsen att riskerna för kärilkomplikationer verkade vara nedsatta till en neutral nivå genom uteslutningen av patienter med fastställd förhöjd kardiovaskulär risk medan antifraktureffekten verkar vara bevarad, också i gruppen av patienter med svår osteoporos.

Efter att ha beaktat allt detta, PRAC:s rekommendation och den muntliga förklaringen från innehavaren av godkännande för försäljning vid CHMP:s plenarmöte, beslutade kommittén att ställa ytterligare frågor till innehavaren av godkännande för försäljning, och uppmanade till en ingående diskussion och till förslag om lämpliga åtgärder för riskminimering för att minska de ovan nämnda riskerna med strontiumranelat. Efter att ha bedömt förslagen från innehavaren av godkännande för försäljning som svar på dessa frågor drog CHMP slutsatsen att de återstående frågorna hade tillräckligt beaktats, och att den föreslagna produktinformationen, utbildningsmaterialet och säkerhetsstudien efter godkännande för försäljning kan godkännas. Av denna anledning ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för strontiumranelat är positivt i en begränsad målpopulation under förutsättning av ett framgångsrikt genomförande av de föreslagna åtgärderna.

Genomförandet av åtgärder för riskminimering kommer att regelbundet utvärderas både i de inkommande uppdaterade periodiska säkerhetsrapporterna och genom resultaten av den föreskrivna säkerhetsstudien efter godkännande för försäljning. Riskhanteringsplanen ska uppdateras så att den täcker samtliga åtgärder som avtalats.

## Skäl till avvikelser från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- CHMP beaktade PRAC:s rekommendation och all information som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in både skriftligen och vid en muntlig förklaring.
- CHMP enades om att ett antal risker är förknippade med strontiumranelat, inräknat en förhöjd risk för allvarlig hjärtpåverkan som setts i den postmenopausala populationen.
- CHMP enades om att de framlagda retrospektiva undergruppsanalyserna är förknippade med osäkerhet. Emellertid fann CHMP att dessa visar på en tydlig tendens mot neutralisering av den kardiovaskulära risken när populationen begränsas till patienter med svår osteoporos utan kontraindikationer. Detta visar att de tidigare insatta åtgärderna för riskminimering är framgångsrika när det gäller att minimera den kardiovaskulära risken som identifierats i den postmenopausala populationen.
- CHMP fann att genomförandet av samtliga föreslagna åtgärder för riskminimering är en utmaning. Upprepad riskbedömning ansågs likväl möjlig inom normal klinisk praxis, såsom uttrycktes av de flesta av deltagarna i den ad hoc-expertgrupp som sammanträdde för att diskutera strontiumranelat.
- Med tanke på samtliga risker i samband med strontiumranelat fann CHMP att det var lämpligt att användningen av strontiumranelat begränsas till patienter hos vilka behandling med andra läkemedel inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans.
- CHMP begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning utföra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning för bedömning av huruvida de införda begränsningarna efterlevs inom den begränsade patientpopulation som förväntas exponeras för strontiumranelat, och för insamling av ytterligare information om riskerna med läkemedlet och om effekten av åtgärder för riskminimering.
- Då det samlade postmenopausala datasetet uppfattas som relevant för säkerhetsutvärderingen ansåg CHMP att antifraktureffekten bör analyseras utifrån data från de kliniska studierna där frakturer definierades som ett primärt effektmått. Storleken på nyttan med strontiumranelat vid förebyggande av frakturer anses i detta hänseende vara oförändrad.

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation från januari 2014 och den samlade informationen från innehavaren av godkännandet för försäljning anser CHMP att nytta-riskförhållandet för strontiumranelat är fortsatt positivt i den begränsade populationen, med hänsyn tagen till de avtalade åtgärderna för riskminimering, däribland ändringar av produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning.

CHMP rekommenderade därför ändring av godkännandena för försäljning av Protelos och Osseor.