

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje dospåse innehåller också 20 mg aspartam (E951).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral suspension.

Gult granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår osteoporos:

- hos postmenopausala kvinnor
- hos vuxna män

med hög risk för frakturer, för vilka behandling med andra läkemedel som är godkända för behandling av osteoporos inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans. Hos postmenopausala kvinnor minskar strontiumranelat risken för vertebral- och höftfrakturer (se avsnitt 5.1).

Beslutet att förskriva strontiumranelat skall baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 2 g dospåse administrerad oralt en gång per dag.

På grund av sjukdomens natur är strontiumranelat avsedd för långtidsanvändning.

Absorptionen av strontiumranelat reduceras vid samtidigt intag av föda, mjölk och mjölkderivat och PROTELOS bör därför administreras mellan måltiderna. På grund av den långsamma absorptionen bör PROTELOS tas vid sänggående helst minst 2 timmar efter födointag (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Patienter som behandlas med strontiumranelat bör få D-vitamin och kalciumtillägg om kostintaget är otillräckligt.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Strontiumranelat rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering fordras för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 70 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för PROTELOS för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Granulatet i dospåsarna måste tas som en suspension i ett glas med åtminstone 30 ml vatten (ca ett tredjedels standardglas).

Även om studier har visat att strontiumranelat är stabilt i suspension i 24 timmar efter beredning ska suspensionen drickas omedelbart efter beredning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ventrombos eller tidigare ventrombos (VTE), inklusive djup ventrombos och lungemboli.
- Tillfällig eller permanent orörlighet till följd av t.ex. konvalescens efter operation eller förlängt sängliggande.
- Etablerad, befintlig eller tidigare ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Ischemiska hjärthändelser

I poolade randomiserade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter observerades en signifikant ökning av hjärtinfarkter hos patienter som behandlades med PROTELOS jämfört med placebo (se avsnitt 4.8).

Patienten bör undersökas med avseende på kardiovaskulär risk innan behandlingen påbörjas.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med strontiumranelat efter noggrann bedömning (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Under behandling med PROTELOS bör dessa kardiovaskulära risker följas upp regelbundet, vanligen med ett intervall på 6 till 12 månader.

Behandlingen bör avbrytas om patienten utvecklar ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller vid förekomst av okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

Ventrombos

I placebokontrollerade fas III-studier var behandling med strontiumranelat förenad med ökat antal incidenter per år av ventrombos (VTE) inklusive lungemboli (se avsnitt 4.8). Orsaken till detta fynd är okänd. PROTELOS är kontraindicerat hos patienter med anamnes på tidigare venös tromboembolism (se avsnitt 4.3) och skall användas med försiktighet till patienter med risk för VTE.

När patienter över 80 år som löper risk för VTE behandlas, skall behovet för fortsatt behandling med PROTELOS omprövas.

PROTELOS skall sättas ut så fort som möjligt i händelse av sjukdom eller tillstånd som leder till immobilisering (se avsnitt 4.3) och adekvata förebyggande åtgärder skall vidtas. Behandlingen skall

inte återupptas förrän initierande tillstånd har återgått och patienten är fullständigt rörlig. Om VTE inträffar så skall behandlingen med PROTELOS avslutas.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av avsaknad av skelettsäkerhetsdata hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som behandlats med strontiumranelat, rekommenderas inte PROTELOS till patienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se avsnitt 5.2). I enlighet med god klinisk praxis rekommenderas periodiska utvärderingar av njurfunktionen hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion. Fortsatt behandling med PROTELOS till patienter som utvecklar kraftigt försämrad njurfunktion bör övervägas på individuell basis.

Hudreaktioner

Livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med ökade halter av eosinofiler och symtom från inre organ (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)) har rapporterats vid användning av PROTELOS. Patienter skall informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Risken för SJS eller TEN är störst under de första veckorna av behandlingen och vanligen vid 3-6 veckors behandling för DRESS.

Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) eller DRESS (t ex hudutslag, feber, eosinofili och systemiskt engagemang (t ex adenopati, hepatit, interstitiell nefropati, interstitiell lungsjukdom)) uppstår, ska behandling med PROTELOS avbrytas omedelbart.

Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedel som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. I de flesta fall är förloppet av DRESS gynnsamt efter utsättande av PROTELOS och efter initierad kortikosteroidbehandling när det behövs. Tillfrisknande kan gå långsamt och återfall av syndromet har rapporterats i vissa fall efter avbrott i kortikosteroidbehandlingen.

Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av PROTELOS, får patienten aldrig behandlas med PROTELOS igen.

En högre incidens, men fortfarande sällsynta, av överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, SJS eller TEN har rapporterats hos patienter med asiatiskt ursprung (se avsnitt 4.8).

