

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables..

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium.

Excipient à effet notoire : Chaque sachet contient aussi 20 mg d'aspartam (E951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés jaunes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose sévère :

- Chez la femme ménopausée,
- Chez l'homme adulte,

à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance.

Chez la femme ménopausée, le ranélate de strontium réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (voir rubrique 5.1).

La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose.

Posologie

La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale.

En raison de la nature de la pathologie concernée, le ranélate de strontium est destiné à être utilisé de façon chronique.

PROTELOS doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donnée sa lente absorption, PROTELOS doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins deux heures après le dîner (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les patient(e)s traité(e)s par ranélate de strontium doivent être supplémenté(e)s en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Patients âgés

L'efficacité et la sécurité d'emploi du ranélate de strontium ont été établies après la ménopause chez des femmes atteintes d'ostéoporose appartenant à une large tranche d'âge (jusqu'à 100 ans à l'inclusion). Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s âgé(e)s.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le traitement par ranélate de strontium est déconseillé chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-70 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le ranélate de strontium n'étant pas métabolisé, aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROTELOS n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles.

Mode d'administration

Voie orale

Les granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre contenant un minimum de 30 ml d'eau (approximativement un tiers d'un verre standard)

Bien qu'il ait été démontré dans les études que le ranélate de strontium en suspension est stable pendant 24h après préparation, la suspension doit être bue immédiatement après préparation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1).

Episode actuel ou antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

Immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.

Episode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evènements cardiaques ischémiques

Au cours d'études randomisées contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

Le risque cardiovasculaire des patient(e)s doit être évalué avant d'initier tout traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les patient(e)s présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne doivent être traité(e)s par ranélate de strontium qu'après une évaluation attentive de ce risque (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Au cours du traitement par PROTELOS, ces risques cardiovasculaires doivent être suivis régulièrement, généralement tous les 6 à 12 mois.

Le traitement doit être arrêté si le (la) patient(e) développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée (voir rubrique 4.3).

Evènements veineux thromboemboliques (EVT)

Dans les études de phase III contrôlées versus placebo, le traitement par ranélate de strontium a été associé à une augmentation de l'incidence annuelle des EVT, incluant les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.8). La cause de cette augmentation demeure inconnue.

PROTELOS est contre-indiqué chez les patient(e)s ayant des antécédents d'évènements veineux thromboemboliques (voir rubrique 4.3) et doit être utilisé avec précaution chez les patient(e)s à risque d'EVT.

La nécessité de poursuivre le traitement par PROTELOS doit être réévaluée chez les patient(e)s de plus de 80 ans à risque d'EVT.

En cas de maladie ou d'affection entraînant une immobilisation, il est nécessaire d'interrompre dès que possible le traitement par PROTELOS (voir rubrique 4.3) et de prendre des mesures préventives adéquates. Le traitement ne doit pas être repris avant le rétablissement et le retour à une mobilité complète du (de la) patient(e). En cas de survenue d'EVT, PROTELOS doit être arrêté.

Utilisation chez les insuffisants rénaux

En l'absence de données de sécurité osseuse chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère traité(e)s par ranélate de strontium, PROTELOS est déconseillé chez les patient(e)s ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 5.2). Comme le veut la pratique médicale courante, un suivi périodique de la fonction rénale est recommandé chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale chronique. La poursuite du traitement par PROTELOS chez les patient(e)s développant une insuffisance rénale sévère sera évaluée au cas par cas.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, telles que des syndromes de Stevens-Johnson (SJS), des nécrolyses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell) et des DRESS syndromes (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ont été rapportées sous PROTELOS.

Les patient(e)s doivent être informé(e)s des signes et des symptômes de ces réactions cutanées et leur apparition doit être étroitement surveillée. Le risque de survenue de SJS ou de nécrolyse épidermique toxique est plus important au cours des premières semaines de traitement et le délai d'apparition pour le DRESS syndrome est généralement de 3 à 6 semaines.

Le traitement par PROTELOS doit être interrompu immédiatement en cas d'apparition de symptômes ou de signes de SJS, de nécrolyse épidermique toxique (comme par exemple un rash cutané progressif souvent associé à des lésions bulleuses ou des muqueuses) ou de DRESS syndrome (éruption cutanée, fièvre, hyperéosinophilie associées à des atteintes systémiques telles que adénopathie, hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle).

Afin d'assurer une prise en charge optimale du SJS, de la nécrolyse épidermique toxique ou du DRESS syndrome, un diagnostic précoce doit être effectué et tout médicament suspect arrêté immédiatement. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. L'évolution du DRESS syndrome est favorable dans la plupart des cas après l'arrêt de PROTELOS et l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes si nécessaire. La guérison peut être lente et des rechutes ont été décrites après l'arrêt des corticostéroïdes.

En cas de SJS, de nécrolyse épidermique toxique ou de DRESS syndrome survenant au cours d'un traitement par PROTELOS, ce dernier ne doit jamais être ré-administré au (à la) patient(e).

Bien que restant rare, une incidence plus élevée de réactions d'hypersensibilité incluant rash cutané, SJS ou nécrolyse épidermique toxique, a été rapportée chez les patients d'origine asiatique.

Interaction avec les tests de laboratoire

Le strontium interfère avec les méthodes colorimétriques de dosage du calcium sanguin et urinaire. Par conséquent, en pratique médicale, des méthodes de dosage faisant appel à la spectrophotométrie d'émission atomique à plasma couplé induit ou à la spectrophotométrie d'absorption atomique doivent être utilisées afin d'assurer une détermination exacte des taux de calcium sanguin et urinaire.

