

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hvert brev indeholder også 20 mg aspartam (E951).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Granulat til oral suspension  
Gult granulat

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af svær osteoporose:

- hos postmenopausale kvinder,
- hos voksne mænd,

med høj risiko for frakturer, hvor andre lægemidler godkendt til behandling af osteoporose ikke er en mulighed, fx på grund af kontraindikationer eller intolerance. Hos postmenopausale kvinder reducerer strontiumranelat risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer (se pkt. 5.1).

Beslutningen om at ordinere strontiumranelat bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling bør kun initieres af læger med erfaring i behandling af osteoporose.

#### Dosering

Anbefalet dosis er 1 brev med 2 g én gang daglig per os.

På grund af den sygdom, der behandles, er strontiumranelat beregnet til langtidsbehandling.

Absorptionen af strontiumranelat nedsættes af føde, mælk og mælkeprodukter, og PROTELOS bør derfor tages mellem måltiderne. På grund af den langsomme absorption bør PROTELOS tages ved sengetid og fortrinsvis mindst 2 timer efter et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Patienter, der behandles med strontiumranelat, skal have calcium- og D-vitamintilskud, hvis de ikke får deres behov dækket via kosten.

#### *Ældre patienter*

Strontiumranelats sikkerhed og virkning er fastlagt i et bredt aldersudsnit (op til 100 år ved inklusion) af postmenopausale kvinder med osteoporose. Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Strontiumranelat bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance 30-70 ml/min) (se pkt. 5.2).

#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Da strontiumranelat ikke metaboliseres, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population.*

PROTELOS' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Granulatet i brevene skal tages som suspension opslæmmet i et glas med mindst 30 ml vand (et normalt glas fyldes ca. en tredjedel). Selv om studier med brug af strontiumranelat har påvist, at stoffet er holdbart i en suspension i 24 timer efter opslæmning, bør suspensionen drikkes umiddelbart efter tilberedningen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Anamnese med nuværende eller tidligere venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) inklusive dyb venøs trombose og lungeemboli.

Midlertidig eller permanent immobilisation fx under restitution efter kirurgi eller ved længerevarende sengeleje.

Anamnese med påvist nuværende eller tidligere iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

Ukontrolleret hypertension.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### *Kardielle iskæmiske hændelser*

I poolede, randomiserede, placebokontrollerede studier med postmenopausale, osteoporotiske patienter er der observeret en betydeligt højere frekvens af myokardieinfarkt hos PROTELOS-behandlede patienter sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Før behandling initieres, bør patienterne evalueres med hensyn til kardiovaskulær risiko.

Patienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med strontiumranelat efter omhyggelig overvejelse (se pkt. 4.3 og 4.8).

Under PROTELOS-behandlingen bør disse kardiovaskulære risici monitoreres med regelmæssige intervaller sædvanligvis hver 6. til 12. måned.

Behandlingen bør seponeres, hvis patienten udvikler iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom eller cerebrovaskulær sygdom, eller hvis hypertension ikke kan kontrolleres (se pkt. 4.3).

#### *Venøs tromboembolisk sygdom*

I placebokontrollerede fase III-studier blev strontiumranelat sat i forbindelse med en øget årlig incidens af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) inklusive lungeemboli (se pkt. 4.8).

Årsagen til dette fund kendes ikke. PROTELOS er kontraindiceret hos patienter med VTE i anamnesen (se pkt. 4.3) og skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for VTE.

Ved behandling af patienter over 80 år med risiko for VTE bør behovet for fortsat behandling med PROTELOS revurderes. I tilfælde af en sygdom eller lidelse, der fører til immobilisation (se pkt. 4.3), bør PROTELOS seponeres snarest muligt, og der bør træffes passende forebyggende foranstaltninger. Behandlingen bør ikke genoptages, før den udløsende faktor er forsvundet, og patienten atter er fuldt mobil. I tilfælde af en venøs tromboembolisk komplikation bør PROTELOS seponeres.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da der ikke foreligger data for knoglerelateret sikkerhed hos strontiumranelatbehandlede patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, anbefales PROTELOS ikke til patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). I henhold til god klinisk praksis anbefales regelmæssig vurdering af nyrefunktionen hos patienter med kronisk nedsat nyrefunktion. Hos patienter, der udvikler alvorligt nedsat nyrefunktion, bør det vurderes individuelt, om behandlingen med PROTELOS kan fortsættes.

#### *Hudreaktioner*

Livstruende hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og DRESS-syndromet (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) er rapporteret i forbindelse med PROTELOS.

Patienterne bør informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Risikoen for SJS eller TEN er størst de første uger af behandlingen og for DRESS efter ca. 3-6 uger.

Hvis der er symptomer eller tegn på SJS eller TEN (fx progressivt udslæt, ofte med blister, eller slimhindelæsioner) eller på DRESS (fx udslæt, feber, eosinofili og systemisk påvirkning (fx adenopati, hepatitis, interstitiel nefropati, interstitiel lungesygdom)), bør PROTELOS øjeblikkeligt seponeres.

Ved håndtering af SJS, TEN eller DRESS opnås de bedste resultater ved tidlig diagnosticering og øjeblikkelig seponering af det mistænkte lægemiddel. Tidligt seponering er forbundet med en bedre prognose. I de fleste tilfælde af DRESS restitueres patienten efter seponering af PROTELOS og om nødvendigt efter initiering af behandling med kortikosteroider. Bedring kan indtræffe langsomt, og i nogle tilfælde er der set recidiv efter seponering af kortikosteroidbehandlingen.

Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved behandling med PROTELOS, må behandling med PROTELOS ikke genoptages på et senere tidspunkt.

En højere incidens af overfølsomhedsreaktioner omfattende hududslæt, SJS, eller TEN er blevet rapporteret hos patienter af asiatisk oprindelse, men det er stadig sjældent.