I en retrospektiv fall-kontroll farmakogenetisk studie har HLA-A*33:03 och HLA-B*58:01 alleler identifierats som eventuella genetiska riskfaktorer för SJS/TEN förknippat med strontiumranelat hos hankinesiska patienter. Om möjligt borde man överväga att undersöka HLA-A*33:03 och HLA-B*58:01 alleler hos patienter med hankinesiskt ursprung innan behandling med PROTELOS inleds. Om testet är positivt för en eller båda allelerna ska behandling med PROTELOS inte påbörjas. Avsaknad av dessa alleler vid genotypningstest utesluter ändå inte att SJS/TEN fortfarande kan förekomma.

Interaktioner med laboratorietester

Strontium interfererar med kolorimetriska metoder för bestämning av kalciumkoncentrationen i blod och urin. Därför bör man, som klinisk praxis, använda sig av induktivt kopplad plasmaatomemissionsspektrometri eller atomabsorptionsspektrometri för att säkerställa en korrekt mätning av kalciumkoncentrationerna i blod- och urin.

Hjälpämne

PROTELOS innehåller aspartam som är en fenylalaninkälla. Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mat, mjölk och mjölkprodukter samt läkemedel som innehåller kalcium kan reducera biotillgängligheten av strontiumranelat med ca 60 – 70 %. Därför bör administrering av PROTELOS och dessa produkter ske med minst två timmars mellanrum (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom divalenta katjoner bildar komplex med orala tetracykliner (t.ex. doxycyclin) och kinolonantibiotika (t.ex. siprofloxacina) i mag-tarmkanalen, och därmed reducerar deras absorption, rekommenderas inte samtidig administrering av strontiumranelat och dessa läkemedel. Som en säkerhetsåtgärd bör PROTELOS-behandlingen avbrytas under behandling med perorala tetracykliner eller kinolonantibiotika.

En klinisk interaktionsstudie *in vivo* har visat att administrering av aluminium- och magnesiumhydroxider två timmar före eller samtidigt med strontiumranelat orsakade en lätt minskning i absorptionen av strontiumranelat (20 – 25 % minskning av AUC), medan absorptionen var nästan opåverkad när antacida gavs 2 timmar efter strontiumranelatintaget. Det rekommenderas därför att inta antacida minst 2 timmar efter PROTELOS. När denna doseringsregim inte är praktiskt möjlig på grund av rekommendationen att administrera PROTELOS vid sänggående är samtidigt intag dock acceptabelt.

Ingen interaktion observerades med peroralt tillägg av vitamin D.

Under kliniska prövningar observerades inga tecken på ogynnsamma interaktioner eller relevant ökning av strontiumnivåer i blod med läkemedel som förväntas bli förskrivna samtidigt som PROTELOS i målgruppen. Dessa inkluderade: icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive acetylsalicylsyra), anilider (såsom paracetamol), H₂-blockerare and protonpumpshämmare, diuretika, digoxin och hjärtglykosider, organiska nitrater och andra kärlvidgande medel mot hjärtsjukdomar, kalciumantagonister, betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, selektiva beta-2 adrenoceptoragonister, orala antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare, statiner, fibrater och benzodiazepinderivat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av strontiumranelat i gravida kvinnor.

Vid höga doser har djurstudier visat reversibla skeletteffekter hos avkomman hos råttor och kanin behandlade under dräktighet (se avsnitt 5.3). Om PROTELOS används oavsiktligt under graviditet måste behandlingen upphöra.

Amning

Fysikal-kemiska data tyder på att strontiumranelat utsöndras i human bröstmjölk. PROTELOS ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet observerades i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Strontiumranelat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

PROTELOS har studerats i kliniska prövningar omfattande närmare 8000 deltagare.

Långtidssäkerhet har utvärderats hos postmenopausala kvinnor med osteoporos behandlade i upp till 60 månader med strontiumranelat 2 g/dag (n = 3352) eller placebo (n = 3317) i fas III-studier.

Medelåldern var 75 år vid inklusion och 23 % av de rekryterade patienterna var 80 till 100 år gamla.

I en poolad analys av randomiserade placebokontrollerade studier med postmenopausala osteoporospatienter bestod de vanligaste biverkningarna av illamående och diarré, vilka i allmänhet

rapporterades vid behandlingens början, utan någon märkbar skillnad mellan grupperna därefter. Avbrytande av behandlingen berodde huvudsakligen på illamående.

