

BILAG I
PRODUKTRESUME

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

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

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. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

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 (se pkt. 4.8).

I et retrospektivt, farmakogenetisk case-kontrolstudie hos patienter af hankinesisk oprindelse blev HLA-A*33:03 og HLA-B*58:01 alleler identificeret som potentielle genetiske risikofaktorer for strontiumranelat-associeret SJS/TEN. Når det er muligt, kan en screening for HLA-A*33:03 og HLA-B*58:01 alleler overvejes før initiering af en behandling med PROTELOS hos patienter af hankinesisk oprindelse. Hvis resultaterne er positive for en eller begge alleler, bør PROTELOS ikke initieres. Hvis der efter genotypebestemmelse ikke findes alleler, kan det dog ikke udelukkes, at der kan forekomme SJS/TEN.

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 aspartam, en kilde til phenylalanin, som kan være skadeligt for patienter med fenylylketonuri (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. 4.2. og 5.2).

Divalente kationer kan danne komplekser med peroralt tetracyclin (f.eks. doxycyclin) og quinolon (f.eks. ciprofloxacin) 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: Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (inklusive acetylsalicylsyre), anilider (såsom paracetamol), H₂-receptorantagonister og syrepumpehæmmere, diuretika, digoxin og hjerteglycosider, organiske nitrater og andre vasodilatatorer til hjertesygdom, calciumantagonister, betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, selektive beta-2-adrenoceptoragonister, peroral antikoagulantia, trombocytfunktionshæmmende 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.

I en poollet analyse af randomiserede, placebokontrollerede studier af postmenopausale, osteoporotiske patienter, var de mest almindelige bivirkninger kvalme og diarré, som især opstod ved behandlingens start og uden nogen bemærkelsesværdig forskel mellem de to grupper bagefter. Seponering forekom især på grund af kvalme. Der var ingen forskel i bivirkningernes karakter mellem behandlingsgrupperne, uanset om patienterne var over eller under 80 år ved inklusion.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

Bivirkninger er angivet nedenfor i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Lymfadenopati (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner)
	Sjælden	Knoglemarvssvigt # Eosinofili (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner)
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolemie
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Insomni
	Ikke almindelig	Konfusion
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
		Bevidsthedsforstyrrelser
		Hukommelsestab
		Svimmelhed
		Paræstesi
	Ikke almindelig	Krampeanfald
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
Hjerte	Almindelig	Myokardieinfarkt
Vascular disorders	Almindelig	Venøse tromboemboliske komplikationer (VTE)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Bronkial hyperreaktivitet
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
		Diarré og løs afføring
		Opkastning
		Abdominalsmerter
		Smerter i mave-tarm-kanalen
		Gastroøsofageal reflux
		Dyspepsi
		Obstipation
		Flatulens
	Ikke almindelig	Irritation af mundslimhinder (stomatitis og/eller mundsår) Mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatitis
	Ikke almindelig	Forhøjede aminotransferaser (i forbindelse med kutane overfølsomhedsreaktioner)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Kutane overfølsomhedsreaktioner (udslæt, pruritus, urticaria, angioødem) [§]
	Almindelig	Eksema
	Ikke almindelig	Dermatitis
		Alopeci
	Sjælden	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)#
	Meget sjælden	Alvorlige kutane bivirkninger: Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse* (se pkt. 4.4)#
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter (muskelspasmer, myalgi, knoglesmerter, artralgi og smerter i ekstremiteterne) [§]

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Perifert ødem
	Ikke almindelig	Pyreksi (i forbindelse med dermale overfølsomhedsreaktioner)
		Utilpashed
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet niveau af kreatinkinase (CK) i blodet ^a

§ Hyppigheden i kliniske studier var sammenlignelig med lægemiddel- og placebogrupperne.

* Sjældent rapporteret i asiatiske lande.

For bivirkninger ikke observeret i kliniske studier er øvre grænse af 95%-konfidensintervallet ikke højere end 3/X, hvor X er den samlede studiepopulation i alle relevante kliniske studier

^a Skeletmuskulatur -fraktionen > 3 gange øvre grænse for normalområdet. I de fleste tilfælde normaliseredes disse værdier spontant uden ændringer i behandlingen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Venøse tromboemboliske komplikationer

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).