#### *Interaktion med laboratorieprøver*

Strontium påvirker kolorimetriske metoder til bestemmelse af calciumkoncentrationen i blod og urin. I lægelig praksis bør der derfor anvendes en metode baseret på atomemissionsspektrometri med induktivt koblet plasma (ICP-AES) eller atomabsorptionsspektrofotometri for at sikre en nøjagtig vurdering af calciumkoncentrationerne i blod og urin.

#### *Hjælpestof*

PROTELOS indeholder en kilde til phenylalanin, som kan være skadeligt for patienter med fenyylketonuri (PKU, Føllings sygdom).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Føde, mælk og mælkeprodukter samt lægemidler, der indeholder calcium, kan nedsætte strontiumranelats biotilgængelighed med ca. 60-70 %. Der bør derfor gå mindst to timer mellem administration af PROTELOS og denne type produkter (se pkt. 5.2).

Divalente kationer kan danne komplekser med peroralt tetracyclin og quinolon i det gastrointestinale system, hvorved absorptionen af disse antibiotika reduceres. Strontiumranelat bør derfor ikke anvendes samtidig med disse lægemidler. Som forsigtighedsregel bør behandling med PROTELOS indstilles under peroral antibiotikabehandling med tetracyclin og quinolon.

Et klinisk interaktionsstudie udført *in vivo* viste, at administration af aluminium- og magnesiumhydroxid enten to timer før eller sammen med strontiumranelat gav en mindre nedsættelse i

strontiumranelats absorption (AUC faldt med 20-25 %), mens absorptionen var næsten upåvirket, når antacida blev givet to timer efter strontiumranelat. Antacida skal derfor fortrinsvis tages mindst to timer efter PROTELOS. Hvis et sådant behandlingsregime ikke er praktisk muligt på grund af den anbefalede indgivelse af PROTELOS ved sengetid, vil samtidig indgivelse dog være acceptabelt.

Der er ikke konstateret interaktion med perorale D-vitamintilskud.

Der er i kliniske studier ikke påvist klinisk interaktion eller relevant stigning i plasmakoncentrationen af strontium med lægemidler, som normalt kan forventes at blive ordineret samtidig med PROTELOS til målgruppen. De omfattede følgende: Nonsteroidie antiinflammatoriske midler (inklusive acetylsalicylsyre), anilider (såsom paracetamol), H<sub>2</sub>-receptorantagonister og syrepumpehæmmere, diuretika, digoxin og hjerteglycosider, organiske nitrater og andre vasodilatatorer til hjertesygdom, calciumantagonister, betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, selektive beta-2-adrenoreceptorantagonister, peroral antikoagulantia, trombocytfunctions-hæmmende midler, statiner, fibrater og benzodiazepinderivater.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### *Graviditet*

Der foreligger ingen data fra anvendelse af strontiumranelat til gravide kvinder.

Ved store doser i dyrestudier er der forekommet reversibel knoglepåvirkning hos afkommet ved behandling af drægtige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Hvis PROTELOS ved en fejltagelse anvendes under graviditet, skal det seponeres.

##### *Amning*

Fysisk-kemiske data indikerer, at strontiumranelat udskilles i human mælk. PROTELOS må ikke anvendes under amning.

##### *Fertilitet*

Der blev ikke set påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner i dyrestudier.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Strontiumranelat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

PROTELOS er undersøgt i kliniske studier med næsten 8.000 deltagere. Langtidssikkerheden er evalueret hos postmenopausale kvinder med osteoporose, der blev behandlet i op til 60 måneder med 2 g strontiumranelat daglig (n = 3.352) eller placebo (n = 3.317) i fase III-studier. Gennemsnitsalderen var 75 år ved inklusion, og 23 % af de deltagende patienter var 80-100 år.

Der var ingen forskel i bivirkningernes karakter mellem behandlingsgrupperne, uanset om patienterne var over eller under 80 år ved inklusion.

Der var ingen forskel mellem den generelle incidens af bivirkninger med strontiumranelat og placebo, og bivirkningerne var sædvanligvis milde og forbigående. De mest almindelige bivirkninger var kvalme og diaré, som især opstod ved behandlingens start og uden nogen bemærkelsesværdig forskel mellem de to grupper bagefter. Seponering forekom især på grund af kvalme (1,3 % og 2,2 % i henholdsvis placebo- og strontiumranelatgruppen).

I fase III-studier observeredes en årlig incidens af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) i løbet af 5 år på ca. 0,7 % med en relativ risiko på 1,4 (95 % CI = [1,0 - 2,0]) hos patienter behandlet med strontiumranelat sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4).

I poolede, randomiserede, placebokontrollerede studier af postmenopausale, osteoporotiske patienter, er der observeret en betydelig stigning i myokardieinfarkt hos PROTELOS-behandlede patienter sammenlignet med placebo (1,7 % versus 1,1 %), med en relativ risiko på 1,6 (95 % CI = [1,07 - 2,38]).

Liste over bivirkninger i tabelform

De nedenfor omtalte bivirkninger er rapporteret i løbet af kliniske studier og/eller efter markedsføring af strontiumranelat.