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

Tabell över biverkningar

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

Oönskade effekter listas härunder enligt följande uppställning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklassificering	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfadenopati (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
	Sällsynta	Benmargssvikt #
		Eosinofili (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkolesterolemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömlöshet
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
		Störningar i medvetandet
		Minnesförlust
		Yrsel
	Mindre vanliga	Parestesier
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Kramper
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
Hjärtat	Vanliga	Hjärtinfarkt
Blodkär	Vanliga	Venös tromboembolism (VTE)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Bronkial hyperreaktivitet
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré och lös avföring
		Kräkningar
		Buksmärtor
		Gastrointestinal smärta
		Gastroesofagal reflux
		Dyspepsi
		Förstoppning
		Flatulens
	Mindre vanliga	Irritation av munslemhinnan (stomatit och/eller munsår)
Muntorrhet		
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit
	Mindre vanliga	Förhöjda serumtransaminaser (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner i huden (hudutslag, klåda, urticaria, angioödem) [§]
	Vanliga	Eksem
	Mindre vanliga	Dermatit
		Alopeci
Sällsynta	Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)#	

Organsystemklassificering	Frekvens	Biverkning
	Mycket sällsynta	Allvarliga hudbiverkningar (SCARs): Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys* (se avsnitt 4.4)#
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta (muskelspasm, myalgi, bensmärta, artralgi samt smärta i extremiteter) [§]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Perifert ödema
	Mindre vanliga	Pyrexia (förenat med överkänslighetsreaktioner i huden) Sjukdomskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas (CPK) ^a

[§] I kliniska prövningar var frekvensen likartad i läkemedels- och placebogruppen.

* I asiatiska länder rapporterade som sällsynta.

För biverkningar som inte observerats i kliniska prövningar är den övre gränsen för 95 % konfidensintervallet inte högre än 3/X, där X representerar det totala sammanslagna urvalsstorleken från alla relevanta kliniska prövningar och studier.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Venös tromboembolism

I fas III-studier var den årliga incidensen av venös tromboembolism (VTE) observerad under en 5 årsperiod ca 0,7 % med en relativ risk på 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) hos patienter behandlade med strontiumranelat jämfört med placebo (se avsnitt 4.4).

Hjärtinfarkt

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

God tolerans påvisades i en klinisk studie som undersökte upprepad administrering av 4 g strontiumranelat per dag under 25 dagar till friska postmenopausala kvinnor. Engångsadministrering av doser på upp till 11 g till friska unga manliga frivilliga försökspersoner orsakade inga särskilda symtom.

Behandling

Efter episoder av överdosering under kliniska prövningar (upp till 4 g/dag under en tidsperiod av maximalt 147 dagar) observerades inga kliniskt relevanta effekter. Administrering av mjölk eller antacida kan vara lämpligt för att reducera absorptionen av de aktiva substansen. I fall av väsentlig överdos kan kräkning övervägas för att avlägsna icke absorberad aktiv substans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar – Andra medel som påverkar benstrukturen och mineraliseringen, ATC-kod: M05BX03

Verkningsmekanism

In vitro,

- ökar strontiumrelaterad benbildning i benvävnadskultur samt osteoblastprekursorreplikation och kollagensyntes i bencellskultur
- reducerar strontiumrelaterad benresorption genom att minska osteoklastdifferentiering och osteoklasternas resorberande aktivitet.

Detta leder till en förändring av benomsättningsbalansen till benbildningens fördel.

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

I benvävnad hos behandlade djur och människor adsorberas strontiumrelaterad huvudsakligen på kristallytan och ersätter endast i låg utsträckning kalcium i apatitkristallen i det nyligen bildade benet. Strontiumrelaterad modifierar inte benkristallegenskaperna. I benbiopsier från höftbenskammen tagna efter upp till 60 månaders behandling med strontiumrelaterad 2 g/dag i fas III studier har inga skadliga effekter på benkvaliteten eller mineraliseringen observerats.

De kombinerade effekterna av strontiumdistributionen till benvävnad (se avsnitt 5.2) och ökad röntgenabsorption av strontium jämfört med kalcium leder till en förstärkning av bentätheten (BMD) mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA). Tillgängliga data indikerar att dessa faktorer ansvarar för ca 50 % av den uppmätta förändringen i BMD vid behandling med PROTELOS 2 g/dag under 3 år. Detta bör tas i beaktande vid tolkning av BMD-förändringar vid PROTELOS-behandling. I fas III-studier, där frakturskyddande effekten av PROTELOS demonstrerats, ökade uppmätt BMD i medeltal efter 3 år från utgångsnivån med ca 4 % per år till 13 – 15 % i ländryggen och 2 % per år till 5–6 % i lårbenshalsen, beroende på studie.