Excipients

PROTELOS contient de l'aspartam, pouvant être nocif pour les patient(e)s atteint(e)s de phénylcétonurie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les aliments, le lait et ses produits dérivés et les médicaments contenant du calcium peuvent réduire la biodisponibilité du ranélate de strontium d'environ 60 à 70%. Par conséquent, l'administration de PROTELOS et de ces produits doit être distante d'au moins deux heures (voir rubrique 5.2).

Dans la mesure où les cations divalents peuvent former des complexes avec les tétracyclines et les quinolones orales au niveau gastro-intestinal et ainsi réduire leur absorption, l'administration simultanée du ranélate de strontium avec ce type de médicaments n'est pas recommandée. Par mesure de précaution, le traitement par PROTELOS devra être suspendu lors de la prise par voie orale de tétracyclines ou de quinolones.

Une étude clinique d'interaction *in vivo* a montré que l'administration d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium, qu'elle soit simultanée ou faite deux heures avant la prise de ranélate de strontium, provoque une légère diminution de l'absorption du ranélate de strontium (diminution de 20 à 25% de l'ASC), alors que l'absorption n'est pratiquement pas modifiée lorsque les antiacides sont donnés deux heures après la prise de ranélate de strontium. Il est donc préférable de prendre les antiacides au moins deux heures après PROTELOS. Cependant, lorsque ce schéma posologique est impossible, en raison de l'administration recommandée de PROTELOS au moment du coucher, une prise concomitante reste acceptable.

Aucune interaction n'a été mise en évidence avec la supplémentation orale en vitamine D.

Au cours des études cliniques, aucun signe d'interaction clinique ou d'augmentation notable des taux de strontium sanguin n'ont été mis en évidence avec les médicaments susceptibles d'être couramment prescrits dans la population cible avec PROTELOS. Ces médicaments comprenaient : des anti-inflammatoires non stéroïdiens (incluant l'acide acétylsalicylique), des anilides (comme le paracétamol), des anti-H₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons, des diurétiques, de la digoxine et des hétérosides cardiotoniques, des dérivés nitrés organiques et autres vasodilatateurs à visée cardiaque, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants, des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II, des agonistes bêta-2 adrénergiques sélectifs, des anticoagulants oraux, des anti-agrégants plaquettaires, des statines, des fibrates et des benzodiazépines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du ranélate de strontium chez la femme enceinte.

A doses élevées, les études chez l'animal ont montré des effets réversibles sur les os de la progéniture de rates et de lapines traitées pendant la gestation (voir rubrique 5.3). Si PROTELOS est utilisé par inadvertance pendant une grossesse, il doit être arrêté.

Allaitement

Les données physico-chimiques suggèrent une excrétion du ranélate de strontium dans le lait maternel. PROTELOS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le ranélate de strontium n'a aucun ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

PROTELOS a été étudié dans des essais cliniques incluant près de 8000 patientes. La sécurité d'emploi à long terme a été évaluée dans les études de phase III chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 60 mois soit par 2 g/jour de ranélate de strontium (n = 3 352) soit par placebo (n = 3317). L'âge moyen à l'inclusion était de 75 ans et 23 % des patientes recrutées avaient entre 80 et 100 ans.

Aucune différence dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les groupes traités et ce, que les patientes soient âgées de plus ou de moins de 80 ans à l'inclusion.

L'incidence globale des effets indésirables avec le ranélate de strontium n'a pas été différente de celle du placebo et ces effets indésirables ont été généralement légers et transitoires. Les plus fréquents de ces effets indésirables ont été des nausées et diarrhées, habituellement rapportées en début de traitement sans différence notable par la suite entre les deux groupes. L'interruption du traitement a été principalement due aux nausées (1,3 % et 2,2 % respectivement pour les groupes placebo et ranélate de strontium).

Lors des études de phase III, l'incidence annuelle d'EVT observée sur 5 ans a été d'approximativement 0,7% avec un risque relatif de 1,4 (IC 95% = [1,0 ; 2,0]) chez les patientes traitées par ranélate de strontium par rapport au placebo (voir rubrique 4.4).

Au cours d'études randomisées contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport au groupe placebo (1,7 % versus 1,1 %), avec un risque relatif de 1,6 (95% IC = [1,07 ; 2,38]).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou d'utilisation après commercialisation du ranélate de strontium.

Les effets indésirables considérés comme possiblement liés au traitement par ranélate de strontium, lors des études de phase III, sont listés ci-dessous selon la convention suivante (fréquences *versus* placebo) : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

System Organ Class (SOC) <i>Fréquence de groupe</i> Effets indésirables	Pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable	
	Traitement	
	Ranélate de Strontium (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Affections psychiatriques</i>		
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Etat confusionnel	-	-
Insomnie	-	-
<i>Affections du système nerveux</i>		
<i>Fréquents :</i>		
Céphalées	3,3 %	2,7 %
Troubles de la conscience	2,6 %	2,1 %
Perte de mémoire	2,5 %	2,0 %
<i>Peu fréquents:</i>		
Convulsions	0,4 %	0,1 %
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Paresthésie	-	-