Bivirkninger, defineret som uønskede hændelser, der i hvert fald muligvis skyldes behandling med strontiumranelat i fase III-studier, er angivet nedenfor i henhold til følgende konvention (hyppighed ved sammenligning med placebo): meget almindelig (> 1/10), almindelig (> 1/100 til <1/10), ikke almindelig (> 1/1.000 til <1/100), sjælden (> 1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Procentdel patienter, der får bivirkningen	
	Behandling	
Hyppighed Bivirkning	Strontiumranelat (n=3.352)	Placebo (n=3.317)
<b>Psykiske forstyrrelser</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i>		
Konfusion	-	-
Insomni	-	-
<b>Nervesystemet</b> <i>Almindelig:</i>		
Hovedpine	3,3 %	2,7 %
Bevidsthedsforstyrrelser	2,6 %	2,1 %
Hukommelsestab	2,5 %	2,0 %
<i>Ikke almindelig:</i>		
Krampeanfald	0,4 %	0,1 %
<i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i>		
Paræstesi	-	-
Svimmelhed	-	-
Vertigo	-	-
<b>Hjerte</b> <i>Almindelig<sup>d</sup>:</i>		
Myokardieinfarkt	1,7 %	1,1 %
<b>Vaskulære sygdomme</b> <i>Almindelig:</i>		
Venøs tromboemboli (DVT)	2,7 %	1,9 %
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i>		
Bronkial hyperreaktivitet	-	-
<b>Mave-tarm-kanalen</b> <i>Almindelig:</i>		
Kvalme	7,1 %	4,6 %
Diaré	7,0 %	5,0 %
Løs afføring	1,0 %	0,2 %
<i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i>		
Opkastning	-	-
Abdominalsmærter	-	-
Irritation af mundslimhinder (stomatitis og/eller mundsår)	-	-
Gastroøsofageal refluks	-	-

Systemorganklasse	Procentdel patienter, der får bivirkningen	
	Behandling	
	Strontiumranelat (n=3.352)	Placebo (n=3.317)
<i>Hyppighed</i> Bivirkning		
Dyspepsi Obstipation Flatulens Mundtørhed	- - -	- - -
<b>Lever og galdeveje</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i> Forhøjede aminotransferaser (i forbindelse med kutane overfølsomhedsreaktioner) Hepatitis	- -	- -
<b>Hud og subkutane væv</b> <i>Almindelig:</i> Dermatitis Eksem <i>Sjælden:</i> DRESS (se pkt. 4.4) <i>Meget sjælden:</i> Alvorlige kutane bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse <sup>c</sup> (se pkt. 4.4) <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i> Kutane overfølsomhedsreaktioner (udslæt, pruritus, urticaria, angioødem) Alopeci	2,3 % 1,8 % - - - -	2,0 % 1,4 % - - -
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i> Muskuloskeletale smerter (muskelspasmer, myalgi, knoglesmerter, artralgi og smerter i ekstremiteterne)	-	-
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i> Perifert ødem Pyreksi (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner) Utilpashed	- - -	- - -
<b>Blod og lymfesystem</b> <i>Hyppighed ikke kendt:<sup>a</sup></i> Knoglemarvsvigt Eosinofili (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner) Lymfadenopati (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner)	- - -	- - -
<b>Undersøgelser</b> <i>Almindelig:</i> Forhøjet niveau af kreatinkinase (CK) i blodet <sup>b</sup>	1,4 %	0,6 %

<sup>a</sup> Sikkerhedsovervågning efter markedsføring

<sup>b</sup> Skeletmuskulatur (CK-MM)-fraktionen > 3 gange øvre grænse for normalområdet. I de fleste tilfælde normaliseredes disse værdier spontant uden ændringer i behandlingen.

<sup>c</sup> Rapporteret som sjælden i asiatiske lande.

<sup>d</sup> I poolede, placebokontrollerede studier af postmenopausale osteoporotiske patienter, strontiumranelat-behandlede patienter (n=3803, 11.270 patient-år med behandling) sammenlignet med placebo (n=3769, 11.250 patient-år med behandling)

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

I et klinisk studie, der undersøgte gentagne doser på 4 g strontiumranelat daglig i 25 dage hos raske postmenopausale kvinder, viste lægemidlet sig at være veltolereret. Enkeldoser på op til 11 g hos normalpersoner af hankøn udløste ingen særlige symptomer.

### Behandling

Efter episoder med overdosering i kliniske studier (op til 4 g daglig i maksimalt 147 dage) blev der ikke observeret klinisk relevante hændelser.

Administration af mælk eller antacida kan medvirke til at nedsætte absorption af det aktive stof. I tilfælde af en større overdosis bør det overvejes at få patienten til at kaste op for at fjerne ikke-absorberet lægemiddel.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme - Andre lægemidler med virkning på knoglestruktur og -mineralisering, ATC-kode: M05BX03.

#### *Virkningsmekanisme*

Det er påvist *in vitro*, at strontiumranelat:

- øger knogledannelsen i knoglevævskultur samt replikation af osteoblast-prækursorer og kollagensyntese i knoglecellekultur
- reducerer knogleresorption ved at nedsætte osteoklastdifferentiering og resorptionsaktivitet.

Herved genetableres balancen i knogleomsætningen, og knogledannelsen fremmes.

Strontiumranelats aktivitet er undersøgt i en række ikke-kliniske modeller. Især hos intakte rotter øger strontiumranelat trabekulær knoglemasse samt antal og tykkelse af trabeculae, hvorved knoglestyrken forbedres.

I knoglevæv fra behandlede dyr og mennesker absorberes strontium hovedsagelig på krystaloverfladen og substituerer kun i ringe grad calcium i apatitkrystal i nydannet knogle. Strontiumranelat ændrer ikke egenskaberne ved knoglekrystal. I biopsier fra crista iliaca taget op til 60 måneder efter behandling med 2 g strontiumranelat daglig i fase III-studier sås ingen skadelig virkning på knoglekvalitet eller -mineralisering.

