

**VÍÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g mixtúrukyrni, dreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum skammtapoka eru 2 g af strontíumranelati.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver poki inniheldur einnig 20 mg af aspartam (E951).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa.

Gult kyrni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við alvarlegri beinþynningu:

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá fullorðnum körlum

sem eru í mikilli hættu á beinbrotum og þar sem meðferð með öðrum lyfjum sem samþykkt eru til meðferðar við beinþynningu er ekki möguleg, t.d. vegna frábendinga eða ópols. Strontíumranelat dregur úr hættu á hryggjar- og mjaðmabrotum hjá konum eftir tíðahvörf (sjá kafla 5.1).

Ákvörðun um að ávísa strontíumranelati á að byggja á mati á heildaráhættu viðkomandi sjúklings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu lækna með reynslu af meðferð við beinþynningu eiga að hefja meðferð.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er einn 2 g skammtapoki einu sinni á dag til inntöku.

Vegna eðlis sjúkdómsins er strontíumranelat ætlað til langtímanotkunar.

Matur, mjólk og mjólkurafurðir draga úr frásogi strontíumranelats og því ætti að gefa PROTELOS á milli máltíða. Vegna þess hve hægt frásogið er ætti að taka PROTELOS fyrir háttinn, helst að minnsta kosti tveimur klst. eftir málsverð (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sjúklingar sem fá meðferð með strontíumranelati ættu að fá D-vítamín- og kalkuppbót nema mataræði geri slíkt óþarft.

### *Aldraðir sjúklingar*

Verkun og öryggi strontíumranelats hefur verið sannreynt á breiðu aldursbili (allt að 100 ára í upphafi þátttöku í rannsókn) kvenna með beinþynningu eftir tíðahvörf. Ekki þarf að laga skammta að aldri.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ekki er mælt með notkun strontíumranelats handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins innan við 30 ml/mín) (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er þörf áskammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins 30-70 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Vegna þess að strontíumranelat umbrotnar ekki þarf ekki aðlögun skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun PROTELOS hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Kyrnið í pokunum verður að taka inn sem dreifu í glasi af vatni sem inniheldur að minnsta kosti 30 ml (um það bil einn þriðji af venjulegu glasi) af vatni. Þó að rannsóknir á lyfinu eftir blöndun hafi sýnt að strontíumranelat er stöðugt í dreifu í 24 klst. eftir blöndun, á að drekka dreifuna strax eftir blöndun.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Bláæðasegarek eða saga um slíkt, þ.m.t. segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek.

Tímabundin eða viðvarandi kyrrsetning, svo sem í kjölfar skurðaðgerðar eða vegna langvinnrar rúmlegu.

Staðfestur blóðþurrðarsjúkdómur í hjartavöðva, útlægur slagæðakvilli og/eða kvilli í heilaeðum eða saga um slíka sjúkdóma.

Ómeðhöndlaður háþrýstingur.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### *Blóðþurrð í hjartavöðva*

Í samsöfnuðum gögnum úr slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með beinþynningu eftir tíðahvörf hefur sést marktæk aukning á tíðni hjartadreps (myocardial infarction) hjá sjúklingum sem fengu PROTELOS, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Meta á sjúklinga með tilliti til hættu á hjarta- og æðakvillum áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur.

Ekki á að meðhöndla sjúklinga með verulega áhættuþætti vegna hjarta- og æðakvilla (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) með strontíumranelati nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Meta á áhættuþætti vegna hjarta- og æðakvilla reglulega meðan á meðferð með PROTELOS stendur, yfirleitt á 6 til 12 mánaða fresti.

Hætta á meðferð ef fram kemur blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, útlægur slagæðakvilli, kvilli í heilaeðum eða ef ekki næst stjórn á háþrýstingi (sjá kafla 4.3).

### *Bláæðasegarek*

Í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu tengdist meðferð með strontíumranelati aukinni tíðni bláæðasegareks á ársgrundvelli, þar með talið lungnablóðrek (sjá kafla 4.8). Orsök þessa er óþekkt.

Ekki má nota PROTELOS hjá sjúklingum með sögu um bláæðasegarek (sjá kafla 4.3) og ber að gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá bláæðasegarek.

Við meðhöndlun sjúklinga eldri en 80 ára, sem eiga á hættu að fá bláæðasegarek, á að endurmeta þörf fyrir áframhaldandi meðferð með PROTELOS. Hætta á meðferð með PROTELOS eins fljótt og kostur er ef upp koma veikindi eða annað ástand sem leiðir til kyrrsetningar (sjá kafla 4.3) og gera viðeigandi fyrirbyggjandi ráðstafanir. Ekki á að hefja meðferð á ný fyrir en ástandið sem olli því að meðferð var hætt hefur batnað og sjúklingurinn hefur endurheimt fullan hreyfanleika. Ef vart verður við bláæðasegarek á að hætta meðferð með PROTELOS.

#### *Notkun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi*

Vegna þess að ekki eru til gögn um öryggi hvað varðar bein hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fá strontíumranelat, er ekki mælt með notkun PROTELOS handa sjúklingum með kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Í samræmi við góða starfshætti læknisfræðinnar er mælt með reglulegu mati á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi. Framhald meðferðar með PROTELOS hjá sjúklingum sem fá alvarlega skerta nýrnastarfsemi skal íhuga einstaklingsbundið.

#### *Húð*

Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni), drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og ofnæmisútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; (DRESS)) við notkun PROTELOS.

Upplýsa á sjúklinga um þessi einkenni og fylgjast vel með þeim með tilliti til húðviðbragða. Mest hætta er á að Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju komi upp á fyrstu vikum meðferðar, en ef ofnæmisútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) kemur upp gerist það yfirleitt eftir 3-6 vikur.

Ef einkenni Stevens-Johnson heilkennis eða dreps í húðþekju (t.d. versnandi húðútbrot, oft með blöðrum eða sárum á slímhúð) eða ofnæmisútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (t.d. útbrot, hiti, eósíníklafjöld og altæk áhrif (t.d. eitlastækkun, lifrabólga, millivefsbólga í nýrum, millivefsbólga í lungum)) eru til staðar á að hætta meðferð með PROTELOS tafarlaust.