I fas III-studier ökade biokemiska markörer för benbildning (benspecifik alkalisk fosfatas och C-terminala propeptider av typ I prokollagen) medan markörer för benresorption (korsbindningar av serum C-telopeptid och urin N-telopeptid) minskade från tredje månaden av behandling upp till 3 år, i jämförelse med placebo.

Sekundärt till strontiumrelaterad farmakologiska effekter observerades en lätt sänkning av kalciumkoncentrationen och paratyreoideahormonkoncentrationen i serum (PTH), ökning av blodfosforkoncentrationen och total alkalisk fosfatasaktivitet, utan observerade kliniska följder.

Klinisk effekt

Osteoporos definieras som BMD i ryggrad eller höft $\geq 2,5$ SD lägre än genomsnittsnivån hos en normal ung människa. Ett antal riskfaktorer har satts i samband med postmenopausal osteoporos inklusive liten benmassa, låg bentäthet, tidig menopaus, rökning och osteoporos i släkthistorien. Den kliniska följden av osteoporos är frakturer. Frakturrisken ökar med antalet riskfaktorer.

Behandling av postmenopausal osteoporos:

Studieprogrammet för att visa frakturskyddande effekt av PROTELOS har utgjorts av två placebokontrollerade fas III-studier –SOTI och TROPOS. SOTI omfattade 1649 postmenopausala kvinnor med etablerad osteoporos (låg lumbal BMD och vertebrala frakturer vid studiestart) och en medelålder av 70 år. TROPOS omfattade 5091 postmenopausala kvinnor med osteoporos (låg lårbenshals-BMD och osteoporosfraktur vid studiestart hos mer än hälften av patienterna) och en medelålder av 77 år. SOTI och TROPOS rekryterade sammanlagt 1556 patienter över 80 år vid

inklusion (23,1 % av populationen). Som tillägg till behandlingen (2 g/dag strontiumranelat eller placebo) fick patienterna individuellt anpassade kalcium- och D-vitamintillskott under hela studietiden.

Under 3 års behandling i SOTI-studien reducerade PROTELOS den relativa risken för nya vertebrala frakturer med 41 % (Tabell 1). Effekten var signifikant från det första året. Liknande gynnsamma effekter demonstrerades hos kvinnor med multipla frakturer vid studiestart. Med avseende på kliniska vertebrala frakturer (definierade som frakturer associerade med ryggsmärtor och/eller kroppslängdsförlust av minst 1 cm) reducerades den relativa risken med 38 %. PROTELOS minskade också andelen patienter med en minskning i kroppslängd av åtminstone 1 cm, i jämförelse med placebo. En utvärdering av livskvalitet på QUALIOST:s specifika skala och även för "General Health"-perceptionspoängtal på SF-36:s allmänna skala visade fördelar med PROTELOS jämfört med placebo.

TROPOS-studien visade effekt av PROTELOS för reducering av risken för nya vertebrala frakturer även för osteoporotiska patienter utan vertebralfrakturer vid studiestart.

Tabell 1: Incidensen hos patienter med vertebral fraktur och relativ riskreduktion.

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ riskreduktion mot placebo (95%CI), p-värde
SOTI	N = 723	N = 719	
Ny vertebral fraktur under 3 år	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p<0,001
Ny vertebral fraktur under det första året	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p<0,001
Ny klinisk vertebral fraktur under 3 år	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Ny vertebral fraktur under 3 år	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p<0,001

Hos patienter äldre än 80 år vid inklusion, visade en poolad analys av SOTI- och TROPOS-studierna att PROTELOS behandling under 3 år reducerade den relativa risken för att få ny vertebral fraktur med 32 % (incidens av 19,1 % med strontiumranelat mot 26,5 % med placebo).

I en *a-posteriori* analys av patienter från de poolade SOTI och TROPOS-studierna med BMD i ländrygg och/eller lårbenshals inom osteopeniområdet vid studiestart och utan prevalent fraktur, men med minst en ytterligare riskfaktor för fraktur (n = 176) reducerade PROTELOS risken för en första fraktur med 72 % efter 3 år (incidens för vertebral fraktur 3,6 % med strontiumranelat mot 12,0 % med placebo).

En *a-posteriori* analys utfördes på en subgrupp av patienter från TROPOS-studien av särskilt medicinskt intresse och med hög risk för frakturer [definierat som lårbenshals BMD T-score \leq -3 SD (tillverkarens normativa data, motsvarande -2,4 SD enligt NHANES III) och en ålder \geq 74 år (n = 1977 dvs. 40 % av populationen i TROPOS-studien)]. Efter 3 års behandling av denna grupp reducerade PROTELOS risken för höftfrakturer med 36 % jämfört med placebogruppen (Tabell 2).