Den samlede virkning af strontiums fordeling i knoglemassen (se pkt. 5.2) og øget absorption af strontium sammenlignet med calcium påvist ved røntgen førte til en udvidet måling af knoglernes mineraltæthed (BMD = bone mineral density) ved DXA-skanning (DXA = dual-energy x-ray absorptiometry). De aktuelle data tyder på, at disse faktorer tegner sig for ca. 50 % af den målte ændring i mineraltætheden i løbet af de 3 års behandling med 2 g PROTELOS daglig. Der bør tages højde for dette ved udlægning af ændringer i knoglernes mineraltæthed under behandling med PROTELOS. I fase III-studier, som påviste PROTELOS-behandlingens virkning mod frakturer, steg den målte BMD fra baseline med PROTELOS med ca. 4 % om året ved columna lumbalis og 2 % om året ved collum femoris og nåede efter 3 år op på henholdsvis 13-15 % og 5-6 % afhængigt af studiet.



I fase III-studier ved sammenligning med placebo steg de biokemiske markører for knogleformation (knoglespecifikt alkalisk fosfatase og C-terminalt propeptid af type I-prokollagen), og markørerne for knogleresorption (serum-C-telopeptid- og urin-N-telopeptid-tværbindinger) faldt efter 3 måneders behandling og op til 3 år.

Ud over den farmakologiske virkning af strontiumranelat sås mindre fald i serumkoncentrationen af calcium og parathyroideahormon, stigninger i serumphosphor og i total alkalisk fosfatase, mens der ikke observeredes kliniske følger.

#### *Klinisk virkning*

Osteoporose defineres som BMD i columna eller hofter med en standardiseret afvigelse (SD), der er mindst 2,5 under middelværdien hos yngre voksne. En række risikofaktorer sættes i forbindelse med postmenopausal osteoporose, herunder lav knoglemasse, lav knoglemineraltæthed, tidlig menopause, tidligere rygning samt osteoporose i familien. Klinisk medfører osteoporose frakturer. Risikoen for frakturer stiger med antallet af risikofaktorer.

#### **Behandling af postmenopausal osteoporose:**

PROTELOS-studieprogrammet til undersøgelse af virkningen mod frakturer omfattede to placebo-kontrollerede fase III-studier: SOTI og TROPOS. SOTI omfattede 1.649 postmenopausale kvinder med påvist osteoporose (lavt BMD i columna lumbalis og udbredt forekomst af vertebralfrakturer) og en gennemsnitsalder på 70 år. TROPOS omfattede 5.091 postmenopausale kvinder med osteoporose (lavt BMD i collum femoris og udbredt forekomst af frakturer hos over halvdelen) og en gennemsnitsalder på 77 år. Tilsammen rekrutterede SOTI og TROPOS 1.556 patienter, der var over 80 år ved inklusion (23,1 % af studiepopulationen). Ud over studiebehandling (strontiumranelat 2 g daglig eller placebo) fik patienterne i begge studier tilpassede calcium- og D-vitamintilskud.

PROTELOS nedsatte den relative risiko for nye vertebralfrakturer med 41 % i løbet af 3 år i SOTI (Tabel 1). Virkningen var signifikant allerede fra første år. Tilsvarende fordele blev påvist hos kvinder med multiple frakturer ved baseline. Hvad angår kliniske vertebralfrakturer (defineret som frakturer forbundet med rygsmerte og/eller legemshøjde nedsat med mindst 1 cm), blev den relative risiko reduceret med 38 %. PROTELOS reducerede også antallet af patienter med legemshøjde nedsat med mindst 1 cm sammenlignet med placebo. Vurdering af livskvalitet ifølge QUALIOST-skalaen samt generel helbredsstatus vurderet ud fra den generelle SF-36-skala tydede på fordele ved PROTELOS sammenlignet med placebo.

Effekten af PROTELOS til nedsættelse af risikoen for nye vertebralfrakturer blev bekræftet i TROPOS-studiet, også for osteoporosepatienter uden frakturer på grund af knogleskørhed ved baseline.

**Tabel 1: Incidens af patienter med vertebralfrakturer og relativ risikoreduktion**

	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduktion versus placebo (95 % CI), p-værdi
<b>SOTI</b>	N = 723	N = 719	
Nye vertebralfrakturer i løbet af 3 år	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p < 0,001
Nye vertebralfrakturer i løbet det første år	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p < 0,001
Nye kliniske vertebralfrakturer i løbet af 3 år	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p < 0,001
<b>TROPOS</b>	N = 1823	N = 1817	
Nye vertebralfrakturer i løbet af 3 år	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p < 0,001

Hos patienter, der var over 80 år ved inklusion, viste en analyse af de samlede resultater fra SOTI og TROPOS, at PROTELOS nedsatte den relative risiko for at få nye vertebralfrakturer med 32 % i løbet af 3 år (incidensen var 19,1 % med strontiumranelat versus 26,5 % med placebo).

I en *à posteriori*-analyse af patienter ud fra de samlede resultater af SOTI og TROPOS med BMD-værdier for columna lumbalis og/eller collum femoris ved baseline, der svarede til osteopeni, og uden udbredte frakturer, men med mindst én yderligere risikofaktor (N = 176) reducerede PROTELOS risikoen for første vertebralfraktur med 72 % i løbet af 3 år (incidens af vertebralfraktur 3,6 % med strontiumranelat versus 12,0 % med placebo).

Der blev udført en *à posteriori*-analyse af en undergruppe i TROPOS med patienter af særlig medicinsk interesse og med høj risiko for frakturer [defineret som knoglemineraltæthed med T-score i collum femoris  $\leq -3$  SD (fremstillers interval svarede til  $-2,4$  SD med NHANES III) og  $\geq 74$  år (n = 1.977, dvs. 40 % af studiepopulationen i TROPOS)]. Hos denne gruppe reducerede 3 års behandling med PROTELOS risikoen for hoftefraktur med 36 % set i forhold til placebogruppen (Tabel 2).