Etourdissement	-	-
Vertige	-	-
Affections cardiaques		
<i>Fréquents^d :</i>		
Infarctus du myocarde	1,7 %	1,1 %
Affections gastro-intestinales		
<i>Fréquents :</i>		
Nausées	7,1 %	4,6 %
Diarrhée	7,0 %	5,0 %
Pertes fécales	1,0 %	0,2 %
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Vomissement	-	-
Douleurs abdominales	-	-
Irritations muqueuses buccales (stomatite et/ou ulcération buccale)	-	-
Reflux gastro-œsophagien	-	-
Dyspepsie	-	-
Constipation	-	-
Flatulence	-	-
Bouche sèche	-	-
Affections hépato-biliaires		
<i>Fréquence inconnue^a :</i>	-	-
Augmentation des transaminases sériques (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
Hépatite		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		
<i>Fréquents :</i>		
Dermatite	2,3 %	2,0 %
Eczéma	1,8 %	1,4 %
<i>Rare :</i>		
DRESS syndrome (voir rubrique 4.4)	-	-
<i>Très rare :</i>		
Réactions cutanées sévères (SCARs) : syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ^c (voir rubrique 4.4)		
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Réactions d'hypersensibilité cutanée (rash, prurit, urticaire, angio-oedème)	-	-
Alopécie	-	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Douleurs musculo-squelettiques (spasmes musculaires, myalgies, douleurs osseuses, arthralgies et douleurs des extrémités).	-	-
Affection vasculaire		
<i>Fréquents:</i>		
Evènements veineux thromboemboliques (EVT)	2,7 %	1,9 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
<i>Fréquence inconnue^a :</i>		
Œdème périphérique	-	-
Pyrexie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	-	-
Malaise		

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquence inconnue^a</i> Hyperréactivité bronchique	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Fréquence inconnue^a</i> Insuffisance médullaire Eosinophilie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée) Lymphadénopathie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)	- - -	- - -
Paramètres biologiques <i>Fréquents:</i> Augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang ^b	1,4 %	0,6 %

^a Expérience rapportée après la commercialisation

^b Fraction musculo-squelettique > 3 fois la limite supérieure de la normale. Dans la plupart des cas, ces valeurs se sont normalisées spontanément sans modification du traitement.

^c Rapportés comme rares dans les pays asiatiques

^d Au cours d'études contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques : patientes traitées par ranélate de strontium (N = 3 803, soit 11 270 patientes - années de traitement) en comparaison au placebo (N = 3 769, soit 11 250 patientes - années de traitement)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration via **le système national de déclaration** - voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Symptômes

Une bonne tolérance a été observée lors d'une étude clinique évaluant l'administration répétée de 4 g de ranélate de strontium par jour pendant 25 jours chez des femmes ménopausées en bonne santé. L'administration de doses uniques allant jusqu'à 11 g chez des hommes jeunes volontaires sains n'a pas entraîné de symptômes particuliers.

Traitement

Aucun évènement cliniquement pertinent n'a été relevé suite à des épisodes de surdosage lors des essais cliniques (jusqu'à 4 g par jour pendant une durée maximale de 147 jours). L'administration de lait ou d'antiacides peut être utile afin de réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, il peut être envisagé de provoquer des vomissements afin d'éliminer le médicament non absorbé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses – Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation, Code ATC : M05BX03

Mécanisme d'action

In vitro, le ranélate de strontium :

- augmente la formation osseuse dans les cultures de tissus osseux ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la synthèse de collagène dans les cultures de cellules osseuses;
- diminue la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption.

Il rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation.

L'activité du ranélate de strontium a été étudiée sur plusieurs modèles non cliniques. En particulier, chez les rats, le ranélate de strontium augmente la masse osseuse trabéculaire, le nombre et l'épaisseur des travées ; ceci a pour conséquence une amélioration de la solidité de l'os.

Dans le tissu osseux que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme, le strontium est principalement adsorbé à la surface du cristal osseux et ne se substitue que faiblement au calcium dans le cristal d'apatite de l'os nouvellement formé. Le ranélate de strontium ne modifie pas les caractéristiques du cristal osseux. Des biopsies osseuses de la crête iliaque, obtenues lors d'études de phase III, après des durées de traitement allant jusqu'à 60 mois à raison de 2 g/jour de ranélate de strontium, n'ont montré aucun effet délétère sur la qualité osseuse ou sur sa minéralisation.

Les effets combinés de la distribution osseuse du strontium (voir rubrique 5.2) et de l'augmentation de l'absorption des rayons X avec le strontium par rapport au calcium, conduisent à une amplification de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). Les données disponibles indiquent que ces facteurs représentent approximativement 50% de la variation de la DMO mesurée sur 3 ans de traitement par PROTELOS à 2 g/jour. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des variations de la DMO pendant le traitement par PROTELOS. Dans les études de phase III qui ont démontré l'efficacité anti-fracturaire du traitement par PROTELOS, la mesure moyenne de la DMO a augmenté d'environ 4% par an au rachis lombaire et de 2% par an au col fémoral par rapport à la valeur initiale, atteignant respectivement, en fonction de l'étude, 13 à 15% et 5 à 6% après 3 ans de traitement.

Dans les études de phase III, comparativement au placebo, les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (phosphatases alcalines osseuses et propeptide C-terminal du procollagène de type I) ont augmenté et ceux de la résorption osseuse (C-télopeptides sériques et N-télopeptides urinaires) ont diminué, à partir du troisième mois et jusqu'à 3 ans de traitement.

Secondairement aux effets pharmacologiques du ranélate de strontium et sans qu'aucune conséquence clinique n'ait été notée, de légères diminutions des taux sériques de calcium et de parathormone (PTH) ainsi que des augmentations des concentrations sanguines de phosphore et de l'activité totale des phosphatases alcalines, ont été observées.