Bestur árangur næst í meðhöndlun á Stevens-Johnson heilkenni, drepi í húðþekju eða DRESS ef ástandið er greint snemma og notkun lyfja sem gætu valdið því hætt tafarlaust. Betri batahorfur tengjast því að hætta notkun lyfsins fljótt. DRESS batnar yfirleitt þegar notkun PROTELOS er hætt og gjöf barkstera hafin, ef það reynist nauðsynlegt. Bati getur verið hægur og í einstaka tilfellum hefur verið tilkynnt um að sjúkdómurinn hafi blossað upp aftur þegar gjöf barkstera var hætt.

Ef sjúklingur hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju eða DRESS við notkun PROTELOS má aldrei gefa honum PROTELOS aftur.

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð þar með talin útbrot í húð, Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða drep í húðþekju (Toxic epidermal necrolysis (TEN)) hjá sjúklingum af asískum uppruna.

#### *Áhrif á rannsóknarpróf*

Strontíum hefur áhrif á litgreiningaraðferðir til mælinga á þéttni kalks í blóði og þvagi. Þess vegna skal nota atómútgeislunarmælingu í plasma (inductively coupled plasma atomic emission spectrometry) eða atómgleypnimælingu (atomic absorption spectrometry) til að tryggja nákvæmt mat á þéttni kalks í blóði og þvagi.

#### *Hjálparefni*

PROTELOS inniheldur fenýlalanínjafa sem getur verið skaðlegur fólki með fenýlketónmigu.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Matur, mjólk og mjólkurafurðir, svo og lyf sem innihalda kalsíum, geta dregið úr aðgengi strontíumranelats um u.þ.b. 60-70%. Því ættu að minnsta kosti tvær klukkustundir að líða á milli notkunar PROTELOS og framangreinds (sjá kafla 5.2).

Vegna þess að tvígildar katjónir geta myndað fléttur (complexes) í meltingarvegi með sýklalyfjum af flokki tetrasýklína og kínólóna til inntöku og þar með dregið úr frásogi þeirra, er ekki mælt með að strontíumranelat sé gefið samtímis þessum lyfjum. Til öryggis ætti að hætta meðferð með PROTELOS meðan á meðferð með sýklalyfjum af flokki tetrasýklína og kínólóna stendur.

Klínísk milliverkanarannsókn *in vivo* sýndi að ál- og magnesíumhýdroxíð sem gefið er tveimur klst. fyrir eða samtímis strontíumranelati dró lítið eitt úr frásogi strontíumranelats (20-25% minnkun AUC) en frásog hélst svo til óbreytt þegar sýrubindandi lyfið var gefið tveimur klst. á eftir strontíumranelati. Því er æskilegt að taka sýrubindandi lyf að minnsta kosti tveimur klst. á eftir PROTELOS. Hins vegar er samtímis notkun ásættanleg þegar skömmtun er óhentug þar sem mælt er með notkun PROTELOS á háttatíma.

Engar milliverkanir komu fram þegar D-vítamínuppbót var gefin með inntöku.

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna neinar milliverkanir eða marktæka hækkun á þéttni strontíums í blóði við samhliða notkun lyfja sem gera má ráð fyrir að oft séu notuð samhliða PROTELOS hjá markhópnum. Um var að ræða: Bólguþandi lyf sem ekki eru sterar (þar á meðal asetýlsalisýlsýra), anílíð (t.d. parasetamól), H<sub>2</sub> blokkar og prótónpumpuhemlar, þvagræsilyf, dígoxín og hjartaglykósíðar, lífræn nítröt og önnur æðavíkkandi lyf við hjartasjúkdómum, kalsíumgangalokar, betablokkar, ACE hemlar, angiotensín II blokkar, sértækir beta-2 adrenvirkir örvar, segavarnarlyf til inntöku, lyf sem hamla samloðun blóðflagna, statín, fíbröt og benzódíazepínafleiður.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### *Meðganga*

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun strontíumranelats á meðgöngu.

Við stóra skammta hafa dýrarannsóknir sýnt afturkræf áhrif á bein hjá afkvæmum rottna og kanína sem fengu meðferð á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Ef PROTELOS er óvart notað á meðgöngu skal hætta meðferðinni.

##### *Brjóstgjöf*

Eðlisefnafræðilegar upplýsingar benda til þess að strontíumranelat skiljist út í brjóstamjólk. Ekki á að nota PROTELOS á meðan brjóstgjöf stendur.

##### *Frjósemi*

Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á áhrif á frjósemi karl- og kvendýra.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Strontíumranelat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

PROTELOS hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum með rúmlega 8.000 þátttakendum. Öryggi til langs tíma hefur verið metið hjá konum eftir tíðahvörf sem eru með beinþynningu og hafa fengið meðferð í allt að 60 mánuði með strontíumranelati 2 g/dag (n = 3.352) eða lyfleysu (n = 3.317) í III. stigs rannsóknum. Meðalaldur var 75 ár í upphafi þátttöku í rannsókn og 23% sjúklinga sem þátt tóku voru á aldrinum 80 til 100 ára.

Enginn munur var á eðli aukaverkana á milli meðferðarhópanna óháð því hvort sjúklingar voru yfir eða undir 80 ára aldri þegar þeir hófu þátttöku í rannsókn.

Heildartíðni aukaverkana við notkun strontíumranelats var ekki frábrugðin lyfleysu og voru þær yfirleitt vægar og tímabundnar. Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði og niðurgangur sem var yfirleitt tilkynnt um í upphafi meðferðar síðar var ekki greinanlegur munur á milli hópa. Ógleði var

helsta ástæða þess að meðferð var hætt (1,3% hjá lyfleysuhópnum og 2,2% hjá strontíum-ranelathópnum).

Í III stigs rannsóknnum var tíðni bláðasegareks á ársgrundvelli á 5 ára tímabili u.þ.b. 0,7%, með hlutfallslegri áhættu 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) hjá sjúklingum sem fá meðferð með strontíumranelati samanborið við lyfleysuhópinn (sjá kafla 4.4).

Í samsöfnuðum gögnum úr slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með beinþynningu eftir tíðahvörf hefur sést marktæk aukning á tíðni hjartadreps (myocardial infarction) hjá sjúklingum sem fengu PROTELOS, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (1,7% borið saman við 1,1%), hlutfallsleg áhætta er 1,6 (95% öryggismörk = [1,07; 2,38]).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum og/eða við notkun strontíumranelats eftir markaðssetningu lyfsins.