Myokardieinfarkt

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

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. Enkelt doser 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

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduktion versus placebo (95 % CI), p-værdi
SOTI	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
TROPOS	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 ≤ -3 SD (fremstillers interval svarede til -2,4 SD med NHANES III) og ≥ 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 ≥ 74 år

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduktion versus placebo (95 % CI), p-værdi
TROPOS	N = 995	N = 982	
Hoftefraktur 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 plasmakonzentration 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, indikerer 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 i specielle populationer

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 plasmakonzentration 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 middeldkreatininclearance 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 gnave 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.

Miljøriskovurdering

Miljøriskovurderingen (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 Uforligeligheder

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.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

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: 22/05/2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polen

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer 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 benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

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. ETIKETTERING

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

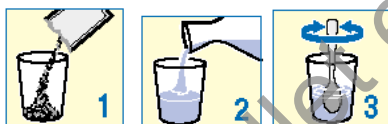
Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
7 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.



Uge	
Mandag	☐
Tirsdag	☐
Onsdag	☐
Torsdag	☐
Fredag	☐
Lørdag	☐
Søndag	☐

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hvis tilberedningen ikke anvendes umiddelbart efter rekonstitution skal den drikkes inden for 24 timer.

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

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROTELOS 2 g

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

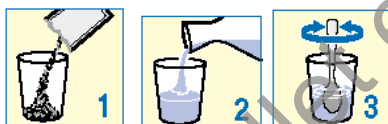
Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
14 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.



Uge		
	1	2
Mandag	☐	☐
Tirsdag	☐	☐
Onsdag	☐	☐
Torsdag	☐	☐
Fredag	☐	☐
Lørdag	☐	☐
Søndag	☐	☐

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hvis tilberedningen ikke anvendes umiddelbart efter rekonstitution skal den drikkes inden for 24 timer.

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

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROTELOS 2 g

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

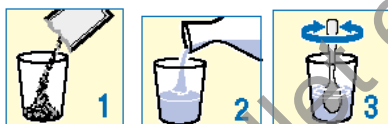
Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

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	☐	☐	☐	☐
Tirsdag	☐	☐	☐	☐
Onsdag	☐	☐	☐	☐
Torsdag	☐	☐	☐	☐
Fredag	☐	☐	☐	☐
Lørdag	☐	☐	☐	☐
Søndag	☐	☐	☐	☐

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Hvis tilberedningen ikke anvendes umiddelbart efter rekonstitution skal den drikkes inden for 24 timer.

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

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROTELOS 2 g

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

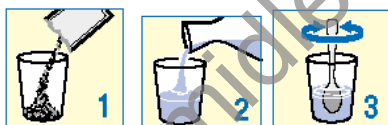
Indeholder også aspartam (E951).

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

Hvis tilberedningen ikke anvendes umiddelbart efter rekonstitution skal den drikkes inden for 24 timer.

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

PROTELOS 2 g granulat til oral suspension Strontiumranelat

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 medicinen 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 lægemiddel til behandling af alvorlig knogleskørhed (osteoporose):

- hos kvinder, når de er holdt op med at menstruere,
- hos voksne 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 (se punkt 4).

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

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 udvikler hududslæt eller alvorlige hudsymptomer (se punkt 4) skal De stoppe med at tage PROTELOS og straks søge læge. Fortæl lægen, at De tager dette lægemiddel.

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

Hvis De er af asiatisk oprindelse, kan De have en større risiko for at få hudreaktioner.

Risikoen for disse hudreaktioner kan muligvis forudsiges hos patienter af asiatisk og særlig hankinesisk oprindelse. Det er mere sandsynligt, at patienter, som har HLA-A*33:03 eller HLA-B*58:01-gener, udvikler en alvorlig hudreaktion end dem, som ikke har disse gener.

Deres læge vil kunne rådgive Dem, om det er nødvendigt at tage en blodprøve før en behandling med PROTELOS.

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 såsom doxycyclin eller quinoloner såsom ciprofloxacin 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.

Hvis De skal have taget blod- eller urinprøver for at kontrollere Deres koncentration af calcium, skal De fortælle på laboratoriet, at De tager PROTELOS, da det kan påvirke nogle undersøgelsesmetoder.