**Tabel 2: Incidens af patienter med hoftefraktur og relativ risikoreduktion hos patienter med BMD  $\leq -2,4$  SD (NHANES III) og  $\geq 74$  år**

	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduktion versus placebo (95 % CI), p-værdi
<b>TROPOS</b>	N = 995	N = 982	
Hoftefrakturer i løbet af 3 år	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p < 0,046

### Behandling af osteoporose hos mænd:

PROTELOS' effekt hos mænd med osteoporose blev demonstreret i et 2-årigt, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med en hovedanalyse efter ét år hos 243 patienter (intention to treat-population, 161 patienter fik strontiumranelat) med høj frakturrisiko (gennemsnitsalder 72,7 år; gennemsnitlig lumbal BMD T-score på  $-2,6$ ; 28 % med prævalent vertebral fraktur).

Alle patienter fik dagligt tilskud af calcium (1.000 mg) og D-vitamin (800 IE).

Statistisk signifikante stigninger i BMD blev observeret allerede 6 måneder efter initiering af PROTELOS-behandling versus placebo.

I løbet af 12 måneder blev der observeret en statistisk signifikant stigning i gennemsnitlig lumbal BMD, det vigtigste effektkriterium (E (SE) = 5,32 % (0,75); 95 % CI = [3,86; 6,79]; p < 0,001), svarende til observationen i det pivotale fase III-antifrakturstudie, der blev udført hos postmenopausale kvinder.

Statistisk signifikante stigninger i collum femoris-BMD og total hofte-BMD (p < 0,001) blev observeret efter 12 måneder.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med PROTELOS i alle undergrupper af den pædiatriske population med osteoporose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Strontiumranelat består af 2 atomer stabilt strontium og 1 molekyle ranelinsyre, hvor den organiske del giver lægemiddelstoffet den bedst mulige molekylvægt, farmakokinetik og acceptabilitet. Farmakokinetikken for strontium og ranelinsyre er vurderet hos raske unge mænd og raske postmenopausale kvinder samt under langvarig eksponering af mænd med osteoporose og postmenopausale kvinder med osteoporose, herunder også ældre.

På grund af høj polaritet udviser ranelinsyre lav absorption, fordeling og plasmaproteinbinding. Ranelinsyre akkumuleres ikke, og der er ikke påvist metabolisme hos dyr og mennesker. Efter absorption udskilles ranelinsyre hurtigt og uændret via nyrerne.

### Absorption

For strontium er absolut biotilgængelighed ca. 25 % (interval 19-27 %) efter en peroral dosis på 2 g strontiumranelat. Maksimal plasmakoncentration nås 3-5 timer efter en enkeltdosis på 2 g. Steady state

indtræffer efter 2 ugers behandling. Når strontiumranelat indtages sammen med calcium eller føde, reduceres dets biotilgængelighed med ca. 60-70 % sammenlignet med administration 3 timer efter et måltid. På grund af den relativt langsomme absorption af strontium bør indtagelse af føde og calcium undgås såvel før som efter administration af PROTELOS. Perorale tilskud af D-vitamin påvirker ikke eksponeringen for strontium.

#### *Fordeling*

Fordelingsvolumen er ca. 1 l/kg. Strontium binder kun i ringe grad til humant plasmaprotein (25 %), men med høj affinitet til knoglevæv. I biopsier fra *crista iliaca* hos patienter, der havde fået 2 g strontiumranelat daglig i op til 60 måneder, indicerer målinger af strontiumkoncentration, at knoglekoncentrationerne stabiliseres efter ca. 3 års behandling. Der foreligger ingen data fra patienter til påvisning af strontiums eliminationskinetik fra ubehandlede knogler.

#### *Biotransformation*

Strontium er en divalent kation og metaboliseres ikke. Strontiumranelat hæmmer ikke cytochrom P450-enzymet.

#### *Elimination*

Strontiums elimination er uafhængig af tid og dosis. Effektiv halveringstid er ca. 60 timer. Strontium udskilles via nyrerne og gastrointestinalkanalen. Plasmaclearance er ca. 12 ml/min (CV 22 %), og renal clearance ca. 7 ml/min (CV 28 %).

### Farmakokinetikken under særlige kliniske omstændigheder

#### *Ældre*

Farmakokinetiske data viste ingen relation mellem alder og tilsyneladende clearance af strontium hos målgruppen.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med let til moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-70 ml/min) falder clearance af strontium med kreatininclearance (med ca. 30 % ved kreatininclearance 30-70 ml/min), hvorved strontiums plasmakoncentration øges. I fase III-studie lå kreatininclearance hos 85 % af patienterne i intervallet 30-70 ml/min, og hos 6 % var den under 30 ml/min ved inklusion, og middelkreatininclearance var ca. 50 ml/min. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nyrefunktionsnedsættelse.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra patienter med nedsat leverfunktion. I betragtning af strontiums farmakokinetiske egenskaber forventes ingen virkning.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Kronisk oral indgivelse af strontiumranelat i høje doser til gnavere medførte knogle- og tandanomalier, som især bestod af spontane brud og forhalet mineralisering; virkningerne var reversible efter endt behandling. Disse virkninger blev rapporteret ved strontiumniveauer i knogler, der var 2-3 gange højere end strontiumniveauet i knogler hos mennesker efter op til 3-års behandling. Data for akkumulation af strontiumranelat i knogler efter langvarig behandling er begrænsede.

Studier i udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner viste misdannelser i knogler og tænder (fx bøjede lange knogler og bølgede ribben) hos afkommet. Hos rotter var disse virkninger reversible 8 uger efter endt behandling.

#### Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingen (ERA) for strontiumranelat er blevet gennemført i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer for ERA.

Strontiumranelat udgør ingen risiko for miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Aspartam (E951)

Maltodextrin

Mannitol (E421)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

- 3 år.
- Efter rekonstitution i vand er suspensionen holdbar i 24 timer. Det anbefales dog at drikke suspensionen umiddelbart efter tilberedning (se pkt. 4.2).

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve af papir/polyethylen/aluminium/polyethylen.