Aukaverkanir, skilgreindar sem meintilvik sem að minnsta kosti mögulega gæti verið af völdum meðferðar með strontíumranelati, í III stigs rannsóknnum, eru taldar upp hér á eftir á eftirfarandi hátt (tíðni samanborið við lyfleysu): Mjög algengar (> 1/10); algengar (> 1/100, < 1/10); sjaldgæfar (> 1/1.000, < 1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Hundraðshlutfall sjúklinga með aukaverkunina	
	Meðferð	
	Strontíum ranelat (n=3352)	Lyfleysa (n=3317)
<i>Tíðni</i>		
Aukaverkun		
<b>Geðræn vandamál</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Ringlun	-	-
Andvökur	-	-
<b>Taugakerfi</b>		
<i>Algengar:</i>		
Höfuðverkur	3,3%	2,7%
Truflanir á meðvitund	2,6%	2,1%
Minnisleysi	2,5%	2,0%
<i>Sjaldgæfar:</i>		
Flog	0,4%	0,1%
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Náladofi	-	-
Sundl	-	-
Svimi	-	-
<b>Hjarta</b>		
<i>Algengar:<sup>d</sup></i>		
Hjartadrep (myocardial infarction)	1,7%	1,1%
<b>Æðar</b>		
<i>Algengar:</i>		
Bláðasegarek	2,7%	1,9%
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Auðreitni berkja	-	-
<b>Meltingarfæri</b>		
<i>Algengar:</i>		
Ógleði	7,1%	4,6%
Niðurgangur	7,0%	5,0%
Linar hægðir	1,0%	0,2%

<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Uppköst	-	-
Kviðverkir	-	-
Ertíng í munnslímhúð (munnbólga og/eða sár í munni)	-	-
Vélindabakflæði	-	-
Meltingartruflanir	-	-
Hægðatregða	-	-
Uppþemba	-	-
Munnþurrkur	-	-
<b>Lifur og gall</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Hækkuð gildi transamínasa (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)	-	-
Lifrabólga	-	-
<b>Húð og undirhúð</b>		
<i>Algengar:</i>		
Húðbólga	2,3%	2,0%
Exem	1,8%	1,4%
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>		
DRESS (sjá kafla 4.4)	-	-
<i>Koma örsjaldan fyrir:</i>		
Alvarlegar aukaverkanir á húð: Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju <sup>c</sup> (sjá kafla 4.4)		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Ofnæmisviðbrögð í húð (útbrot, kláði, ofsakláði, ofsabjúgur)	-	-
Hárlos	-	-
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Stoðkerfisverkir (vöðvakrampar, vöðvaverkir, beinverkir, liðverkir og verkir í útlimum)	-	-
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Bjúgur á útlimum	-	-
Sótthiti (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)	-	-
Lasleiki	-	-
<b>Blóð og eitlar</b>		
<i>Tíðni ekki þekkt:<sup>a</sup></i>		
Beinmergsbæling	-	-
Eósíníklafjöld (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)	-	-
Eitlastækkun (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)	-	-
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>		
<i>Algengar:</i>		
Hækkaður kreatínínasi í blóði <sup>b</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a</sup> Reynsla eftir markaðssetningu

<sup>b</sup> Magn frá beinagrindarvöðvum > 3 sinnum hærra en efri mörk viðmiðunargildis. Í flestum tilfellum, gengu þessi gildi til baka án breytingar á meðferð.

<sup>c</sup> Tilkynnt sem mjög sjaldgæf aukaverkun í löndum Asíu.

<sup>d</sup> Í samsöfnuðum gögnum úr rannsóknum með samamburði við lyfleysu hjá sjúklingum með beinþynningu eftir úðahvörf, sjúklingar sem fengu strontíumranelat (N=3.803, 11.270 sjúklingaár af meðferð) bornir saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=3.769, 11.250 sjúklingaár af meðferð)

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Klínísk rannsókn sem gerð var til að kanna endurtekna gjöf 4 g af strontíumranelati á dag í 25 daga sýndi að heilbrigðar konur eftir tíðahvörf þöldu lyfið vel. Einstakir skammtar allt að 11 g, sem gefnir voru heilbrigðum kvenkyns sjálfboðaliðum, ollu ekki neinum sérstökum einkennum.

### Meðhöndlun

Eftir ofskömmun í klínískum rannsóknum (allt að 4 g/dag í mest 147 daga) komu ekki fram nein atvik sem skipta klínísku máli.

Gagnlegt getur verið að gefa mjólk eða sýrubindandi lyf til að draga úr frásogi virka innihaldsefnisins. Ef mikil ofskömmun á sér stað má íhuga að framkalla uppköst til að fjarlægja virkt efni sem ekki hefur frásogast.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum - önnur lyf, sem hafa áhrif á beinmyndun, ATC flokkur: M05BX03.

#### Verkunarháttur

Strontíumranelat *in vitro*:

- eykur beinmyndun í beinvefsræktun svo og fjölgun beinkímforfrumna og nýmyndun kollagens í beinfrumuræktun;
- dregur úr beineyðingu með því að hægja á umbreytingu í fullþroska beinætur og með því að draga úr beineyðandi verkun beinæta.

Þetta leiðir til þess að beinamyndun gerir meira en að hafa undan beinþynningunni.

Virgni strontíumranelats var rannsökuð í ýmsum líkönum sem ekki voru klínísk. Einkum jók strontíumranelat bjálkabeinvefsmassa hjá óbreyttum (intact) rottum, sem og fjölda og þykkt bjálka. Þetta hefur í för með sér aukinn styrk beina.

Í beinvef dýra og manna sem fá meðferð er ásogað strontíum aðallega á kristallayfirborði og kemur aðeins að litlu leyti í staðinn fyrir kalk í apatít-kristalli nýmyndaðs beins. Strontíumranelat breytir ekki eiginleikum beinkristallsins. Í III. stigs rannsóknum komu ekki fram skaðleg áhrif á beingæði eða steinefnaútfellingu í vefjasýnum úr mjaðmarspaða sem tekin voru eftir allt að 60 mánaða meðferð með strontíumranelati 2 g/dag.

Samanlögð áhrif strontíumdreifingar í beini (sjá kafla 5.2) og aukin röntgengeislagleypni strontíums miðað við kalk leiðir til þess að beinþéttni (bone mineral density [BMD]) mælist meiri í DXA (dual-photon X-ray absorptiometry). Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að þessir þættir valdi u.þ.b. 50% af mælanlegri breytingu á BMD eftir 3 ára meðferð með PROTELOS 2 g/dag. Þetta ætti að hafa í huga við túlkun á breytingum á BMD meðan á meðferð með PROTELOS stendur. Í III. stigs rannsóknum sem sýndu fram á virkni PROTELOS til að koma í veg fyrir beinbrot, hækkaði meðaltal BMD, miðað við upphafsgildi, við notkun PROTELOS, um u.þ.b. 4% á ári í lendahluta hryggjar og um 2% á ári í lærleggshálsi, og náði 13% til 15% í fyrra tilvikinu og 5% til 6% í því seinna eftir 3 ár, eftir rannsóknum.

