

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OSSEOR 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 OSSEOR bør derfor tages mellem måltiderne. På grund af den langsomme absorption bør OSSEOR tages ved sengetid og fortrinsvis mindst 2 timer efter et måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Ældre patienter

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population.

OSSEORs 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 opslætning, 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 OSSEOR-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 OSSEOR-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. OSSEOR 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 OSSEOR revurderes.

I tilfælde af en sygdom eller lidelse, der fører til immobilisation (se pkt. 4.3), bør OSSEOR 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 OSSEOR seponeres.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da der ikke foreligger data for knoglerelateret sikkerhed hos strontiumranelatbehandlede patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, anbefales OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR.

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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR, må behandling med OSSEOR ikke genoptages på et senere tidspunkt.

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

Interaktion med laboratorieprøver

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

Hjælpestof

OSSEOR indeholder 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 OSSEOR og denne type produkter (se pkt. 5.2).

Divalente kationer kan danne komplekser med peroralt tetracyclin og quinolon i det gastrointestinale system, hvorved absorptionen af disse antibiotika reduceres. Strontiumranelat bør derfor ikke anvendes samtidig med disse lægemidler. Som forsigtighedsregel bør behandling med OSSEOR 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 OSSEOR. Hvis et sådant behandlingsregime ikke er praktisk muligt på grund af den anbefalede indgivelse af OSSEOR 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 OSSEOR 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, trombocytfunctions hæmmende midler, statiner, fibrater og benzodiazepinderivater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

Fysisk-kemiske data indikerer, at strontiumranelat udskilles i human mælk. OSSEOR 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

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

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

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

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

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

^a Sikkerhedsovervågning efter markedsføring

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

^c Rapporteret som sjælden i asiatiske lande.

^d I poolerede, placebokontrollerede studier af postmenopausale osteoporotiske patienter, strontiumranelat-behandlede patienter (n=3803, 11.270 patient-år med behandling) sammenlignet med placebo (n=3769, 11.250 patient-år med behandling)

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

I et klinisk studie, der undersøgte gentagne doser på 4 g strontiumranelat daglig i 25 dage hos raske postmenopausale kvinder, viste lægemidlet sig at være veltolereret. Enkeltdoser 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 knoglevævs kultur 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 OSSEOR daglig. Der bør tages højde for dette ved udlægning af ændringer i knoglernes mineraltæthed under behandling med OSSEOR. I fase III-studier, som påviste OSSEOR-behandlingens virkning mod frakturer, steg den målte BMD fra baseline med OSSEOR 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:

OSSEOR-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.

OSSEOR 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 rygsmerter og/eller legemshøjde nedsat med mindst 1 cm), blev den relative risiko reduceret med 38 %. OSSEOR 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 OSSEOR sammenlignet med placebo.

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

Tabel 1: Incidens af patienter med vertebralfrakturer og relativ risikoreduktion

	Placebo	OSSEOR	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 OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR 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

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

Behandling af osteoporose hos mænd:

OSSEORs 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 OSSEOR-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 OSSEOR i alle undergrupper af den pædiatriske population med osteoporose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Strontiumranelat består af 2 atomer stabilt strontium og 1 molekyle ranelinsyre, hvor den organiske del giver lægemiddelstoffet den bedst mulige molekylvægt, farmakokinetik og acceptabilitet.

Farmakokinetikken for strontium og ranelinsyre er vurderet hos raske unge mænd og raske postmenopausale kvinder samt under langvarig eksponering af mænd med osteoporose og postmenopausale kvinder med osteoporose, herunder også ældre.

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

Absorption

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

Elimination

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

Farmakokinetikken under særlige kliniske omstændigheder

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-70 ml/min) falder clearance af strontium med kreatininclearance (med ca. 30 % ved kreatininclearance 30-70 ml/min), hvorved strontiums plasmakoncentration øges. I fase III-studie lå kreatininclearance hos 85 % af patienterne i intervallet 30-70 ml/min, og hos 6 % var den under 30 ml/min ved inklusion, og 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 gnavere medførte knogle- og tandanomalier, som især bestod af spontane brud og forhalet mineralisering; virkningerne var reversible efter endt behandling. Disse virkninger blev rapporteret ved strontiumniveauer i knogler, der var 2-3 gange højere end strontiumniveauet i knogler hos mennesker efter op til 3-års behandling. Data for akkumulation af strontiumranelat i knogler efter langvarig behandling er begrænsede.