Efficacité clinique

L'ostéoporose est définie par une DMO au rachis ou au col fémoral inférieure d'au moins 2,5 écart-type par rapport à la valeur moyenne d'une population normale jeune. Un certain nombre de facteurs de risque sont associés à l'ostéoporose post-ménopausique tels que : une faible masse osseuse, une faible densité minérale osseuse, une ménopause précoce, des antécédents de tabagisme et des antécédents familiaux d'ostéoporose. Les conséquences cliniques de l'ostéoporose sont les fractures. Le risque de fractures est augmenté avec le nombre de facteurs de risque.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :

Le programme d'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire de PROTELOS comportait deux études de phase III contrôlées *versus* placebo : l'étude SOTI et l'étude TROPOS.

L'étude SOTI a inclus 1649 femmes ménopausées ayant une ostéoporose avérée (faible DMO lombaire et antécédent de fracture vertébrale) et âgées en moyenne de 70 ans.

L'étude TROPOS a inclus 5091 femmes ménopausées ostéoporotiques (faible DMO au niveau du col du fémur et antécédent de fracture pour plus de la moitié d'entre elles) et âgées en moyenne de 77 ans. Au total, SOTI et TROPOS ont enrôlé 1556 patientes âgées de plus de 80 ans à l'inclusion (23,1% de la population étudiée). En plus de leur traitement (2 g/jour de ranélate de strontium ou placebo), les patientes ont reçu tout au long des deux études une supplémentation adaptée en calcium et en vitamine D.

Dans l'étude SOTI, PROTELOS a réduit sur 3 ans le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale de 41% (tableau 1). L'effet a été significatif dès la première année. Des bénéfices comparables ont été démontrés chez les femmes qui avaient des fractures multiples à l'inclusion. Le risque relatif de fractures vertébrales cliniques (définies comme des fractures associées à des douleurs dorsales et/ou à une diminution de la taille d'au moins 1 cm) a été réduit de 38%. PROTELOS a aussi diminué le

nombre de patientes ayant perdu au moins 1 cm sur leur stature comparativement au placebo. L'évaluation de la qualité de vie a montré le bénéfice de PROTELOS par rapport au placebo tant sur l'échelle spécifique QUALIOST que sur le score de perception de santé générale de l'échelle générique SF-36.

L'efficacité de PROTELOS à réduire le risque de nouvelle fracture vertébrale a été confirmée dans l'étude TROPOS, y compris pour les patientes atteintes d'ostéoporose n'ayant pas de fracture prévalente.

Tableau 1: Incidence de patientes avec fracture vertébrale, et réduction du risque relatif de fracture

	Placebo	PROTELOS	Réduction du Risque Relatif vs. placebo (IC95%), p
SOTI	N=723	N=719	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nouvelle fracture vertébrale la 1 ^{ère} année	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nouvelle fracture vertébrale clinique sur 3 ans	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Chez les patientes âgées de plus de 80 ans à l'inclusion, une analyse des études SOTI et TROPOS combinées a montré que PROTELOS réduit le risque relatif de survenue de nouvelles fractures vertébrales de 32% après 3 ans de traitement (incidence de 19,1% avec le ranélate de strontium contre 26,5% avec le placebo).

Dans une analyse *a posteriori* chez des patientes issues des études SOTI et TROPOS combinées, patientes ayant des DMO initiales lombaire et / ou du col fémoral correspondant à des valeurs ostéopéniques et n'ayant pas de fracture prévalente mais au moins un facteur additionnel de risque de fracture (N = 176), PROTELOS a réduit le risque de première fracture vertébrale de 72% après 3 ans (incidence des fractures vertébrales de 3,6% avec le ranélate de strontium contre 12,0% avec le placebo).

Une analyse *a posteriori* de l'étude TROPOS a été réalisée dans un sous-groupe de patientes d'intérêt médical particulier, présentant un haut risque de fracture [défini par un T-score au niveau du col fémoral ≤ -3 DS (référence du laboratoire correspondant à $-2,4$ DS selon la classification NHANES III) et un âge ≥ 74 ans (n = 1 977, i.e. 40% de la population de l'étude TROPOS)]. Dans ce groupe, après 3 ans de traitement, PROTELOS a réduit le risque de fracture de hanche de 36% par rapport au placebo (tableau 2).

Tableau 2: Incidence de patientes avec fracture de hanche, et réduction du risque relatif de fracture de hanche, chez les patientes ayant une DMO $\leq 2,4$ DS (NHANES III) et un âge ≥ 74 ans

	Placebo	PROTELOS	Réduction du risque relatif vs. placebo (IC95%), p
TROPOS	N = 995	N = 982	
Fracture de hanche sur 3 ans	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

Traitement de l'ostéoporose masculine :

L'efficacité de PROTELOS dans l'ostéoporose masculine a été démontrée dans une étude conduite sur 2 ans, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, avec une analyse principale à un an chez 243 patients (population en intention de traiter ITT, 161 patients ayant reçu du ranélate de strontium) à risque élevé de fracture (moyenne d'âge : 72,7 ans ; T-score moyen-DMO lombaire= $-2,6$; prévalence de fracture vertébrale= 28%).

Tous les patients avaient une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et vitamine D (800 UI).

Une augmentation statistiquement significative de la DMO *versus* placebo a été observée dès les 6 premiers mois de traitement par PROTELOS.

Sur 12 mois, une augmentation statistiquement significative de la DMO du rachis lombaire, critère principal d'efficacité, a été observée ($E (SE) = 5.32\% (0.75)$; $95\%IC = [3.86 ; 6.79]$; $p < 0,001$), similaire à celle observée dans les études pivots antifracturaires de phase III conduites chez les femmes ménopausées.