Í III. stigs rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, hækkuðu lífefnafræðilegar breytur á beinmyndun (alkalískur fosfatasi frá beinum og C-terminal forþétt af gerð I forkollagen) og gildi beinætingar (C-teloþeptíð í sermi og N-teloþeptíð víxlengi í þvagi) minnkuðu frá þriðja meðferðarmánuði í allt að 3 ár.



Auk lyfjafraeðilegra áhrifa strontíumranelats kom fram smávægileg lækkun á sermisþéttni kalks og kalkkirtlahormóns (PTH), hækkun fosfórs í blóði og heildarvirkni alkalísks fosfatasa, án þess að þetta hefði nokkra sjáanlega klíníska afleiðingu.

#### *Klínísk virkni*

Beinþynning er skilgreind sem BMD í hrygg eða mjöðm, 2,5 SD eða minna en meðalgildi hjá heilbrigðu ungu fólki. Fjöldi áhættuþátta tengist beinþynningu eftir tíðahvörf, þar á meðal lítill beinmassi, lág BMD í beinum, snemmkomin tíðahvörf, saga um reykingar og fjölskyldusaga um beinþynningu. Klínískar afleiðingar beinþynningar eru beinbrot. Hætta á beinbrotum eykst með fjölda áhættuþátta.

#### **Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf:**

Rannsóknaráætlun PROTELOS hvað varðar fyrirbyggjandi verkun gegn beinbrotum samanstóð af tveimur III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu: SOTI rannsókn og TROPOS rannsókn. SOTI náði til 1.649 kvenna eftir tíðahvörf með staðfesta beinþynningu (lág BMD á lendasvæði og algeng hryggjarliðabrot) og meðalaldur 70 ára. TROPOS náði til 5.091 konu sem komin var yfir tíðahvörf og var með beinþynningu (lág BMD í lærleggshálsi og beinbrot voru algeng hjá yfir helmingi þeirra) og meðalaldur 77 ára. Samanlagt náðu SOTI og TROPOS til 1.556 sjúklinga yfir 80 ára aldri við upphaf þátttöku í rannsókn (23,1% af rannsóknarþýðinu). Auk meðferðar (2 g/dag af strontíumranelati eða lyfleysu) fengu sjúklingarnir kalk- og D-vítamínuppbót við hæfi í báðum rannsóknunum.

PROTELOS minnkaði hlutfallslega hættu á nýju hryggjarliðabroti um rúmlega 41% á þeim 3 árum sem SOTI rannsóknin stóð yfir (Tafla 1). Áhrifin voru marktæk allt frá fyrsta ári. Sýnt var fram á sambærilegan ávinning hjá konum sem í upphafi rannsóknar áttu fleiri en eitt beinbrot að baki. Með tilliti til klínískra hryggjarliðabrota (skilgreind sem beinbrot sem tengjast bakverkjum og/eða líkamshæðartapi um a.m.k. 1 cm) minnkaði hlutfallsleg áhætta um 38%. PROTELOS fækkaði einnig sjúklingum með líkamshæðartap um a.m.k. 1 cm samanborið við lyfleysu. Lífsgæðamat samkvæmt sérstökum QUALIOST kvarða og skor eigin mats á almennu heilsufari á almenna SF36 kvarðanum, sýndi ávinning meðferðar með PROTELOS samanborið við lyfleysu.

Verkun PROTELOS í þá veru að draga úr hættu á nýjum hryggjarliðabrotum var staðfest í TROPOS rannsókninni, þar með talið fyrir sjúklinga með beinþynningu sem höfðu í upphafi ekki orðið fyrir beinbroti vegna beinþynningar.

**Tafla 1: Tíðni sjúklinga með hryggjarliðabrot og hlutfallsleg minnkun áhættu**

	Lyfleysa	PROTELOS	Hlutfallsleg minnkun áhættu samanborið við lyfleysu (95%CI), p gildi
<b>SOTI</b>			
Ný hryggjarliðabrot á 3 árum	N = 723 32,8%	N = 719 20,9%	41% (27-52), p<0,001
Ný hryggjarliðabrot á fyrsta árinu	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Ný klínísk hryggjarliðabrot á 3 árum	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
<b>TROPOS</b>			
Ný hryggjarliðabrot á 3 árum	N = 1823 20,0%	N = 1817 12,5%	39% (27-49), p<0,001

Hjá sjúklingum yfir 80 ára aldri við upphaf þátttöku í rannsókn sýndi sameinuð greining á SOTI og TROPOS rannsóknunum að PROTELOS minnkaði hlutfallslega hættu á nýjum hryggjarliðabrotum um 32% á 3 árum (tíðni nýrra hryggjarliðabrota 19,1% með strontíumranelati samanborið 26,5% fyrir lyfleysu).

Í *a-posteriori* greiningu sjúklinga úr sameinuðum SOTI og TROPOS rannsóknunum með upphafsgildi BMD fyrir hryggjarliði á lendasvæðinu og/eða lærleggshálsi, á beinþynningarbílinu og ekki með algeng beinbrot en með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt beinbrots (N = 176), dró PROTELOS úr hættu á fyrsta hryggjarliðabroti um 72% á 3 árum (3,6% tíðni hryggjarliðabrota með strontíumranelati samanborið við 12,0% fyrir lyfleysu).

Gerð var *a-posteriori* greining á undirhópi sjúklinga í TROPOS rannsókninni sem voru sérstaklega athyglisverðir í læknisfræðilegu tilliti og í mikilli hættu á beinbroti [skilgreint með BMD T-skör  $\leq -3$  SD í lærleggshálsi (bil framleiðanda samsvarandi  $-2,4$  SD með NHANES III) og á aldrinum  $\geq 74$  ára ( $n = 1.977$ , þ.e. 40% af TROPOS þýðinu)]. Hjá þessum hópi, á 3 ára meðferðartímabili, minnkaði PROTELOS hættuna á mjaðmabroti um 36% samanborið við lyfleysuhópinn (Tafla 2).

