

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g mixtúrukyrni, dreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum skammtapoka eru 2 g af strontíumranelati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver poki inniheldur einnig 20 mg af aspartam (E951).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa.

Gult kyrni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við alvarlegri beinþynningu:

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá fullorðnum körlum

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

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

#### Skammtar

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

Vegna eðlis sjúkdómsins er strontíumranelat ætlað til langtímanotkunar.

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

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

### *Aldraðir*

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

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

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt, þ.m.t. segamyndun í djúþbláæðum og lungnasegarek.
- Tímabundin eða viðvarandi kyrrsetning, svo sem í kjölfar skurðaðgerðar eða vegna langvinnrar rúmlegru.
- Staðfestur blóðþurrðarsjúkdómur í hjartavöðva, útlægur slagæðakvilli og/eða kvilli í heilaæðum eða saga um slíka sjúkdóma.
- Ómeðhöndlaður háþrýstingur.

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

### Blóðþurrð í hjartavöðva

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

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

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

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

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

### Bláæðasegarek

Í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu tengdist meðferð með strontíumranelati aukinni tíðni bláæðasegareks á ársgrundvelli, þar með talið lungnablóðrek (sjá kafla 4.8). Orsök þessa er óþekkt. Ekki má nota PROTELOS hjá sjúklingum með sögu um bláæðasegarek (sjá kafla 4.3) og ber að gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá bláæðasegarek.

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

#### Notkun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

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

#### Húð

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

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

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

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

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

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð þar með talin útbrot í húð, Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða eitrunardreplos húðþekju (Toxic epidermal necrolysis (TEN)) hjá sjúklingum af asískum uppruna (sjá kafla 4.8).

HLA-A\*33:03 og HLA-B\*58:01 genasamsætur hafa verið skilgreindar sem mögulegir erfðafræðilegir áhættuþættir fyrir Steven-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju í tengslum við notkun strontíumranelats hjá kínverskum sjúklingum í afturvirkri tilfelli viðmiðaðri (case control) lyfjaerfðafræðilegri rannsókn. Ef mögulegt er ætti að íhuga að skima fyrir HLA-A\*33:03 og HLA-B\*58:01 genasamsætum áður en hafin er meðferð með PROTELOS hjá kínverskum sjúklingum. Ef próf eru jákvæð fyrir annarri eða báðum genasamsætunum skal ekki hefja meðferð með PROTELOS. Ef genasamsæturnar eru ekki til staðar við arfgerðargreiningu útilokar það hins vegar ekki að Steven-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju geti komið fram.

#### Áhrif á rannsóknarpróf

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

#### Hjálparefni

PROTELOS inniheldur aspartam, fenýlalanínjafa sem getur verið skaðlegur fólki með fenýlketónmigu.

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

Matur, mjólk og mjólkurafurðir, svo og lyf sem innihalda kalsíum, geta dregið úr aðgengi strontíum- ranelats um u.þ.b. 60-70%. Því ættu að minnsta kosti tvær klukkustundir að líða á milli notkunar PROTELOS og framangreinds (sjá kafla 4.2 og 5.2).

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

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

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

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun strontíumranelats á meðgöngu.

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

##### Brjóstgjöf

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

##### Frjósemi

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

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

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

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

Algengustu aukaverkanir í samantektargreiningu á slembuðum samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá sjúklingum með beinþynningu eftir tíðahvörf voru ógleði og niðurgangur sem var yfirleitt tilkynnt um í upphafi meðferðar síðar var ekki greinanlegur munur á milli hópa. Ógleði var helsta ástæða þess að meðferð var hætt.