*Pakningsstørrelser:*

Æsker indeholdende 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/09/2004  
Dato for seneste fornyelse: 21/09/2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
F-45520 Gidy  
Frankrig

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

## Beskrivelse

Ikke-interventionelle sikkerhedsstudie for at evaluere effektiviteten af de anvendte risikominimeringsforanstaltninger, herunder beskrivelse af den behandlede patientpopulation i daglig klinisk praksis, behandlingsmønstre og kardiovaskulær risiko.

Efter godkendelse af protokollen skal årlige rapporter fra dette studie indsendes sammen med PSUR'en indtil indsendelse af den endelige studierapport med frist december 2017.

## Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

I hvert medlemsland, hvor PROTELOS er markedsført, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale det endelige undervisningsprogram med den relevante nationale sundhedsmyndighed.

Efter diskussion og aftale med den relevante nationale sundhedsmyndighed i hvert medlemsland, hvor PROTELOS er markedsført, skal MAH sikre, at nedenstående undervisningspakke leveres til alle læger, som forventes at ordinere PROTELOS:

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- Ordinationsvejledning og tjekliste
  - Patientsikkerhedskort

Ordinationsvejledning og tjeklisten skal indeholde følgende vigtige informationer:

- PROTELOS er kun indiceret til anvendelse hos patienter med svær osteoporose med høj risiko for frakturer, hvor andre lægemidler godkendt til behandling af osteoporose ikke er en mulighed, fx på grund af kontraindikationer eller intolerance.
- Initiering af PROTELOS-behandling bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risiko.
- Alle patienter bør grundigt informeres om, at kardiovaskulære risici skal monitoreres med regelmæssige intervaller, sædvanligvis hver 6. til 12. måned.
- Patientsikkerhedskortet skal udleveres til hver enkelt patient.
- PROTELOS er kontraindiceret til og må ikke anvendes hos patienter med:
  - o Anamnese med påvist nuværende eller tidligere iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.
  - o Ukontrolleret hypertension.
  - o Anamnese med nuværende eller tidligere venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) inklusive dyb venøs trombose og lungeemboli.
  - o Midlertidig eller permanent immobilisation, fx under restitution efter kirurgi eller ved længerevarende sengeleje.
  - o Overfølsomhed over for det aktive stof (strontiumranelat) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- PROTELOS skal anvendes med forsigtighed til:
  - o Patienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser såsom hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning.
  - o Patienter med risiko for VTE. Ved behandling af patienter over 80 år med risiko for VTE bør behovet for fortsat behandling med PROTELOS revurderes.
- Behandlingen bør enten afbrydes eller stoppes i følgende situationer:
  - o Hvis patienten udvikler iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom, cerebrovaskulær sygdom, eller hvis hypertension ikke kan kontrolleres, skal behandlingen stoppes.
  - o Behandlingen skal afbrydes så hurtigt som muligt, hvis der opstår sygdom eller en tilstand, der fører til immobilisation.
  - o Hvis der opstår symptomer eller tegn på Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (fx udslæt, feber, eosinofili og systemisk påvirkning, fx adenopati, hepatitis, interstitiel neuropati, interstitiel lungesygdom), bør PROTELOS-



behandlingen øjeblikkelig afbrydes. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved behandling med PROTELOS, må behandling med PROTELOS ikke genoptages på et senere tidspunkt.

- I ordinationsvejledningen vil der være en tjekliste for at minde den ordinerende læge om kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler før ordination og for at understøtte regelmæssig monitorering af kardiovaskulær risiko.

Patientsikkerhedskortet skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Vigtigheden af at vise patientsikkerhedskortet til enhver sundhedsperson, som er involveret i patientens behandling.
  - Kontraindikationerne ved PROTELOS-behandlingen.
- Væsentligste tegn og symptomer på myokardieinfarkt, VTE samt alvorlige hudreaktioner.
  - Hvornår der hurtigt skal søges lægehjælp.
  - Vigtigheden af regelmæssig monitorering af kardiovaskulær risiko.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.  
Strontiumranelat.

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.  
7 breve.

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.



	Uge
Mandag	<input type="checkbox"/>
Tirsdag	<input type="checkbox"/>
Onsdag	<input type="checkbox"/>
Torsdag	<input type="checkbox"/>
Fredag	<input type="checkbox"/>
Lørdag	<input type="checkbox"/>
Søndag	<input type="checkbox"/>

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/288/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PROTELOS 2 g

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.  
Strontiumranelat.

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

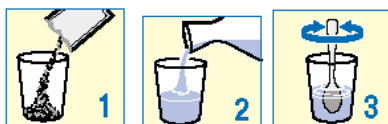
Indeholder også aspartam (E951).

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.  
14 breve.

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.



	Uge	
	1	2
Mandag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tirsdag	<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"/>
Lørdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Søndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/288/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PROTELOS 2 g

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.  
Strontiumranelat.

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.  
28 breve.

### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.



	Uge	Uge	Uge	Uge
	1	2	3	4
Mandag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tirsdag	<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"/>
Lørdag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Søndag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/288/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PROTELOS 2 g

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.  
Strontiumranelat.

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

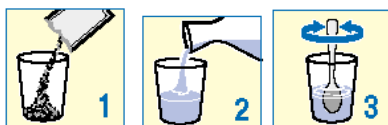
Indeholder også aspartam (E951).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til oral suspension.  
56 breve  
84 breve  
100 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til indtagelse gennem munden.  
Læs indlægssedlen inden brug.



**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/288/004 56 breve  
EU/1/04/288/005 84 breve (3 pakker med 28 i hver)  
EU/1/04/288/006 100 breve

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

PROTELOS 2 g

## MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Breve

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension.  
Strontiumranelat.  
Til indtagelse gennem munden.