Tabell 2: Incidensen hos patienter med höftfraktur och relativ riskreduktion hos patienter med BMD \leq -2,4 SD (NHANES III) och ålder \geq 74 år

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

Behandling av osteoporos hos män:

PROTELOS effekt visades hos män med osteoporos i en 2-årig, dubbelblind, placebokontrollerad studie med huvudanalys efter ett år hos 243 patienter (Intention-to-Treat-population, 161 patienter fick strontiumranelat) med hög risk för fraktur (genomsnittlig ålder 72,7 år; genomsnittligt lumbalt BMD T-scorevärde på -2,6; 28 % av vertebrala frakturer vid studiestart).

Alla patienter fick dagligt tillskott av kalcium (1 000 mg) och D-vitamin (800 IE).

Statistiskt signifikanta ökning av BMD observerades redan 6 månader efter att behandling med PROTELOS påbörjats jämfört med placebo.

Under 12 månader observerades en statistiskt signifikant ökning av BMD i ländryggraden, viktiga effektkriterier (E (SE) = 5,32 % (0,75); 95 % KI = [3,86; 6,79]; $p < 0,001$), liknande den som observerats i pivotala fas III-studier om frakturskyddande effekt som genomförts på postmenopausala kvinnor.

Statistiskt signifikanta ökning av BMD i lårbenshalsen och totalt BMD i höften ($p < 0,001$) observerades efter 12 månader.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för PROTELOS, för alla grupper av den pediatrika populationen för osteoporos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Strontiumranelat består av 2 atomer stabil strontium och en molekyl ranelinsyra (ranelic acid), den organiska del som möjliggör den bästa kompromissen med avseende på molekylvikt, farmakokinetik och tolerans av läkemedlet. Strontiums och ranelinsyras farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos friska unga män och friska postmenopausala kvinnor, samt även under långtidsexponering hos män med osteoporos och postmenopausala osteoporotiska kvinnor, inklusive äldre kvinnor.

Ranelinsyras absorption, distribution och plasmaproteinbindning är låga på grund av dess höga polaritet. Ranelinsyra ackumuleras inte och det finns inga belägg för metabolism i djur eller människa. Absorberad ranelinsyra elimineras snabbt och oförändrad genom njurarna.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av strontium är ca 25 % (19-27 %) efter en peroral dos av 2 g strontiumranelat. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 3 – 5 timmer efter en engångsdos på 2 g. Steady state uppnås efter två veckors behandling. Intag av strontiumranelat tillsammans med kalcium eller föda reducerar strontiums biotillgänglighet med ca 60 – 70 % jämfört med administrering 3 timmar efter en måltid. På grund av den relativt långsamma absorptionen av strontium bör intag av föda och kalcium undvikas både före och efter administrering av PROTELOS. Oralt tillägg av D-vitamin har ingen effekt på strontiumexponeringen.

Distribution

Strontium har en distributionsvolym på ungefär 1 l/kg. Strontiums bindning till humana plasmaproteiner är låg (25 %) och strontium har hög affinitet till benvävnad. Mätningen av strontiumkoncentration i benbiopsi från höftbenskammen hos patienter behandlade i upp till 60 månader med strontiumranelat 2 g/dag indikerade att strontiumkoncentrationen i ben kan nå en plattå efter ca 3 års behandling. Det finns inga data från patienter som visar elimineringskinetiken för strontium från benvävnad efter avslutad behandling.

Metabolism

Strontium är en divalent katjon som ej metaboliseras. Strontiumranelat hämmar inte cytokrom P450-enzymmer.

Eliminering

Eliminering av strontium är tids- och dosoberoende. Strontiums effektiva halveringstid är ungefär 60 timmar. Strontium utsöndras genom njurarna och mag-tarmkanalen. Plasmaclearance är ungefär 12 ml/min (CV 22 %) och renalt clearance ungefär 7 ml/min (CV 28 %).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Populationfarmakokinetiska data visade inget samband mellan ålder och strontiumclearance i målpopulationen.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 70 ml/min) minskar strontiumclearance parallellt med kreatininclearance (ca 30 % minskning i intervallet 30 till 70 ml/min) och därvid induceras en ökning av strontium i plasma. I fas III-studier hade 85 % av patienterna ett kreatininclearance mellan 30 och 70 ml/min och 6 % under 30 ml/min vid inklusion och genomsnittligt kreatininclearance var ca 50 ml/min. Dosjustering är därför inte nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Det finns inga farmakokinetiska data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data från patienter med nedsatt leverfunktion. Beroende på farmakokinetiken för strontium förväntas ingen effekt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Kronisk oral administrering av strontiumranelat i höga doser till gnagare inducerade ben- och tandabnormiteter huvudsakligen bestående av spontana frakturer och försenad mineralisering som var reversibla efter utsättande av administreringen. Dessa effekter rapporterades vid strontiumnivåer i ben som var 2–3 gånger högre än vad som uppnått hos människor efter upp till 3 års behandling. Data gällande ackumulering av strontiumranelat i skelettet vid långvarigare exponering är begränsade.