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

#### Tafla yfir aukaverkanir

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

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Líffæraflokkur                    | Tíðni           | Aukaverkun                                                                |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Blóð og eitlar                    | Sjaldgæfar      | Eitlastækkun (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)                       |
|                                   | Mjög sjaldgæfar | Beinmergsbilun#<br>Eósínfíklafjöld (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð) |
| Efnaskipti og næring              | Algengar        | Kólesterólhækkun                                                          |
| Geðræn vandamál                   | Algengar        | Svefnleysi                                                                |
|                                   | Sjaldgæfar      | Rugl                                                                      |
| Taugakerfi                        | Algengar        | Höfuðverkur                                                               |
|                                   |                 | Truflanir á meðvitund                                                     |
|                                   |                 | Minnisleysi                                                               |
|                                   |                 | Sundl                                                                     |
|                                   |                 | Náladofi                                                                  |
|                                   | Sjaldgæfar      | Flog                                                                      |
| Eyru og völundarhús               | Algengar        | Svimi                                                                     |
| Hjarta                            | Algengar        | Hjartadrep (myocardial infarction)                                        |
| Æðar                              | Algengar        | Bláæðasegarek                                                             |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Algengar        | Berkjuauðreitni                                                           |
| Meltingarfæri                     | Algengar        | Ógleði                                                                    |
|                                   |                 | Niðurgangur og linar hægðir                                               |
|                                   |                 | Uppköst                                                                   |
|                                   |                 | Kviðverkur                                                                |
|                                   |                 | Verkur í meltingarvegi                                                    |
|                                   |                 | Vélindabakflæði                                                           |
|                                   |                 | Meltingartruflanir                                                        |
|                                   |                 | Hægðatregða                                                               |
|                                   |                 | Vindgangur                                                                |
|                                   | Sjaldgæfar      | Erting í munnslímhúð (munnbólga og/eða sár í munni)<br>Munnþurrkur        |
| Lifur og gall                     | Algengar        | Lifrabólga                                                                |
|                                   | Sjaldgæfar      | Hækkuð gildi transamínasa (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)          |
| Húð og undirhúð                   | Mjög algengar   | Ofnæmisviðbrögð í húð (útbrot, kláði, ofsakláði, ofsabjúgur) <sup>s</sup> |
|                                   | Algengar        | Exem                                                                      |
|                                   | Sjaldgæfar      | Húðbólga                                                                  |
|                                   |                 | Hárlos                                                                    |

|                                                   |                      |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | Mjög sjaldgæfar      | DRESS (sjá kafla 4.4) #                                                                                       |
|                                                   | Koma örsjaldan fyrir | Alvarlegar aukaverkanir á húð: Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (TEN)* (sjá kafla 4.4) # |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            | Mjög algengar        | Stoðkerfisverkir (vöðvakrampar, vöðvaverkir, beinverkir, liðverkir og verkir í útlimum) <sup>§</sup>          |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar             | Bjúgur á útlimum                                                                                              |
|                                                   | Sjaldgæfar           | Sóttthiti (í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð)<br>Lasleiki                                                  |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar             | Hækkaður kreatínkínasi í blóði <sup>a</sup>                                                                   |

<sup>§</sup> Tíðni var svipuð hjá þeim sem fengu lyfið og þeim sem fengu lyfleysu í klínískum rannsóknum.

\* Mjög sjaldgæf aukaverkun í Asíu

# Fyrir aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum eru efri mörk 95% öryggisbilsins ekki hærri en 3/X, þar sem X er heildarstærð þýðisins í öllum klínískum rannsóknum sem máli skipta.

<sup>a</sup> Magn frá beinagrindarvöðvum >3 sinnum efri mörk viðmiðunargilda. Í flestum tilfellum gengu þessi gildi til baka af sjálfu sér án breytingar á meðferð.

### Lýsing valinna aukaverkana

#### Bláæðasegarek

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

#### Hjartadrep (myocardial infarction)

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

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

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

## **4.9 Ofskömmtnun**

### Einkenni

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

### Meðhöndlun

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

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Verkunarháttur

Strontíumranelat *in vitro*:

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

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

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

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

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

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

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

#### Verkun

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Meðferð við beinþynningu hjá körlum:

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

Allir sjúklingar fengu kalsíum (1000 mg) og D-vítamín (800 einingar) daglega. Tölfræðilega marktæk aukning á beinþéttni hjá þeim sem fengu PROTELOS meðferð umfram þá sem fengu lyfleysu kom fram svo fljótt sem 6 mánuðum eftir upphaf meðferðar. Eftir 12 mánuði sást tölfræðilega marktæk aukning á meðalbeinþéttni í lendarhrygg, sem var aðal virknibreytan ( $E(SE) = 5,32\% (0,75)$ ;  $95\% CI = [3,86 ; 6,79]$ ;  $p < 0,001$ ), svipað og sást í III. stigs lykilrannsókn á meðferð gegn beinbrotum, sem gerð var hjá konum eftir tíðahvörf. Tölfræðilega marktæk aukning á beinþéttni í lærleggshálsi og heildar beinþéttni í mjöðmum ( $p < 0,001$ ) sást eftir 12 mánuði.

### Börn

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

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

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

### *Frásog*

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

### *Dreifing*

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

### *Umbrot*

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

### *Brotthvarf*

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

### Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

#### *Aldraðir*

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

### *Skert lifrastarfsemi*

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

### Mat á áhættu fyrir lífríkið

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

Strontíumranelat skapar ekki hættu fyrir lífríkið.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Aspartam (E951)

Maltodextrín

Manníól (E421)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

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

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pappír/pólýetýlen/ál/pólýetýlen skammtapokar.