### 2. ADMINISTRATIONSMETODE



### 3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

### 4. BATCHNUMMER

Lot

### 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 g

### 6. ANDET

Læs indlægssedlen inden brug.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### PROTELOS 2 g granulat til oral suspension Strontiumranelat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret PROTELOS til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicin til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage PROTELOS
3. Sådan skal De tage PROTELOS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

PROTELOS er et ikke-hormonelt lægemiddel til behandling af alvorlig knogleskørhed (osteoporose):

- hos kvinder, når de er holdt op med at menstruere,
- hos mænd,

med øget risiko for brud, hvor alternative behandlinger ikke er mulige. Hos kvinder, der er holdt op med at menstruere, reducerer strontiumranelat risikoen for brud på rygsøjle og hofter.

#### Om osteoporose

Kroppen nedbryder hele tiden gammelt knoglevæv og danner nyt. Når man har osteoporose eller knogleskørhed, nedbryder kroppen mere knoglevæv, end den danner. Gradvist vil der opstå knogletab, og knoglerne bliver tyndere og skøre. Dette sker især hos kvinder, når de er holdt op med at få menstruation.

Mange mennesker med osteoporose har ingen symptomer og er måske slet ikke klar over, at de har sygdommen. Osteoporose øger sandsynligheden for knoglebrud eller frakturer, især i ryg, hofter og håndled.

#### Sådan virker PROTELOS

PROTELOS, der indeholder stoffet strontiumranelat, hører til en gruppe lægemidler til behandling af knoglesygdomme.

PROTELOS virker ved at nedsætte nedbrydningen af knogler og stimulere genopbygningen af knoglemasse, hvorved risikoen for frakturer nedsættes. Kvaliteten af de nydannede knogler er normal.

## 2. Det skal De vide, før De begynder at tage PROTELOS

### Tag ikke PROTELOS

- hvis De er allergisk over for strontiumranelat eller et af de øvrige indholdsstoffer i PROTELOS (angivet i punkt 6).
- hvis De har eller tidligere har haft en blodprop (fx i en blodåre i ben eller lunger).
- hvis De er immobil, dvs. Deres bevægelighed er nedsat permanent eller i nogen tid, og De fx er bundet til en kørestol eller sengeliggende, eller hvis De skal opereres eller er ved at komme Dem efter en operation. Risikoen for blodpropper i ben eller lunger kan blive større ved langvarig immobilisation. Hvis De har fået påvist hjerte-karsygdom med nedsat ilttilførsel til hjertet, eller problemer med blodtilførslen til hjernen, fx hvis De har fået diagnosticeret hjertetilfælde, slagtilfælde eller forbigående blodprop i hjernen (midlertidig nedsættelse af blodtilførsel til hjernen, også kendt som "et lille slagtilfælde") hjertekramper (angina), eller blokering af en blodåre til hjertet eller hjernen.
- hvis De har eller har haft problemer med Deres blodcirkulation (nedsat blodtilførsel til hænder, underben og fødder) eller hvis De har fået foretaget operation af arterierne i Deres ben.
- hvis De har højt blodtryk, der ikke kan kontrolleres med behandling.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager PROTELOS:

- hvis De har risiko for hjertesygdom. Dette omfatter højt blodtryk, højt kolesterol, sukkersyge, rygning.
- hvis De har risiko for blodpropper.
- hvis De lider af en alvorlig nyresygdom.

Deres læge vil regelmæssigt undersøge Deres hjerte og blodårer, normalt hver 6. til 12. måned, så længe, De tager PROTELOS.

Hvis De får en allergisk reaktion under behandlingen (såsom hævelser i ansigt, tunge eller hals, besvær med at trække vejret eller synke, hududslæt), skal De omgående stoppe med at tage PROTELOS og søge lægehjælp.

Der er rapporteret potentielt livstruende hududslæt (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og svære overfølsomhedsreaktioner (DRESS)) ved anvendelse af PROTELOS.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ses først som rødlige prikker eller som runde pletter (ofte med blærer i midten) på kroppen. Yderligere symptomer, som man skal være opmærksom på, er sår i munden, svælget eller næsen eller på kønsorganerne samt øjenbetændelse (røde og hævede øjne). Disse potentielt livstruende hududslæt er ofte ledsaget af influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt blæredannelse eller afskalning af huden.

DRESS viser sig i første omgang som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, hvorefter der opstår et udbredt udslæt og høj feber, unormal leverfunktion (ses i blodprøver), et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) samt forstørrede lymfekirtler.

Der er størst risiko for at udvikle alvorlige hudreaktioner de første uger af behandlingen, hvad angår Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, mens DRESS sædvanligvis opstår efter ca. 3-6 uger.

Hvis De har udviklet Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller DRESS ved behandling med PROTELOS, må De aldrig tage PROTELOS igen.

Hvis De udvikler hududslæt eller de nævnte hudsymptomer, skal De stoppe med at tage PROTELOS og straks søge læge. Fortæl lægen, at De tager dette lægemiddel.

Hvis De er af asiatisk oprindelse, så tal med Deres læge, inden De tager PROTELOS, da De kan have en større risiko for at få hudreaktioner.

### Børn og unge

PROTELOS er ikke beregnet til børn og unge (under 18 år).

### Brug af anden medicin sammen med PROTELOS

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Hvis De skal have antibiotika såsom tetracykliner og quinoloner til indtagelse gennem munden, bør De holde op med at tage PROTELOS. Når behandlingen med antibiotika er afsluttet, kan De atter begynde at tage PROTELOS. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.
- Hvis De tager medicin, der indeholder kalk, skal der gå mindst 2 timer, før De tager PROTELOS.
- Hvis De får syreneutraliserende medicin (mod halsbrand), skal De helst tage dem mindst 2 timer efter, at De tager PROTELOS. Hvis dette ikke er muligt, er det acceptabelt at tage de to midler samtidig.