Reproduktionstoxicitetsstudier hos råtta och kanin resulterade i ben och tandabnormiteter (t ex böjda långa ben och vågiga revben) hos avkomman. Hos råtta var dessa effekter reversibla 8 veckor efter behandlingsavbrott.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningen för strontiumranelat har utförts enligt europeiska riktlinjer för miljöriskbedömning.

Strontiumranelat utgör inte något hot mot miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aspartam (E951)

Maltodextrin

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

- 3 år.
- När granulatet blandats i vatten är suspensionen hållbar i 24 timmar, men det rekommenderas att suspensionen drickes omedelbart efter beredning (se avsnitt 4.2).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar av papper/polyeten/aluminium/polyeten

Förpackningsstorlekar

Kartong innehållande 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/001

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21/09/2004

Datum för den senaste förnyelsen: 22/05/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran – 45520 Gidy, Frankrike
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polen

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

I varje medlemsstat där PROTELOS marknadsförs skall innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om slutlig utformning av utbildningsprogrammet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall efter diskussion och överenskommelse med nationell myndighet i varje medlemsstat där PROTELOS marknadsförs säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva PROTELOS förses med utbildningsmaterial som innehåller följande:

- produktresumé
- bipacksedel
- förskrivarguide och checklista
- patientkort

Förskrivarguiden och checklistan bör innehålla följande nyckelbudskap:

- PROTELOS är enbart indicerat för användning till patienter med svår osteoporos med hög risk för frakturer för vilka behandling med andra läkemedel som är godkända för behandling av osteoporos inte är möjlig på grund av exempelvis kontraindikationer eller intolerans.
- Beslutet att påbörja behandling med PROTELOS skall baseras på en bedömning av den enskilda patientens totala risk.
- Alla patienter bör få fullständig information om att de kardiovaskulära riskerna skall följas upp regelbundet, vanligen med ett intervall på 6–12 månader.
- Varje patient skall förses med ett patientkort.
- PROTELOS är kontraindicerat och får inte användas till patienter med:
 - Etablerad, befintlig eller tidigare ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
 - Okontrollerad hypertoni.
 - Ventrombos eller tidigare ventrombos (VTE), inklusive djup ventrombos och lungemboli.
 - Tillfällig eller permanent orörlighet till följd av t.ex. konvalescens efter operation eller förlängt sängliggande.
 - Överkänslighet mot den aktiva substansen (strontiumranelat) eller mot något hjälpämne.
- PROTELOS skall användas med försiktighet till:
 - Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser såsom hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning.
 - Patienter med risk för VTE. När patienter över 80 år som löper risk för VTE behandlas, skall behovet för fortsatt behandling med PROTELOS omprövas.
- I följande situationer bör behandlingen antingen sättas ut eller avbrytas:
 - Behandlingen bör avbrytas om patienten utvecklar ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller vid förekomst av okontrollerad hypertoni.
 - Behandlingen skall sättas ut så fort som möjligt i händelse av sjukdom eller tillstånd som leder till immobilisering.
 - Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsutlöst hudutslag med ökade halter av eosinofiler och symtom från inre organ (DRESS) (t ex hudutslag, feber, eosinofili och systemiskt engagemang (t ex adenopati, hepatit, interstitiell nefropati, interstitiell lungsjukdom)) uppstår, ska behandling med PROTELOS avbrytas omedelbart. Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av PROTELOS, får patienten inte behandlas med PROTELOS igen.
- Förskrivarguiden kommer att innehålla en checklista för att påminna förskrivare om kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder före förskrivning och för att underlätta regelbunden uppföljning av kardiovaskulär risk.

Patientkortet bör innehålla följande nyckelbudskap:

- Vikten av att visa patientkortet till all hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i patientens vård.
- Kontraindikationer för behandling med PROTELOS.
- Viktigaste tecken och symptom på hjärtinfarkt, ventrombos och allvarliga hudreaktioner.
- När omedelbar läkarhjälp bör uppsökas.
- Vikten av regelbunden uppföljning av den kardiovaskulära risken.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension.
Strontiumranelat.

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

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

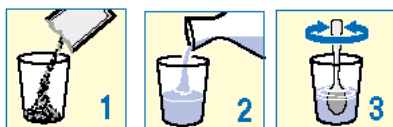
Innehåller även aspartam (E951).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.
7 dospåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.



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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Om preparatet inte används genast efter beredning, ska det intas inom 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROTELOS 2 g

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension.
Strontiumranelat.