*Pakkningastærðir*

Öskjur sem innihalda 7, 14, 28, 56, 84 eða 100 skammtapoka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/001

EU/1/04/288/002

EU/1/04/288/003

EU/1/04/288/004

EU/1/04/288/005

EU/1/04/288/006

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21.09.2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22.05.2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## VIÐAUKI II

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

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

### • Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

### Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

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

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

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

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

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

Sjúklingakortið á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um mikilvægi þess að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun sjúklingsins sjúklingakortið.
- Frábendingar við meðferð með PROTELOS.
- Helstu ummerki og einkenni hjartaáfalls, segamyndunar í djúplægum bláæðum og alvarlegra húðviðbragða.
- Hvenær er áriðandi að leita sér læknishjálp.
- Upplýsingar um mikilvægi þess að fylgjast reglulega með áhættuþáttum vegna hjarta- og æðakvilla.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

#### A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyni, dreifa  
7 skammtapokar

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

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eftir blöndun á að gera það innan 24 klukkustunda.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/001

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
14 skammtapokar

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

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eftir blöndun á að gera það innan 24 klukkustunda.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/002

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyni, dreifa  
28 skammtapokar

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

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eftir blöndun á að gera það innan 24 klukkustunda.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/288/003

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

### 1. HEITI LYFS

PROTELOS 2 g, mixtúrukyrni, dreifa  
Strontíumranelat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af strontíumranelati.

### 3. HJÁLPAREFNI

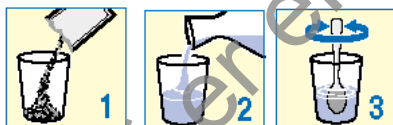
Inniheldur einnig aspartam (E951).

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa  
56 skammtapokar  
84 skammtapokar  
100 skammtapokar

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

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eftir blöndun á að gera það innan 24 klukkustunda.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PROTELOS 2 g

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

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

Skammtapoki

**1. HEITI LYFS OG ÍKUMOLEIÐ(IR)**

PROTELOS 2 g mixtúrukynni, dreifa  
Strontíumranelat  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**



**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

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

2 g

**6. ANNAÐ**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PROTELOS 2 g mixtúrukyrni, dreifa Strontíumranelat

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

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

PROTELOS er lyf sem er notað til meðferðar við alvarlegri beinþynningu

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá fullorðnum körlum

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

##### Um beinþynningu

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

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

##### Hvernig PROTELOS virkar

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

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

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

**Ekki má nota PROTELOS**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir strontíumranelati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur fengið blóðtappa (t.d. í æð í fæti eða lungum).
- ef þú ert tímabundið eða varanlega kyrrsett(ur), svo sem bundin(n) við hjólastól eða rúmliggjandi eða ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða ert að ná þér eftir skurðaðgerð.

Hætta á segamyndun í bláæðum (blóðtappa í fótum eða lungum) getur aukist við langvarandi kyrrsetningu.

- ef þú ert með blóðþurrðarsjúkdóm í hjartavöðva eða sjúkdóm í heilæðum, t.d. ef þú hefur greinst með hjartaáfall, heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila (tímabundna skerðingu blóðflæðis til heilans), hjartaverk eða teppu í æðum til hjarta eða heila.
- ef þú ert með eða hefur fengið blóðrásarkvilla (útlægan slagæðakvilla) eða hefur gengist undir skurðaðgerð á slagæðum í fótleggjum.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á með meðferð.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á meðhöndlun stendur (svo sem ef andlit, tunga eða kverkar bólgnu, erfitt verður að anda eða kyngja, húðútbrot) verður þú þegar í stað að hætta að nota PROTELOS og leita til læknis (sjá kafla 4).

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

Mest hættu á að alvarleg húðviðbrögð komi fram er á fyrstu vikum meðferðar, fyrir Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju, en eftir 3-6 vikur fyrir alvarleg ofnæmisviðbrögð (DRESS). Ef þú færð útbrot eða alvarleg húðeinkenni (sjá kafla 4) skalt þú hætta að taka PROTELOS, leita læknis tafarlaust og segja honum að þú sért að taka þetta lyf.

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

Ef þú ert af asískum uppruna gætir þú verið í aukinni hættu fyrir að fá húðviðbrögð.

Hægt er að áætla áhættu á húðviðbrögðum hjá sjúklingum af asískum uppruna, sérstaklega kínverskum. Sjúklingar sem eru með HLA-A\*33:03 og/eða HLA-B\*58:01 gen eru líklegri til að fá alvarleg húðviðbrögð en þeir sem hafa ekki þessi gen. Læknirinn ætti að geta ráðlagt um hvort blóðrannsókn sé nauðsynleg áður en PROTELOS er notað.

### Börn og unglingar

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

### Notkun annarra lyfja samhliða PROTELOS

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

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

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

Ef gera þarf blóðpróf eða þvagpróf til að mæla kalsíummagn í líkama þínum skaltu láta rannsóknarstofuna vita að þú takir PROTELOS, þar sem það getur haft áhrif á sumar mæliaðferðir.