Une augmentation statistiquement significative de la DMO du col fémoral et de la DMO de la hanche totale ($p < 0,001$), ont été observées après 12 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation concernant la soumission de résultats d'études dans l'ostéoporose avec PROTELOS pour toutes les catégories de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour l'information sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le ranélate de strontium est composé de 2 atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique, la partie organique permettant le meilleur compromis en termes de poids moléculaire, de pharmacocinétique et d'acceptabilité du médicament. Les propriétés pharmacocinétiques du strontium et de l'acide ranélique ont été évaluées chez des volontaires sains, hommes jeunes et femmes ménopausées, ainsi qu'au cours de l'exposition chronique d'hommes ostéoporotiques et de femmes ménopausées ostéoporotiques incluant des femmes âgées.

Etant donné sa forte polarité, l'absorption, la distribution et la liaison aux protéines plasmatiques de l'acide ranélique sont faibles. Il n'y a pas d'accumulation de l'acide ranélique et aucun métabolisme n'a été mis en évidence chez l'animal ou chez l'homme. L'acide ranélique absorbé est rapidement éliminé sous forme inchangée par le rein.

Absorption

La biodisponibilité absolue du strontium est d'environ 25% (de 19 à 27%) après une administration orale de 2 g de ranélate de strontium. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 5 heures après l'administration d'une dose unique de 2 g. L'état d'équilibre est atteint après 2 semaines de traitement. La prise de ranélate de strontium avec du calcium ou des aliments réduit la biodisponibilité du strontium d'environ 60 à 70%, comparativement à une administration 3 heures après un repas. En raison de l'absorption relativement lente du strontium, la prise d'aliments et de calcium doit être évitée avant et juste après l'administration de PROTELOS. La supplémentation orale en vitamine D n'a pas d'effet sur l'exposition au strontium.

Distribution

Le strontium a un volume de distribution d'environ 1 l/kg. La liaison du strontium aux protéines plasmatiques humaines est faible (25%) et le strontium possède une forte affinité pour le tissu osseux. La mesure de la concentration en strontium dans des biopsies de la crête iliaque chez des patientes traitées jusqu'à 60 mois à raison de 2 g de ranélate de strontium par jour semble indiquer que les concentrations osseuses atteignent un plateau après environ 3 ans de traitement. Aucune donnée sur la cinétique de l'élimination osseuse du strontium n'est disponible chez le patient après arrêt du traitement.

Biotransformation

Etant un cation divalent, le strontium n'est pas métabolisé. Le ranélate de strontium n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450.

Elimination

L'élimination du strontium est temps- et dose-indépendante. La demi-vie effective du strontium est d'environ 60 heures. L'excrétion du strontium se fait par voie rénale et gastro-intestinale. Sa clairance plasmatique est d'environ 12 ml/min (CV 22%) et sa clairance rénale d'environ 7 ml/min (CV 28%).

Données pharmacocinétiques dans des conditions cliniques particulières

Sujet âgé

Des données de pharmacocinétique de population n'ont pas montré de relation entre l'âge et la clairance apparente du strontium dans la population cible.

Insuffisance rénale

Chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min), la clairance du strontium diminue comme celle de la créatinine (diminution d'environ 30% lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min), induisant ainsi une augmentation des taux plasmatiques de strontium. Dans les études de phase III, 85% des patientes avaient une clairance de la créatinine entre 30 et 70 ml/min et 6% inférieure à 30 ml/min à l'inclusion, et la clairance de la créatinine moyenne était d'environ 50 ml/min. Ainsi, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée pharmacocinétique chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance hépatique n'est disponible. En raison des propriétés pharmacocinétiques du strontium, aucun effet n'est attendu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration orale chronique de fortes doses de ranélate de strontium chez des rongeurs a induit des anomalies osseuses et dentaires, principalement des fractures spontanées et une minéralisation retardée, réversibles après arrêt du traitement. Ces effets ont été rapportés avec des taux osseux de strontium 2 à 3 fois supérieurs à ceux observés chez les patientes après 3 ans de traitement. Les données relatives à l'accumulation au niveau osseux du ranélate de strontium suite à une exposition à long terme sont limitées.

Les études de toxicité de la reproduction chez le rat et le lapin ont montré des malformations osseuses et des dents (ex. os long courbés et côtes ondulées) chez les petits. Chez le rat, les effets ont été réversibles 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

L'évaluation du risque environnemental du ranélate de strontium a été menée selon les guidelines européennes.

Le ranélate de strontium ne présente pas de risque pour l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aspartam (E951),
Maltodextrine,
Mannitol (E421).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution dans l'eau: la suspension est stable pendant 24 heures. Cependant, il est recommandé de la boire immédiatement après sa préparation (voir rubrique 4.2)

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène.

Tailles des boîtes

Les boîtes contiennent 7, 14, 28, 56, 84, ou 100 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/09/2004

Date du dernier renouvellement : 21/09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'AMM doit réaliser les activités et interventions de pharmacovigilance requises détaillées dans le PGR validé et présenté dans le Module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ainsi que dans toute actualisation ultérieure du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Obligation de mener des mesures post-autorisation

Le titulaire de l'AMM doit mettre en oeuvre, au cours de la période stipulée, les mesures suivantes :

Description
Etude non interventionnelle de sécurité afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation du risque appliquées, incluant une description de la population de patients traités dans la pratique clinique courante, les modalités d'utilisation et le risque cardiovasculaire. Après approbation du protocole, les rapports annuels de cette étude seront fournis avec le PSUR jusqu'à la soumission du rapport final de l'étude attendue en Décembre 2017.