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

Miljørisikovurdering

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

Strontiumranelat udgør ingen risiko for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Aspartam (E951)

Maltodextrin

Mannitol (E421)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breve af papir/polyethylen/aluminium/polyethylen.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/287/001

EU/1/04/287/002

EU/1/04/287/003

EU/1/04/287/004

EU/1/04/287/005

EU/1/04/287/006

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/09/2004

Dato for seneste fornyelse: 21/09/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

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

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

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

Beskrivelse

Ikke-interventionelle sikkerhedsstudie for at evaluere effektiviteten af de anvendte risikominimeringsforanstaltninger, herunder beskrivelse af den behandlede patientpopulation i daglig klinisk praksis, behandlingsmønstre og kardiovaskulær risiko.
Efter godkendelse af protokollen skal årlige rapporter fra dette studie indsendes sammen med PSUR'en indtil indsendelse af den endelige studierapport med frist december 2017.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

I hvert medlemsland, hvor OSSEOR 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 OSSEOR er markedsført, skal MAH sikre, at nedenstående undervisningspakke leveres til alle læger, som forventes at ordinere OSSEOR:

- Produktresume
- Indlægsseddel
- Ordinationsvejledning og tjekliste
- Patientsikkerhedskort

Ordinationsvejledning og tjeklisten skal indeholde følgende vigtige informationer:

- OSSEOR 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 OSSEOR-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.
- OSSEOR 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.
- OSSEOR 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 OSSEOR 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 OSSEOR-behandlingen øjeblikkelig afbrydes. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller

DRESS ved behandling med OSSEOR, må behandling med OSSEOR 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 OSSEOR-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

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension.
Strontiumranelat.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
7 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.



Uge	
Mandag	☐
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

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/1/04/287/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

OSSEOR 2 g

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension.
Strontiumranelat.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
14 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.



	Uge	
	1	2
Mandag	☐	☐
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

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/1/04/287/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

OSSEOR 2 g

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension.
Strontiumranelat.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
28 breve.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.



	Uge	Uge	Uge	Uge
	1	2	3	4
Mandag	☐	☐	☐	☐
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

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/1/04/287/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

OSSEOR 2 g

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension.
Strontiumranelat.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et brev indeholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også aspartam (E951).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension.
56 breve
84 breve
100 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/287/004 56 breve
EU/1/04/287/005 84 breve (3 pakker med 28 i hver)
EU/1/04/287/006 100 breve

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

OSSEOR 2 g

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Breve

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

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension.

Strontiumranelat.

Til indtagelse gennem munden.

2. ADMINISTRATIONSMETODE



3. UDLØBSDATO

Udløbsdato

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 g

6. ANDET

Læs indlægssedlen inden brug.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

OSSEOR 2 g granulat til oral suspension

Strontiumranelat

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

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret OSSEOR 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 OSSEOR
3. Sådan skal De tage OSSEOR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

Om osteoporose

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

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

Sådan virker OSSEOR

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

OSSEOR 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 OSSEOR

Tag ikke OSSEOR

- hvis De er allergisk over for strontiumranelat eller et af de øvrige indholdsstoffer i OSSEOR (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 OSSEOR:

- 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 OSSEOR.

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 OSSEOR og søge lægehjælp.

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

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

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

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

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

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

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med OSSEOR

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

- Hvis De skal have antibiotika såsom tetracykliner og quinoloner til indtagelse gennem munden, bør De holde op med at tage OSSEOR. Når behandlingen med antibiotika er afsluttet, kan De atter begynde at tage OSSEOR. 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 OSSEOR.

- Hvis De får syreneutraliserende medicin (mod halsbrand), skal De helst tage dem mindst 2 timer efter, at De tager OSSEOR. Hvis dette ikke er muligt, er det acceptabelt at tage de to midler samtidig.

Brug af OSSEOR sammen med mad og drikke

Mad, mælk og mælkeprodukter nedsætter optagelsen af strontiumranelat. Det anbefales, at De tager OSSEOR 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 OSSEOR, 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 OSSEOR påvirker Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner.

OSSEOR indeholder aspartam

Hvis De lider af fenyylketonuri (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 OSSEOR

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.

OSSEOR er beregnet til indtagelse gennem munden.

Den sædvanlige dosis er et brev med 2 g en gang daglig.

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

Granulatet i brevene skal opslæmmes i et glas vand (se vejledningen nedenfor). OSSEOR kan reagere med mælk og mælkeprodukter. Derfor er det vigtigt kun at blande OSSEOR 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 OSSEOR får kalk- og D-vitamintilskud. De må ikke tage kalktilskud ved sengetid samtidig med OSSEOR.

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

Hvis De har taget for meget OSSEOR

Hvis De tager for mange breve OSSEOR, 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 OSSEOR

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

4. Bivirkninger

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

Hyppigheden af de mulige bivirkninger anført nedenfor defineres som følger:

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

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

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

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

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

Ikke kendt: kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data.

Almindelig:

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

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

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

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

Ikke almindelig:

Krampeanfald.

Sjælden:

Svære overfølsomhedsreaktioner (DRESS: se punkt 2)

Meget sjældne:

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

Ikke kendt:

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

OSSEOR indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 640 00 07

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

BIAL - Portela & C^a, S.A
Tel.: +351 22 986 61 00

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om OSSEOR på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.
Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.