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 (E951)

Hvis De lider af fenyلكetonuri (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 Dem ned umiddelbart efter indtagelse af PROTELOS.

Granulatet i brevene skal opslæmmes i et glas vand indeholdende mindst 30 ml (omkring 1/3 af et almindeligt glas). 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 flere breve PROTELOS end Deres læge har anbefalet, 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.

Hvis De holder op med at tage PROTELOS

Det er vigtigt, at De bliver ved med at tage PROTELOS så længe, som Deres læge har ordineret det. PROTELOS kan kun behandle Deres alvorlige knogleskørhed, hvis De bliver ved med at tage det. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

Hvis De oplever følgende skal De stoppe med at tage PROTELOS og øjeblikkelig tale med Deres læge:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Hjertetilfælde: pludselige knugende smerter i brystkassen som kan trække ud i Deres venstre arm, kæbe, mave, ryg og/eller skuldre. Andre symptomer kan være kvalme/opkast, svedtendens, åndenød, hjertebanken, (udtalt) træthed og/eller svimmelhed. Hjertetilfælde kan forekomme med hyppigheden almindelig hos patienter med høj risiko for hjertesygdom. Deres læge vil ikke ordinere PROTELOS, hvis De har særlig risiko for dette.
- Blodpropper i blodårer: smerter, rødme, hævelse i benet, pludselige brystsmerter eller vejrtrækningsbesvær.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer):

- Tegn på svære overfølsomhedsreaktioner (DRESS): i starten som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, efterfølgende udbredt udslæt med høj temperatur (*ikke almindelig*), forhøjet koncentration af leverenzymet set i blodprøver (*ikke almindelig*), stigning i en type af hvide blodlegemer (eosinofili) (*sjælden*) og forstørrede lymfeknuder (*ikke almindelig*).

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer):

- Tegn på potentielt livstruende hududslæt (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse): i starten som rødlige pletter (målskivelignende) eller runde pletter, ofte med blistre på overkroppen. Yderligere tegn kan være sår i munden, svælget, næsen, på kønsorganer samt bindehindebetændelse (røde og hævede øjne). Disse potentielt livstruende hududslæt er ofte ledsaget af influenzalignende symptomer. Udslættene kan udvikle sig til udbredt blæredannelse eller afskalning af huden.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

Kløe, nældefeber, hududslæt, angioødem (såsom hævelser i ansigtet, tunge eller svælge, besvær med at trække vejret eller synke), smerter i knogler, ekstremiteter-, muskler og/eller led, muskelkramper.

Almindelig:

Opkast, mavesmerter, sure opstød, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, luftafgang fra tarmen, søvnbesvær, leverbetændelse (hepatitis), hævelser i arme og ben, bronkial hyperreaktivitet (symptomer omfatter hvæsende vejrtrækning og åndenød og hoste), forhøjet niveau af et muskelenzym (kreatinfosfokinase), forhøjede niveauer af kolesterol.

Kvalme, diarré, hovedpine, eksem, hukommelsesproblemer, besvimelsesanfald, stikkende og prikkende fornemmelse, svimmelhed, vertigo (følelse af at dreje rundt).

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 (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

Krampeanfald, irritation i munden (såsom mundsår og tandkødsbetændelse), hårtab, forvirring, utilpashed, mundtørhed, hudirritation.

Sjælden:

Nedsat produktion af røde blodlegemer i knoglemarven.

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

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 Lægemiddelstyrelsen 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.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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 fremstillere

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller(e)

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

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annopol 6B
Polen

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

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

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
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

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

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

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
P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 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/>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den ikke-interventionelle, pålagte endelige PASS-studierapport vedrørende det lægemiddel, der er nævnt ovenfor, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Med indsendelse af den endelige PASS-studierapport har indehaveren af markedsføringstilladelsen opfyldt sin forpligtelse til at gennemføre et PASS-studie for at undersøge risikoen for alvorlige hjertesygdomme, som pålagt i henhold til artikel 20 under proceduren EMA/112925/2014.

På baggrund af de tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport vurderede PRAC derfor, at ændringerne af betingelserne for markedsføringstilladelsen var berettigede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende resultaterne af studiet af det lægemiddel, der er nævnt ovenfor, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for dette lægemiddel forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP mener, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for det lægemiddel, der er nævnt ovenfor, bør ændres.