Mesures de minimisation du risque additionnelles :

Dans chaque Etat Membre où PROTELOS est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit valider le programme de formation avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer, après discussion et accord avec l'autorité nationale compétente dans chaque Etat Membre où PROTELOS est commercialisé, que tous les médecins susceptibles de prescrire PROTELOS ont reçu les outils de formation suivant :

- Le RCP
- La notice
- Le guide d'aide à la prescription et la checklist
- La carte de surveillance patient

Le guide d'aide à la prescription et la checklist doivent contenir les messages clés suivants :

- PROTELOS est uniquement indiqué pour une utilisation chez les patients présentant une ostéoporose sévère à risque élevé de fractures, et pour lesquels un autre traitement médicamenteux antiostéoporotique n'est pas envisageable, en raison par exemple de contre-indications ou d'intolérances.
- L'initiation du traitement par PROTELOS doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e).
- L'ensemble des patients doit être parfaitement informé que les risques cardiovasculaires doivent être suivis régulièrement, généralement tous les 6 à 12 mois.
- La carte de surveillance patient doit être donnée à chaque patient.
- PROTELOS est contre-indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients ayant :
 - o Un épisode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.
 - o Une hypertension artérielle non contrôlée
 - o Un épisode actuel ou antécédent d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.
 - o Une immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.
 - o Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- PROTELOS doit uniquement être utilisé avec précaution dans les cas suivants :
 - o Chez les patients présentant des facteurs de risque pour des événements cardiovasculaires tels que hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme.
 - o Chez les patients à risque d'EVT. Chez les patients traités à risque d'EVT et de plus de 80 ans, la nécessité de poursuivre le traitement par PROTELOS doit être réévalué.
- Le traitement doit être interrompu ou arrêté dans les cas suivants :
 - o Si le patient développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, le traitement doit être arrêté.
 - o Dès qu'une pathologie ou un état engendre une immobilisation, le traitement doit être interrompu.
 - o Si des symptômes ou des signes de syndrome de Stevens Johnson (SJS), de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) (par exemple : éruption cutanée, fièvre, hyperéosinophilie associées à des atteintes systémiques telles que adénopathie, hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle) sont présents, le traitement par PROTELOS doit être interrompu immédiatement. Si le patient a développé un SJS, un syndrome de Lyell ou un DRESS au cours du traitement par PROTELOS, PROTELOS ne doit pas être repris.
- Une checklist doit être contenue dans le guide d'aide à la prescription afin de rappeler aux prescripteurs les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi avant toute prescription, et de contribuer au suivi régulier au risque cardiovasculaire.

La carte de surveillance patient doit contenir les messages clés suivants :

- L'importance de montrer la carte de surveillance patient à chaque professionnel de santé impliqué dans leur traitement.
- Les contre-indications au traitement par PROTELOS.
- Les signes et symptômes clés de l'infarctus du myocarde, de l'EVT et des réactions cutanées graves.
- Les cas dans lesquels il faut rechercher un avis médical de façon urgente.

- L'importance d'un suivi régulier du risque cardiovasculaire.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable
Ranélate de strontium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium

3. LISTE DES EXCIPIENTS

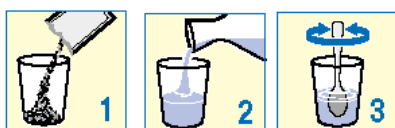
Contient aussi de l'aspartam (E951)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
7 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation



Semaine	
Lundi	☐
Mardi	☐
Mercredi	☐
Jeudi	☐
Vendredi	☐
Samedi	☐
Dimanche	☐

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE
--

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/288/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable
Ranélate de strontium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium

3. LISTE DES EXCIPIENTS

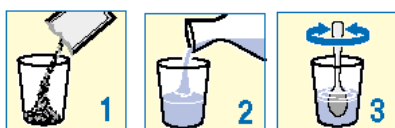
Contient aussi de l'aspartam (E951)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation



	Semaine	
	1	2
Lundi	☐	☐
Mardi	☐	☐
Mercredi	☐	☐
Jeudi	☐	☐
Vendredi	☐	☐
Samedi	☐	☐
Dimanche	☐	☐

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE
--

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/288/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton extérieur

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable.
Ranélate de strontium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

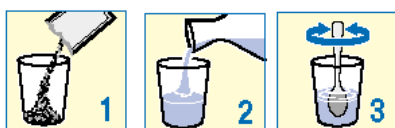
Contient aussi de l'aspartam (E951).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable.
28 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation



	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine
	1	2	3	4
Lundi	☐	☐	☐	☐
Mardi	☐	☐	☐	☐
Mercredi	☐	☐	☐	☐
Jeudi	☐	☐	☐	☐
Vendredi	☐	☐	☐	☐
Samedi	☐	☐	☐	☐
Dimanche	☐	☐	☐	☐

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS
--

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE
--

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/288/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable.
Ranélate de strontium.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

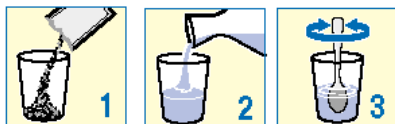
Contient aussi de l'aspartam (E951).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable.
56 sachets
84 sachets
100 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/288/004 56 sachets
EU/1/04/288/005 84 sachets (3 packs de 28)
EU/1/04/288/006 100 sachets

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sachet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable.
Ranélate de strontium.
Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION



3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 g

6. AUTRES

Lire la notice avant utilisation.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable