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

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

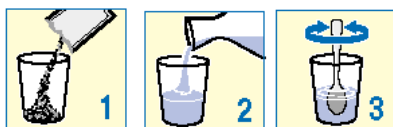
Innehåller även aspartam (E951).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.
14 dospåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.



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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Om preparatet inte används genast efter beredning, ska det intas inom 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROTELOS 2 g

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension.
Strontiumranelat.

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

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

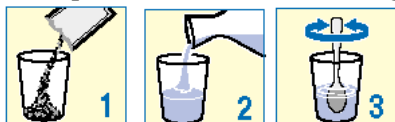
Innehåller även aspartam (E951).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.
28 dospåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.



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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Om preparatet inte används genast efter beredning, ska det intas inom 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROTELOS 2 g

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

PROTELOS 2 g granulat till oral suspension.
Strontiumranelat.

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

Varje dospåse innehåller 2 g strontiumranelat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även aspartam (E951).

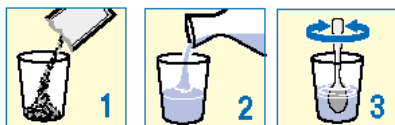
4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension.

56 dospåsar
84 dospåsar
100 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.



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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Om preparatet inte används genast efter beredning, ska det intas inom 24 timmar.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/288/004 56 dospåsar

EU/1/04/288/005 84 dospåsar (3 förpackningar á 28)

EU/1/04/288/006 100 dospåsar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

PROTELOS 2 g

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Dospåse

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT



3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 g

6. ÖVRIGT

Läs bipacksedeln före användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

PROTELOS 2 g – granulat till oral suspension Strontiumranelat

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad PROTELOS är och vad det används för

PROTELOS är ett läkemedel för behandling av svår benskörhet (osteoporos):

- hos kvinnor efter klimakteriet
- hos vuxna män

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

Om osteoporos

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

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

Hur PROTELOS verkar

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar PROTELOS

Ta inte PROTELOS

- om du är allergisk mot strontiumranelat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har eller har haft en blodpropp (t. ex. i benens blodkärl eller i lungorna).

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar PROTELOS:

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

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

Om du, under behandlingen, får en allergisk reaktion (såsom svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att andas eller svälja eller hudutslag) måste du genast sluta ta PROTELOS och genast kontakta sjukvården (se avsnitt 4).

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

Störst risk för förekomst av allvarliga hudreaktioner föreligger under de första veckorna av behandlingen för Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys och vanligen vid 3-6 veckors behandling för DRESS. Om du får hudutslag eller allvarliga hudsymtom (se avsnitt 4), sluta ta PROTELOS, kontakta omedelbart läkare för råd och tala om för läkaren att du tar det här läkemedlet.

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

Om du är av asiatiskt ursprung kan du löpa större risk för hudreaktioner.

Risken för dessa hudreaktioner hos patienter med asiatiskt ursprung, särskilt hankineser, kan förutspås. Det är mera sannolikt att patienter som har generna HLA-A*33:03 och/eller HLA-B*58:01 utvecklar allvarliga hudreaktioner än de som inte har dessa gener.

Din läkare ska kunna ge råd om ifall ett blodprov är nödvändigt innan du tar PROTELOS.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och PROTELOS

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

Du ska sluta att ta PROTELOS om du har ordinerats perorala (intas via munnen) tetracykliner, såsom doxycyclin, eller kinoloner, såsom ciprofloxacin (två typer av antibiotika). Du kan fortsätta att ta PROTELOS när du har avslutat antibiotikabehandlingen. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Om du tar läkemedel som innehåller kalcium bör det gå minst 2 timmar innan du tar PROTELOS. Om du tar antacida (läkemedel som används mot sur mage och halsbränna) bör dessa tas minst 2 timmar efter PROTELOS. Om det är omöjligt kan de båda läkemedlen eventuellt tas samtidigt.

Om du behöver genomgå blod- eller urinprov för att kontrollera dina kalciumnivåer, ska du tala om för laboratoriet att du tar PROTELOS, eftersom det kan påverka vissa testmetoder.

PROTELOS med mat och dryck

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

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

PROTELOS innehåller aspartam (E951):

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

3. Hur du tar PROTELOS

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

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

PROTELOS är avsedd för oral användning.
Rekommenderad dos är en dospåse å 2 g per dag.

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

Ta granulatet som finns i dospåsen som en suspension i ett glas med minst 30 ml (ungefär en tredjedel av ett vanligt glas) vatten. Se instruktioner nedan. Effekten av PROTELOS kan påverkas om det tas tillsammans med mjölk och mjölkprodukter så det är viktigt att du enbart blandar PROTELOS med vatten för att vara säker på att det skall verka riktigt.