**Tafla 2:** Tíðni sjúklinga með mjaðmabrot og hlutfallsleg minnkun áhættu hjá sjúklingum með BMD  $\leq -2,4$  SD (NHANES III) og á aldrinum  $\geq 74$  ára

	Lyfleysa	PROTELOS	Hlutfallsleg minnkun áhættu samanborið við lyfleysu (95%CI), p gildi
<b>TROPOS</b>	N = 995	N = 982	
Mjaðmabrot á 3 árum	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

### Meðferð við beinþynningu hjá körlum:

Sýnt var fram á virkni PROTELOS hjá körlum með beinþynningu í 2 ára tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem aðalgreining var framkvæmd eftir eitt ár. Þátttakendur voru 243 (þýði sem fyrirhugað var að meðhöndla, 161 sjúklingur fékk strontíum ranelat) og í mikilli hættu á beinbroti (meðalaldur 72,7 ár; meðal T-skör fyrir beinþéttni í lendarhrygg var  $-2.6$ ; 28% voru með algeng hryggjarliðabrot).

Allir sjúklingar fengu kalsíum (1000 mg) og D-vítamín (800 einingar) daglega.

Tölfræðilega marktæk aukning á beinþéttni hjá þeim sem fengu PROTELOS meðferð umfram þá sem fengu lyfleysu kom fram svo fljótt sem 6 mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Eftir 12 mánuði sást tölfræðilega marktæk aukning á meðalbeinþéttni í lendarhrygg, sem var aðal virkniþætti (E (SE) = 5,32% (0,75); 95% CI = [3,86 ; 6,79];  $p < 0,001$ ), svipað og sást í III. stigs lykilrannsókn á meðferð gegn beinbrotum, sem gerð var hjá konum eftir tíðahvörf.

Tölfræðilega marktæk aukning á beinþéttni í lærleggshálsi og heildar beinþéttni í mjöðmum ( $p < 0,001$ ) sást eftir 12 mánuði.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á PROTELOS hjá öllum undirhópum barna við beinþynningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Strontíum ranelat samanstendur af 2 frumeindum stöðugs strontíums og 1 ranelýrusameind, lífræna hlutanum sem gefur bestu samsetningu með tilliti til sameindarþyngdar, lyfjahvarfa og samrýmanleika (acceptability) lyfsins. Lyfjahvörf strontíums og ranelýru hafa verið metin hjá heilbrigðum ungum körlum og heilbrigðum konum eftir tíðahvörf, svo og við langvarandi notkun hjá körlum með beinþynningu og konum í meðferð vegna beinþynningar eftir tíðahvörf, þar með talið hjá öldruðum konum.

Vegna mikillar skautunar er frásog, dreifing og binding ranelýru við plasmaprótein lág. Ranelýra safnast ekki upp og engar vísbendingar eru um umbrot hjá dýrum og mönnum. Brotthvarf frásogaðrar ranelýru er hratt og á óbreyttri mynd um nýru.

### Frásog

Heildaraðgengi strontíums er um 25% (á bilinu 19-27%) eftir inntöku 2 g af strontíumranelati. Hámarksþéttni í blóði næst 3-5 klst. eftir stakan 2 g skammt. Jafnvægi næst eftir 2 vikna meðferð. Inntaka strontíumranelats með kalki eða mat dregur úr aðgengi strontíums um u.þ.b. 60-70%, samanborið við inntöku 3 klst. eftir máltíð. Vegna hlutfallslega hægs frásogs strontíums, ætti að forðast að neyta matar og kalks bæði fyrir og eftir inntöku PROTELOS. Inntaka D-vítamínuppbótar hefur ekki áhrif á útsetningu (exposure) strontíums.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál strontíums er u.þ.b. 1 l/kg. Binding strontíums við plasmaprótein hjá mönnum er lág (25%) og strontíum hefur mikla sækni í beinvef. Mælingar á þéttni strontíums í vefjasýnum úr mjaðmarspaða hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð í allt að 60 mánuði með 2 g/dag af strontíum-ranelati sýna að þéttni strontíums í beinum getur náð jafnvægi (plateau) eftir um 3 ára meðferð. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um sjúklinga sem að sýna fram á brotthvarf strontíums úr beini eftir að meðferð er hætt.

#### *Umbrot*

Strontíum er tvígild katjón og umbrotnar því ekki. Strontíumranelat hamlar ekki cýtókróm P450 ensínum.

#### *Brotthvarf*

Brotthvarf strontíums er óháð tíma og skammti. Raunverulegur helmingunartími strontíums er um 60 klst. Útskilnaður strontíums verður um nýru og meltingarveg. Úthreinsun þess úr plasma er um 12 ml/mín. (CV 22%) og úthreinsun þess um nýru er um 7 ml/mín. (CV 28%).

#### Lyfjahlvörf við sérstakar klínískar aðstæður

##### *Aldraðir*

Þýðisupplýsingar um lyfjahlvörf sýndu engin tengsl milli aldurs og raunverulegrar úthreinsunar strontíums hjá markhópnum.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns 30-70 ml/mín.) minnkar úthreinsun strontíums eftir því sem úthreinsun kreatíníns minnkar (u.þ.b. 30% minnkun þegar úthreinsun kreatíníns er á bilinu 30 til 70 ml/mín.) sem hefur í för með sér aukna plasmabéttni strontíums. Í III. stigs rannsóknum voru 85% sjúklinga með úthreinsun kreatíníns á bilinu 30 til 70 ml/mín. og 6% undir 30 ml/mín. við upphaf þátttöku í rannsókn og úthreinsun kreatíníns var að meðaltali um 50 ml/mín. Ekki er því þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahlvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns minni en 30 ml/mín.).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki liggja fyrir nein gögn um lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Vegna lyfjahlvarfafræðilegra eiginleika strontíums er ekki búist við neinum áhrifum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Langvarandi notkun strontíumranelats til inntöku, í stórum skömmtum hjá nagdýrum, hafði í för með sér afbrigðileika í beinum og tönnum, aðallega sjálfsprottin beinbrot og síðbúna steinefnasöfnun í beinum (mineralisation) sem gekk til baka þegar meðferð var hætt. Greint var frá þessum áhrifum við beinþéttni strontíums sem var 2-3 sinnum hærra en beinþéttni strontíums hjá mönnum eftir meðferð í allt að 3 ár. Takmörkuð gögn liggja fyrir um uppsöfnun strontíumranelats í beinum eftir lengri meðferð.

Rannsóknir á eiturhrifum á þroska hjá músum og kanínum sýndu afbrigðileika í beinum og tönnum (t.d. bogin löng bein og öldótt rifbein) hjá afkvæmum. Hjá rottum gengu þessi áhrif til baka 8 vikum eftir að meðferð var hætt.

#### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Framkvæmt hefur verið mat á áhættu fyrir lífríkið fyrir strontíumranelat samkvæmt Evrópskum leiðbeiningum (ERA).

Strontíumranelat skapar ekki hættu fyrir lífríkið.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Aspartam (E951)  
Maltodextrín  
Mannitól (E421)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

- 3 ár.
- Mixtúran er stöðug í 24 klukkustundir eftir að hafa verið leyst upp í vatni. Hinsvegar er mælt með að drekka mixtúruna strax að blöndun lokinni (sjá kafla 4.2).

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pappír/pólýetýlen/ál/pólýetýlen skammtapokar.

*Pakkningastærðir*

Öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 56, 84 eða 100 skammtapoka.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

LES LABORATOIRES SERVIER  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21.09.2004  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21.09.2009

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### • Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

#### Lýsing

Öryggisrannsókn án inngripa (non-interventional safety study) til að meta áhrif þeirra aðgerða sem beitt er til að lágmarka áhættu, þ.m.t. lýsingu á því sjúklingaþýði sem meðhöndlað er í venjulegri klínískri starfsemi, notkunarmynstri og áhættuþáttum vegna hjarta- og æðakvilla. Eftir samþykkt rannsóknaráætlunar á að leggja fram árlegar skýrslur um rannsóknina samtímis samantekt um öryggi lyfsins, fram að framlagningu lokaskýrslu um rannsóknina, sem leggja á fram í síðasta lagi í desember 2017.

### Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi í hverju aðildarlandi þar sem PROTELOS er markaðssett á að útbúa endanlegt fræðsluefni í samráði við lyfjafirvöld viðkomandi lands.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að eftir samræður og samkomulag við lyfjafyrirvöld viðkomandi aðildarlands þar sem PROTELOS er markaðsett muni allir lækna sem ætla má að ávísi PROTELOS fá eftirtalið fræðsluefni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar og gátlista fyrir lækna sem ávísa lyfinu
- Sjúklingakort

Leiðbeiningar og gátlisti fyrir lækna sem ávísa lyfinu eiga að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- PROTELOS er eingöngu ætlað sjúklingum með alvarlega beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum og þar sem meðferð með öðrum lyfjum sem samþykkt eru til meðferðar við beinþynningu er ekki möguleg, t.d. vegna frábendinga eða óþols.
- Ákvörðun um að hefja meðferð með PROTELOS á að byggjast á mati á heildaráhættu hvers sjúklings.
- Upplýsa á alla sjúklinga um að fylgjast þurfi reglulega með áhættuþáttum vegna hjarta- og æðakvilla, yfirleitt á 6 til 12 mánaða fresti.
- Afhenda á öllum sjúklingum sjúklingakort.
- Ekki má nota PROTELOS hjá sjúklingum með:
  - Staðfestan blóðþurrðarsjúkdóm í hjartavöðva, útlægan slagæðakvilla og/eða kvilla í heilaeðum eða sögu um slíka sjúkdóma.
  - Ómeðhöndlaðan háþrýsting.
  - Bláæðasegarek eða sögu um slíkt, þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláeðum og lungnasegarek.
  - Tímabundna eða viðvarandi kyrrsetningu, svo sem í kjölfar skurðaðgerðar eða vegna langvinnrar rúmlegu.
  - Ofnæmi fyrir virka efni (strontíumranelati) eða einhverju hjálparefnanna.
- Gæta verður varúðar við notkun PROTELOS hjá:
  - Sjúklingum með umtalsverða áhættuþætti vegna hjarta- og æðakvilla, svo sem háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki eða reykingar.
  - Sjúklingum í hættu á að fá bláæðasegarek. Við meðhöndlun sjúklinga eldri en 80 ára, sem eiga á hættu að fá bláæðasegarek, á að endurmeta þörf fyrir áframhaldandi meðferð með PROTELOS.
- Í eftirtöldum tilvikum á að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni fyrir fullt og allt:
  - Hætta á meðferð ef fram kemur blóðþurrðarkvilli í hjartavöðva, útlægur slagæðakvilli, kvilli í heilaeðum eða ef ekki næst stjórn á háþrýstingi.
  - Hætta á meðferðinni eins fljótt og kostur er ef upp koma veikindi eða annað ástand sem leiðir til kyrrsetningar.
  - Ef einkenni Stevens-Johnson heilkennis eða dreps í húðþekju (TEN) eða ofnæmisútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) (t.d. útbrot, hiti, eósíníklafjöld og altæk áhrif, t.d. eitlastækkun, lifrabólga, millivefsbólga í nýrum, millivefsbólga í lungum) eru til staðar, á að hætta meðferð með PROTELOS tafarlaust. Ef sjúklingur hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju eða DRESS við notkun PROTELOS má aldrei gefa honum PROTELOS aftur.
- Í leiðbeiningum fyrir lækna sem ávísa lyfinu verður gátlisti til að minna þá á frábendingar, varnaðarorð og varúðarreglur áður en lyfinu er ávísað og til að tryggja að reglulega verði fylgst með áhættuþáttum vegna hjarta- og æðakvilla.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um mikilvægi þess að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun sjúklingsins sjúklingakortið.
- Frábendingar við meðferð með PROTELOS.
- Helstu ummerki og einkenni hjartaáfalls, segamyndunar í djúplægum bláeðum og alvarlegra húðviðbragða.
- Hvenær er áriðandi að leita sér læknishjálpar.