Ranélate de strontium

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que PROTELOS et dans quel cas est-il utilisé,
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PROTELOS,
3. Comment prendre PROTELOS,
4. Quels sont les effets indésirables éventuels,
5. Comment conserver PROTELOS,
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PROTELOS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

PROTELOS est un médicament non-hormonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère:

- chez la femme après la ménopause,
- chez l'homme,

à risque élevé de fractures, et pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées. Chez la femme ménopausée, le ranélate de strontium réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

L'ostéoporose

De façon continue, votre organisme détruit l'ancien tissu osseux et en fabrique du nouveau. Si vous êtes atteint(e) d'ostéoporose, c'est que votre organisme élimine plus de tissu osseux qu'il n'en fabrique, ce qui conduit progressivement à une perte osseuse et rend vos os plus fins et fragiles. Cette situation est particulièrement fréquente chez la femme après la ménopause.

Beaucoup de personnes atteintes d'ostéoporose ne présentent pas de symptômes, et il est possible que vous-même ne sachiez pas que vous en êtes atteint(e).

Cependant, l'ostéoporose augmente le risque de survenue de fractures osseuses, spécialement au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet.

Comment agit PROTELOS

PROTELOS, dont la substance active est le ranélate de strontium, appartient au groupe des médicaments utilisés dans le traitement des maladies osseuses.

PROTELOS agit en réduisant la destruction osseuse et en stimulant la reconstruction de l'os, il réduit ainsi le risque de fractures. L'os nouvellement formé est un os de qualité normale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PROTELOS

Ne prenez jamais PROTELOS :

- si vous êtes allergique au ranélate de strontium ou à l'un des autres composants contenus dans PROTELOS (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez ou avez fait une phlébite ou une embolie pulmonaire (caillot sanguin dans une artère pulmonaire).
- si vous êtes immobilisé(e) de façon permanente ou temporaire (comme par exemple si vous êtes alité(e) ou en fauteuil roulant).
- si vous devez subir une opération, ou si vous êtes en convalescence à la suite d'une opération. En effet, le risque de thrombose veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire) peut être augmenté en cas de longue immobilisation.
- si vous avez une maladie cardiaque ischémique établie, ou une maladie vasculaire cérébrale, c'est-à-dire si une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque ischémique transitoire (réduction temporaire du flux sanguin dans le cerveau, aussi appelée «mini-AVC»), un angor, ou une obstruction des vaisseaux sanguins vers le cœur ou le cerveau vous a été diagnostiqué.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de circulation sanguine (atteinte des artères périphériques) ou si avez eu une chirurgie des artères au niveau des jambes.
- si vous avez une pression artérielle élevée non contrôlée par un traitement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre PROTELOS.

- si vous avez un risque de maladie cardiaque : pression artérielle élevée, taux de cholestérol élevé, diabète, tabagisme.
- Si vous avez un risque de phlébite.
- si vous avez une maladie rénale grave.

Votre médecin doit évaluer l'état de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins régulièrement, généralement tous les 6 à 12 mois tout au long de votre traitement par PROTELOS.

Pendant le traitement, en cas de réaction allergique (telle que gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer ou à avaler, éruption cutanée), vous devez arrêter immédiatement PROTELOS et consulter aussitôt un médecin.

Des éruptions cutanées pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réaction d'hypersensibilité sévère (DRESS syndrome)) ont été rapportées sous PROTELOS.

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique se manifestent initialement par l'apparition de taches rougeâtres en forme de cibles ou de taches circulaires présentant souvent en leur centre des vésicules localisées sur le tronc. Les signes complémentaires à rechercher sont des ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales, ainsi que des conjonctivites (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées mettant potentiellement en jeu le pronostic vital sont souvent accompagnées de symptômes pseudo-grippaux. Ces éruptions peuvent évoluer vers des cloques disséminées ou une desquamation de la peau.

Le DRESS syndrome se caractérise initialement par la survenue de symptômes pseudo-grippaux et d'éruption sur le visage puis par une éruption étendue avec fièvre élevée, une élévation des enzymes hépatiques (du foie) dans le sang, une augmentation du taux d'éosinophiles (sous-catégorie de globules blancs) dans le sang et une augmentation de la taille des ganglions lymphatiques.

Le risque de survenue de réactions cutanées graves est plus important au cours des premières semaines de traitement pour le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique et habituellement entre 3 et 6 semaines pour le DRESS syndrome.

Si vous avez présenté un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ou un DRESS syndrome sous PROTELOS, vous ne devez jamais reprendre PROTELOS.

En cas d'éruption ou d'apparition de ces symptômes cutanés, vous devez arrêter immédiatement de prendre PROTELOS, consulter votre médecin en urgence et l'informer que vous prenez ce médicament.

Si vous êtes d'origine asiatique, parlez-en à votre médecin avant de prendre PROTELOS car vous pouvez être plus à risque de développer des réactions cutanées.

Enfants et adolescents

PROTELOS ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans).

Autres médicaments et PROTELOS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En cas de traitement oral par des tétracyclines ou des quinolones (deux types d'antibiotiques), vous devez arrêter votre traitement par PROTELOS. Vous pourrez reprendre PROTELOS après la fin du traitement par ces antibiotiques. Si vous avez un doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Si vous prenez des médicaments contenant du calcium, attendez au moins 2 heures avant de prendre PROTELOS.
- Si vous prenez des antiacides (médicaments pour soulager les brûlures d'estomac), prenez les au moins 2 heures après PROTELOS. Si cela n'est pas possible, vous pouvez prendre les deux médicaments en même temps.