### **Brug af PROTELOS sammen med mad og drikke**

Mad, mælk og mælkeprodukter nedsætter optagelsen af strontiumranelat. Det anbefales, at De tager PROTELOS mellem måltiderne, helst ved sengetid og mindst to timer efter indtagelse af mad, mælk eller mælkeprodukter eller kalktilskud.

### **Graviditet og amning**

De må ikke tage PROTELOS, hvis De er gravid, eller hvis De ammer. Hvis De er gravid eller ammer og får medicinen ved en fejltagelse, skal De straks holde op med at tage det og tale med lægen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at PROTELOS påvirker Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner.

### **PROTELOS indeholder aspartam**

Hvis De lider af fenyktonuri (PKU, Føllings sygdom), der er en sjælden arvelig stofskiftesygdom, skal De tale med lægen, før De begynder at tage lægemidlet.

## **3. Sådan skal De tage PROTELOS**

Behandlingen bør kun indledes af en læge, der har erfaring med behandling af osteoporose.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

PROTELOS er beregnet til indtagelse gennem munden.  
Den sædvanlige dosis er et brev med 2 g en gang daglig.

Det anbefales at tage PROTELOS ved sengetid og helst mindst 2 timer efter aftensmåltidet. De må gerne lægge ned Dem umiddelbart efter indtagelse af PROTELOS.

Granulatet i brevene skal opslæmmes i et glas vand (se vejledningen nedenfor). PROTELOS kan reagere med mælk og mælkeprodukter. Derfor er det vigtigt kun at blande PROTELOS med vand for at sikre, at det virker korrekt.



Tøm granulatet i brevet over i et glas.



Tilsæt vand.





Rør rundt, indtil granulatet er jævnt fordelt i vandet.

Drik opslæmningen med det samme. De må ikke lade opslæmningen stå længere end 24 timer, før De drikker den. Hvis De af en eller anden grund ikke kan drikke den med det samme, skal De sørge for at røre rundt igen, før De drikker.

Lægen vil måske anbefale, at De ud over PROTELOS får kalk- og D-vitamintilskud. De må ikke tage kalktilskud ved sengetid samtidig med PROTELOS.

Deres læge vil oplyse Dem om, hvor længe De skal fortsætte med at tage PROTELOS. Det er sædvanligvis nødvendigt med langtidsbehandling for osteoporose. Det er vigtigt, at De bliver ved med at tage PROTELOS i den periode, lægen har fastlagt.

#### **Hvis De har taget for meget PROTELOS**

Hvis De tager for mange breve PROTELOS, skal De oplyse det til Deres læge eller apotek. De vil måske få anbefalet at drikke mælk eller tager syreneutraliserende medicin for at nedsætte optagelsen af det aktive stof.

#### **Hvis De har glemt at tage PROTELOS**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt blot med næste dosis til normal tid.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af de mulige bivirkninger anført nedenfor defineres som følger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede

Almindelig: kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede

Ikke almindelig: kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede

Sjælden: kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede

Meget sjælden: kan forekomme hos mellem 1 ud af 10.000 behandlede

Ikke kendt: kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data.

#### *Almindelig:*

Hjertetilfælde kan forekomme med hyppigheden almindelig hos patienter med øget risiko for hjertesygdom. Deres læge vil ikke ordinere PROTELOS, hvis De har særlig risiko for dette.

Blodpropper. Tegn på blodpropper kan være smertefulde hævelser i benet, pludselige smerter i brystkassen eller vejrtrækningsbesvær. Kontakt straks en læge, hvis De får et af disse symptomer.

Kvalme, diarré, hovedpine, hudirritation, hukommelsesproblemer, besvimelsesanfald.

Disse bivirkninger var dog lette og kortvarige og fik normalt ikke patienterne til at afbryde behandlingen. Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver generende eller varer ved.

#### *Ikke almindelig:*

Krampeanfald.

#### *Sjælden:*

Svære overfølsomhedsreaktioner (DRESS: se punkt 2)

#### *Meget sjældne:*

Potentielt livstruende hududslæt (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) er rapporteret (se punkt 2).

*Ikke kendt:*

Opkastning, mavesmerter, sure opstød, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, luftafgang fra tarmen, mundtørhed, prikken og stikken, svimmelhed, vertigo (følelse af at dreje rundt), søvnbesvær, leverbetændelse (hepatitis), irritation i munden (såsom mundsår og tandkødsbetændelse), smerter i knogler, muskler og/eller led, muskelkramper, hårtab, nedsat produktion af blodlegemer i knoglemarven, kløe, nældefeber, blærer, angioødem (såsom hævelser i ansigt, tunge eller hals, besvær med at trække vejret eller synke), hævelser i arme og ben, utilpashed, forvirring, bronkial hyperreaktivitet (symptomerne omfatter hiven efter vejret, åndenød og hoste).

Hvis De har stoppet behandlingen på grund af overfølsomhedsreaktioner, må De aldrig tage PROTELOS igen.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter udløbsdato. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Når granulatet er blandet med vand, er suspensionen holdbar i 24 timer. Det anbefales dog at drikke suspensionen umiddelbart efter tilberedning (se punkt 3).

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **PROTELOS indeholder:**

- Aktivt stof: strontiumranelat. Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.
- Øvrige indholdsstoffer: aspartam (E951), maltodextrin og mannitol (E421).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

PROTELOS fås som breve, der indeholder et gult granulat til oral suspension.

PROTELOS udleveres i æsker med 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrig

### **Fremstiller**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
F-45520 Gidy  
Frankrig

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

### **Danmark**

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

### **Malta**

Galepharma Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 640 00 07

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

### **Österreich**

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

### **España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel.: +351 21 312 20 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**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 (06) 669081

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel. +371 67502039

**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: +44 (0)1753 666409

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om PROTELOS på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.