- Upplýsingar um mikilvægi þess að fylgjast reglulega með áhættuþáttum vegna hjarta- og æðakvilla.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAEFNI

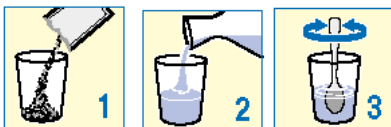
Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
7 skammtapokar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



	Vika
Mánudagur	<input type="checkbox"/>
Þriðjudagur	<input type="checkbox"/>
Miðvikudagur	<input type="checkbox"/>
Fimmtudagur	<input type="checkbox"/>
Föstudagur	<input type="checkbox"/>
Laugardagur	<input type="checkbox"/>
Sunnudagur	<input type="checkbox"/>

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/001

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAEFNI

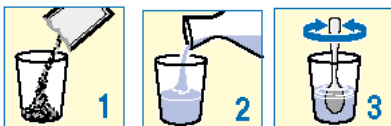
Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
14 skammtapokar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



	Vika	
	1	2
Mánudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Þriðjudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miðvikudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fimmtudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Föstudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laugardagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sunnudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/002

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAFENI

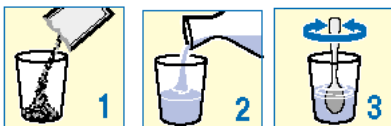
Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
28 skammtapokar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



	Vika	Vika	Vika	Vika
	1	2	3	4
Mánudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Þriðjudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miðvikudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fimmtudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Föstudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laugardagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sunnudagur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/003

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAEFNI

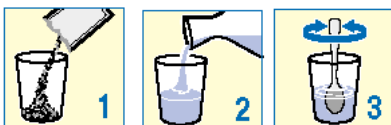
Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
56 skammtapokar  
84 skammtapokar  
100 skammtapokar

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/004 56 skammtapokar  
EU/1/04/288/005 84 skammtapokar (3 pakkar með 28 skammtapokum)  
EU/1/04/288/006 100 skammtapokar

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

Skammtapoki

**1. HEITI LYFS OG ÍKUMOLEIÐ(IR)**

PROTELOS 2 g mixtúrukræni, dreifa  
Strontíumranelat  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**



**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

2 g

**6. ANNAÐ**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PROTELOS 2 g mixtúrukyrni, dreifa Strontíumranelat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir líka um aukaverknir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um PROTELOS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PROTELOS
3. Hvernig nota á PROTELOS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PROTELOS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um PROTELOS og við hverju það er notað**

PROTELOS er lyf sem ekki inniheldur hormóna og er notað til meðferðar við alvarlegri beinþynningu

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá körlum

sem eru í mikilli hættu á beinbrotum og þar sem önnur meðferð er ekki möguleg. Strontíumranelat dregur úr hættu á hryggjar- og mjaðmabrotum hjá konum eftir tíðahvörf.

#### Um beinþynningu

Líkaminn eyðir stöðugt gömlum beinum og býr til nýjan beinvef. Hjá þeim sem eru með beinþynningu eyðir líkaminn meira beini en hann myndar þannig að smám saman verður beintap og beinin verða þynnri og brothættari. Þetta er sérstaklega algengt hjá konum eftir tíðahvörf.

Margir sem eru með beinþynningu hafa engin einkenni og vera má að þeim sé beinþynningin ekki ljós. Hins vegar gerir beinþynning það að verkum að beinbrot eru líklegri, sérstaklega í hrygg, mjöðmum og úlnliðum.

#### Hvernig PROTELOS virkar

PROTELOS, sem inniheldur efnið strontíumranelat, tilheyrir lyfjaflokki sem notaður er við meðferð á beinasjúkdómum.

PROTELOS virkar með því að draga úr niðurbroti beina og örva enduruppbyggingu þeirra og dregur þess vegna úr hættunni á beinbrotum. Gæði nýmyndaða beinsins eru eðlileg.

### **2. Áður en byrjað er að nota PROTELOS**

#### **Ekki má nota PROTELOS**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir strontíumranelati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur fengið blóðtappa (t.d. í æð í fæti eða lungum).

- ef þú ert tímabundið eða varanlega kyrrsett(ur), svo sem bundin(n) við hjólastól eða rúmliggjandi eða ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða ert að ná þér eftir skurðaðgerð. Hætta á segamyndun í bláæðum (blóðtappa í fótum eða lungum) getur aukist við langvarandi kyrrsetningu.
- ef þú ert með blóðþurrðarsjúkdóm í hjartavöðva eða sjúkdóm í heilaeðum, t.d. ef þú hefur greinst með hjartaáfall, heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila (tímabundna skerðingu blóðflæðis til heilans), hjartaverk eða teppu í æðum til hjarta eða heila.
- ef þú ert með eða hefur fengið blóðrásarkvilla (útlægan slagæðakvilla) eða hefur gengist undir skurðaðgerð á slagæðum í fótleggjum.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á með meðferð.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en PROTELOS er notað:

- ef þú ert með áhættuþætti vegna hjartasjúkdóma, þ.m.t. háan blóðþrýsting, hátt kólesteról í blóði, sykursýki, reykingar.
- ef þú ert með áhættuþætti vegna blóðtappa.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Læknirinn mun meta ástand hjarta þíns og æða reglulega, yfirleitt á 6 til 12 mánaða fresti meðan þú tekur PROTELOS.

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á meðhöndlun stendur (svo sem ef andlit, tunga eða kverkar bólgnu, erfitt verður að anda eða kyngja, húðútbrot) verður þú þegar í stað að hætta að nota PROTELOS og leita til læknis.

Tilkynnt hefur verið um húðútbrot sem geta verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju og alvarleg ofnæmisviðbrögð (DRESS)) við notkun PROTELOS.

Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju birtast fyrst sem rauðleitir flekkir sem líkjast skotskífum eða kringlóttir flekkir, oft með blöðrum, á bolnum. Önnur einkenni sem fylgjast á með eru sár í munni, hálsi, nefi eða á kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Þessum húðútbrotum, sem geta verið lífshættuleg, fylgja oft influensulík einkenni. Útbrotin geta versnað og myndað útbreiddar blöðrur eða valdið húðflögnun.

DRESS birtist fyrst sem influensulík einkenni og útbrot í andliti, sem síðan breiðast út ásamt háum hita, hækkuðum gildum lifrarensíma í blóðsýnum, fjölgun tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna (eosínfíklafjöld) og stækkuðum eitlum.

Mest hætta á að alvarleg húðviðbrögð komi fram er á fyrstu vikum meðferðar fyrir Stevens-Johnson heilkenni eða drep í húðþekju, en eftir 3-6 vikur fyrir alvarleg ofnæmisviðbrögð (DRESS).

Ef þú hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju eða alvarleg ofnæmisviðbrögð við notkun PROTELOS má aldrei gefa þér PROTELOS aftur.

Ef þú færð útbrot eða þessi húðeinkenni skalt þú hætta að taka PROTELOS, leita læknis tafarlaust og segja honum að þú sért að taka þetta lyf.

Ef þú ert af asískum uppruna skaltu leita ráða hjá læknum áður en PROTELOS er notað þar sem þú gætir verið í aukinni hættu fyrir að fá húðviðbrögð.

### **Börn og unglíngar**

PROTELOS er ekki ætlað börnum og unglíngum (undir 18 ára aldri).