Töm granulatet från en dospåse i ett glas;



Tillsätt vatten;



Rör om tills granulatet är jämt fördelat i vattnet.

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

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

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

Om du har tagit för stor mängd av PROTELOS

Tala om för läkare eller farmaceut om du tagit fler PROTELOS dospåsar än din läkare har rekommenderat. Du kan bli tillsagd att dricka mjölk eller att ta antacida (läkemedel mot sur mage och halsbränna) för att reducera absorptionen av det aktiva innehållsämnet.

Om du har glömt att ta PROTELOS

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

Om du slutar att ta PROTELOS

Det är viktigt att du fortsätter att ta PROTELOS så länge som din läkare föreskriver läkemedlet. PROTELOS kan bara behandla din svåra osteoporos om du fortsätter att ta det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

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

Om du upplever något av följande, sluta ta PROTELOS och tala genast med din läkare:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Hjärtattack: plötslig tryckande smärta i bröstet. Smärtan kan sträcka sig till din vänstra arm, käke, mage, rygg och/eller axlar. Andra symtom kan vara illamående/kräkningar, svettning, andningssvårigheter, hjärtklappning, (extrem) trötthet och/eller yrsel. Hjärtattack kan vara vanligt hos patienter med hög risk för hjärtsjukdom. Din läkare kommer inte att förskriva PROTELOS till dig om du har särskilda riskfaktorer.
- Blodproppar i vener: smärta, rodnad, svullnad i ditt ben, plötslig bröstsmärta eller andningssvårigheter.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Tecken på svåra överkänslighetsreaktioner (DRESS): inledningsvis influensaliknande symtom och utslag i ansiktet, vilket följs av utbredda hudutslag med feber (*mindre vanlig*), ökade nivåer av leverenzymen som ses i blodprover (*mindre vanlig*), en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler) (*sällsynt*) och förstörade lymfkörtlar (*mindre vanlig*).

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

- Tecken på potentiellt livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys): inledningsvis som rödaktiga måltavleliknande fläckar eller runda fläckar, ofta med centrala blåsor på kroppen. Ytterligare tecken kan omfatta sår i munnen, halsen och näsan eller på könsorganen samt ögoninflammation (röda och svullna ögon). Hudreaktionerna, som kan vara livshotande, åtföljs ofta av influensaliknande symtom. Utslagen kan utvecklas till utbredd blåsbildning eller hudavlossning.

Andra möjliga biverkningar

Mycket vanlig (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

Klåda, nässelutslag, hudutslag, angioödem (såsom svullnad av ansikte, tunga eller hals, svårigheter att andas eller svälja), smärta i skelett, armar och ben, muskler och/eller leder, muskelkramper.

Vanliga:

Kräkningar, buksmärtor, sura uppstötningar, matsmältningsbesvär, förstoppning, väderspänning, sömnsvårigheter, inflammation i levern (hepatit), svullnad av armar och ben, bronkial hyperreaktivitet (symtomen innefattar väsande, andningssvårigheter och hosta), ökad nivå av ett muskelenzym (kreatinfosfokinas), förhöjda kolesterolnivåer.

Illamående, diarré, huvudvärk, eksem, minnesproblem, svimningsanfall, känsla av stickningar och domnad, yrsel, svindel. Dessa effekter var dock milda och kortvariga och orsakade vanligen inte att patienterna slutade med behandlingen. Tala med din läkare om några effekter blir problematiska eller kvarstående.

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

Kramper, irritation av munslemhinnan (såsom munsår och tandköttsinflammation), håravfall, förvirringskänsla, sjukdomskänsla, muntorrhet, hudirritation.

Sällsynta:

Minskad produktion av blodkroppar i benmärgen.

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur PROTELOS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

PROTELOS finns i dospåsar innehållande gult granulat för oral användning.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tillverkare

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {datum}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndigheten webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den slutliga studierapporten från den begärda icke-interventionella säkerhetsstudien efter godkännande (PASS) för ovannämnt läkemedel är CHMP:s slutsatser följande:

Den slutliga PASS-studierapporten som skickats in av innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller kravet om att utföra en PASS för att utvärdera risken för allvarliga hjärtsjukdomar såsom föreskrivits under artikel 20-förfarandet EMA/112925/2014.

Med hänsyn till tillgängliga data gällande den slutliga PASS-studierapporten ansåg därför PRAC att ändringarna till villkoren för godkännandet för försäljning var befogade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för studieresultaten för ovannämnt läkemedel anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP anser att villkoren för godkännandet för försäljning för ovannämnt läkemedel bör ändras.