PROTELOS avec des aliments et boissons

Les aliments, le lait et autres produits laitiers peuvent réduire l'absorption du ranélate de strontium. Il est conseillé de prendre PROTELOS en dehors des repas, de préférence au moment du coucher et au moins deux heures après la prise de nourriture, de produits laitiers ou de suppléments calciques.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre PROTELOS pendant une grossesse ou pendant l'allaitement. Si vous prenez PROTELOS par accident pendant votre grossesse ou pendant l'allaitement, arrêtez-le immédiatement et parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que PROTELOS affecte votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

PROTELOS contient de l'aspartam :

Si vous êtes atteint(e) de phénylcétonurie (maladie métabolique héréditaire rare) parlez-en à votre médecin avant de débuter votre traitement.

3. COMMENT PRENDRE PROTELOS

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'ostéoporose.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

PROTELOS est utilisé par voie orale.

La dose habituelle est d'un sachet de 2 g par jour.

Il est recommandé de prendre PROTELOS au moment du coucher de préférence au moins 2 heures après le dîner. Si vous le souhaitez, vous pouvez vous coucher immédiatement après avoir pris PROTELOS.

Mélangez les granulés contenus dans le sachet dans un verre d'eau (voir les instructions ci-dessous). PROTELOS peut interagir avec le lait et les produits laitiers, il est donc important que vous mélangiez PROTELOS uniquement avec de l'eau pour être sûr qu'il agisse correctement.



Videz le sachet de granulés dans un verre ;



Ajoutez de l'eau ;



Agitez afin de mélanger les granulés dans l'eau.

Boire immédiatement. Vous ne devez pas laisser votre médicament plus de 24 heures avant de le boire. Si vous ne pouvez pas boire le médicament tout de suite, agitez-le à nouveau avant de le boire.

Votre médecin peut vous prescrire une supplémentation en calcium et en vitamine D en complément de PROTELOS. Ne prenez pas la supplémentation calcique au moment du coucher, en même temps que PROTELOS.

Votre médecin vous informera de la durée du traitement par PROTELOS. L'ostéoporose nécessite souvent une longue durée de traitement. Il est important de continuer à prendre PROTELOS aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez pris plus de PROTELOS que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris trop de sachets de PROTELOS, prévenez votre médecin ou votre pharmacien. Ils pourraient vous conseiller de boire du lait ou de prendre des antiacides afin de réduire l'absorption de la substance active.

Si vous oubliez de prendre PROTELOS :

Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous auriez oubliée de prendre. Le jour suivant reprenez simplement votre traitement comme d'habitude.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :

Très fréquent : peut concerner plus de 1 personne sur 10

Fréquent : peut concerner jusqu'à 1 personne sur 10

Moins fréquent : peut concerner jusqu'à 1 personne sur 100

Rare : peut concerner jusqu'à 1 personne sur 1000

Très rare : peut concerner jusqu'à 1 personne sur 10000

Inconnue : la fréquence ne peut-être estimée à partir des données disponibles

Fréquents

Crise cardiaque pouvant généralement survenir chez les patients à risque élevé de maladie cardiaque. Votre médecin ne doit pas vous prescrire PROTELOS si vous présentez un risque particulier.

Phlébite/Embolie pulmonaire.. Signes de phlébite incluant un gonflement douloureux de la jambe. Signes d'embolie pulmonaire incluant une douleur soudaine à la poitrine ou des difficultés à respirer. Consultez un médecin en urgence si vous présentez l'un de ces symptômes.

Nausée, diarrhée, maux de tête, irritation cutanée, trouble de la mémoire, malaise.

Cependant, ces effets étaient légers et transitoires et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement. Prévenez votre médecin si un de ces effets devient gênant ou persiste.

Moins fréquents :

Convulsion

Rares :

Réactions d'hypersensibilité sévère (DRESS syndrome: voir la rubrique 2).

Très rares :

Des éruptions cutanées pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées (voir la rubrique 2).

Inconnus:

Vomissement, douleur abdominale, reflux, indigestion, constipation, flatulence, bouche sèche, fourmillements, étourdissement, vertige, difficulté à dormir, inflammation du foie (hépatite), irritation de la muqueuse buccale (telle que aphte et inflammation de la gencive), douleurs osseuses, musculaires et/ou articulaires, crampes musculaires, chute de cheveux, diminution de la production des cellules sanguines par la moelle osseuse, prurit, urticaire, formation de vésicules, angio-œdème (tel que gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler), gonflement des membres, malaise, sensation de confusion, hyperréactivité bronchique (symptômes incluant respiration sifflante, essoufflement et toux).

Si vous avez arrêté le traitement en raison de réactions allergiques, vous ne devez pas reprendre PROTELOS.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER PROTELOS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption figurant sur la boîte et les sachets après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Une fois reconstituée dans l'eau, la suspension est stable pendant 24 heures. Cependant, il est recommandé de boire la suspension immédiatement après préparation (voir la rubrique 3).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient PROTELOS

- La substance active est le ranélate de strontium. Chaque sachet contient 2g de ranélate de strontium.

- Les autres composants sont aspartam (E951), maltodextrine, mannitol (E421).

Qu'est ce que PROTELOS et contenu de l'emballage extérieur

PROTELOS se présente sous la forme de sachets contenant des granulés jaunes pour suspension buvable.

PROTELOS est disponible en boîtes de 7, 14, 28, 56, 84 ou 100 sachets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

France

Fabricant

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran

45520 Gidy

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

Galepharma Ltd

Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +372 640 00 07

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

España

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Ατδ
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
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est { MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.