### **Notkun annarra lyfja samhliða PROTELOS**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Hætta skal notkun PROTELOS ef taka þarf inn tetracyklín eða kínólón (tvær tegundir sýklalyfja). Hefja má notkun PROTELOS að nýju þegar notkun þessara sýklalyfja er hætt. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækninn þinn eða lyfjafræðing.

- Þeir sem nota lyf sem innihalda kalk ættu að bíða að minnsta kosti í 2 klst. áður en PROTELOS er tekið.
- Þeir sem nota sýrubindandi lyf (lyf við brjóstsviða) ættu að taka þau að minnsta kosti 2 klst. eftir töku PROTELOS. Ef þetta er ekki hægt, er ásættanlegt að taka bæði lyfin á sama tíma.

### **Notkun PROTELOS með mat eða drykk**

Matur, mjólk og mjólkurafurðir draga úr frásogi strontíumranelats. Mælt er með því að PROTELOS sé tekið inn á milli mála, helst á háttatíma minnst tveimur klukkustundum eftir neyslu matar, mjólkur eða mjólkurafurða eða bætiefna með kalki.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki skal nota PROTELOS á meðgöngu eða þegar barn er haft á brjósti. Ef lyfið er óvart notað á meðgöngu eða þegar barn er haft á brjósti skal hætta notkuninni strax og ræða við lækni.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að PROTELOS hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **PROTELOS inniheldur aspartam**

Þeir sem eru með fenýlketónmigu (sjaldgæfur arfgengur efnaskiptasjúkdómur) eiga að ræða við lækni áður en byrjað er að nota lyfið.

## **3. Hvernig nota á PROTELOS**

Eingöngu lækni með reynslu af meðhöndlun beinþynningar á að hefja meðferðina.

Notið lyfið alltaf eins og lækni sagði til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leitaupplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

PROTELOS er til inntöku.

Ráðlagður skammtur er einn 2 g skammtapoki á dag.

Mælt er með því að PROTELOS sé tekið inn á háttatíma, helst að minnsta kosti 2 klukkustundum eftir kvöldverð. Leggjast má út af strax eftir töku PROTELOS.

Kyrnið í skammtapokanum á að taka inn sem dreifu í glasi af vatni (sjá leiðbeiningar hér á eftir). PROTELOS getur milliverkað við mjólk og mjólkurafurðir og því er mikilvægt að PROTELOS sé ekki blandað í neitt annað en vatn, til að tryggja að lyfið virki rétt.



1 Tæmið kyrnið úr skammtapokanum í glas.



2 Bætið vatni út í.



3 Hrærið í þar til kyrnið hefur dreifst jafnt í vatninu.

Drekið dreifuna strax. Ekki skal láta lyfið standa í meira en sólarhring áður en það er drukkið. Ef lyfið er af einhverri ástæðu ekki drukkið strax, skal gæta þess að hræra í því áður en það er drukkið. Vera má að lækni ráðleggi notkun kalks og D-vítamíns auk PROTELOS. Ekki skal nota bætiefni sem innihalda kalk, á háttatíma, á sama tíma og PROTELOS.



Læknir mun tilgreina hve lengi halda á áfram að nota PROTELOS. Meðferð við beinþynningu er yfirleitt langtíma meðferð. Það er mikilvægt að PROTELOS sé notað svo lengi sem læknir mælir fyrir um.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margir skammtapokar af PROTELOS eru notaðir skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita. Vera má að þeir ráðleggi þér að drekka mjólk eða nota sýrubindandi lyf til að minnka frásog virka innihaldsefnisins.

#### **Ef gleymist að nota PROTELOS**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Taka skal næsta skammt inn á venjulegum tíma.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

Algengar: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 notendum

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 notendum

mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000 notendum

koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

#### *Algengar:*

Hjartaáfall getur verið algengt hjá sjúklingum í mikilli hættu á að fá hjartasjúkdóm. Læknirinn mun ekki ávísa PROTELOS handa þér ef þú ert í áhættuhópi.

Blóðtappar. Meðal einkenna blóðtappa eru þroti með eymslum í fæti, skyndilegur brjóstverkur eða öndunarerfiðleikar. Leitaðu læknis tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

Ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, erting í húð, minnstruflanir, yfirið. Hins vegar voru þessar verkanir vægar, stóðu yfir í skamman tíma og leiddu yfirleitt ekki til þess að sjúklingar hættu meðferðinni. Ræðið við lækninn ef einhverjar aukaverkanir eru til óþæginda eða þrálátar.

#### *Sjaldgæfar:*

Flog.

#### *Mjög sjaldgæfar:*

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (DRESS: sjá kafla 2)

#### *Koma örsjaldan fyrir:*

Tilkynnt hefur verið um húðútbrot sem geta verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju) (sjá kafla 2).

#### *Tíðni ekki þekkt:*

Uppköst, kviðverkir, vélindabakflæði, meltingartruflanir, hægðatregða, uppþemba, munnþurrkur, náladofi, sundl, svimi, svefnleysi, lifrabólga, erting í munnslímhúð (svo sem sár í munn og tannholdsbólga), bein-, vöðva- og/eða liðverkir, vöðvakrampar, hárlos, minnkuð framleiðsla blóðfruma í beinmerg, kláði, ofsakláði, blöðrumyndun, ofsabjúgur (svo sem bólgið andlit, tunga eða háls, erfitt að anda eða kyngja), þroti í útlimum, rugl, ofvirkni í berkjum (einkenni eru soghljóð, mæði og hósti).

Ef þú hefur hætt meðferð vegna ofnæmisviðbragða mátt þú ekki taka PROTELOS aftur.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á PROTELOS**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á skammtapokanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Mixtúran er stöðug í 24 klukkustundir eftir blöndun. Hins vegar er mælt með að mixtúran sé drukkin strax eftir blöndun (sjá kafla 3).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **PROTELOS inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er strontíumranelat. Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.
- Önnur innihaldsefni eru aspartam (E 951), maltodextrín, mannítól (E 421).

### **Útlit PROTELOS og pakkningastærðir**

PROTELOS er í skammtapokum sem innihalda gult mixtúrukyrni, dreifu.

PROTELOS er í öskjum sem innihalda 7, 14, 28, 56, 84 eða 100 skammtapoka. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

#### **Markaðsleyfishafi**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Servier Benelux N.V.

**Lietuva**  
UAB “SERVIER PHARMA”

Tel: +32 (0)2 529 43 11

**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 Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 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**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**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**

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

SIA Servier Latvia  
Tel. +371 67502039

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.