### Notkun PROTELOS með mat eða drykk

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

### Meðganga og brjóstagjöf

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

### Akstur og notkun véla

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

### PROTELOS inniheldur aspartam (E951)

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

## 3. Hvernig nota á PROTELOS

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

Notið lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

PROTELOS er til inntöku.

Ráðlagður skammtur er einn 2 g skammtapoki á dag.

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

Kyrnið í skammtapokanum á að taka inn sem dreifu í glasi sem inniheldur a.m.k. 30 ml (u.þ.b. þriðjung af venjulegu glasi) af vatni. Sjá leiðbeiningar hér á eftir. PROTELOS getur milliverkað við mjólk og mjólkurafurðir og því er mikilvægt að PROTELOS sé ekki blandað í neitt annað en vatn, til að tryggja að lyfið virki rétt.



1 Tæmið kyrnið úr skammtapokanum í glas.



2 Bætið vatni út í.



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

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

Lækni mun tilgreina hve lengi halda á áfram að nota PROTELOS. Meðferð við beinþynningu er yfirleitt langtíameðferð. Það er mikilvægt að PROTELOS sé notað svo lengi sem lækni mælir fyrir um.

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

Ef notaðir eru fleiri skammtapokar af PROTELOS en lækurinn ráðlagði skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita. Vera má að þeir ráðleggi þér að drekka mjólk eða nota sýrubindandi lyf til að minnka frásog virka innihaldsefnisins.

#### **Ef gleymist að nota PROTELOS**

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

#### **Ef hætt er að nota PROTELOS**

Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka PROTELOS eins lengi og lækur þinn ávísar lyfinu. PROTELOS getur einungis meðhöndlað alvarlega beinþynningu ef haldið er áfram að taka það. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

**Ef þú finnur fyrir eftirtöldum aukaverkunum skaltu hætta að nota PROTELOS og hafa tafarlaust samband við lækni:**

*Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):*

- Hjartaáfall: skyndilegur kremjandi verkur í brjósti sem getur leitt út í vinstri handlegg, kjálka, maga, bak og/eða herðar. Önnur einkenni geta verið ógleði/uppköst, svitamyndun, mæði, hjartsláttarónot, (mikil) þreyta og/eða sundl. Hjartaáföll geta verið algeng hjá sjúklingum í áhættuhópum vegna hjartasjúkdóma. Læknir þinn mun ekki ávísar PROTELOS handa þér ef þú ert í áhættuhóp.
- Blóðtappar í æðum: verkur, roði og þroti í fótlegg, skyndilegur brjóstverkur eða öndunarerfiðleikar.

*Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000):*

- Einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (DRESS): upphaflega sem influensulík einkenni og útbrot á andliti, síðan útbreidd útbrot með háum hita (*sjaldgæft*), hækkuð gildi lifrarentsímna í blóðprófum (*sjaldgæft*), fjölgun tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna (rauðkyrningafjöld) (*mjög sjaldgæft*) og stækkaðir eintar (*sjaldgæft*).

*Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000):*

- Einkenni um hugsanlega lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju): upphaflega sem rauðleitir blettir eða hringlaga skellur á bol sem líkjast skotskífum, oft með blöðru í miðju. Meðal annarra einkenna geta verið sár í munni, koki, nefi, á kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Þessum hugsanlega lífshættulegu húðviðbrögðum fylgja oft influensulík einkenni. Útbrotin geta þróast yfir í útbreiddar blöðrur eða húðflögnun.

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**

*Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):*

Kláði, ofsakláði, útbrot, ofsabjúgur (svo sem þroti í andliti, tungu eða koki, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar), verkir í beinum, útlimum, vöðvum og/eða liðum, sínadráttur.

*Algengar:*

Uppköst, kviðverkur, bakflæði, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, svefnvandamál, lifrabólga, þroti á útlimum, berkjuauðertni (meðal einkenna eru hvæsandi öndunarhljóð, mæði og hósti), hækkað gildi vöðvaensíms (kreatín fosfókínasa) í blóði, hækkuð gildi kólesteróls. Ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, exem, minnistrúflun, yfirlið, náladofi, sundl, svimi. Hins vegar voru þessar verkanir vægar, stóðu yfir í skamman tíma og leiddu yfirleitt ekki til þess að sjúklingar hættu meðferðinni. Ræðið við lækinn ef einhverjar aukaverkanir eru til óþæginda eða þrálátar.

*Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):*

Flog, erting í munni (svo sem sár í munni og tannholdsbólga), hárlos, ringlun, vanlíðan, munnþurrkur, húðerting.

*Mjög sjaldgæfar:*

Minnkuð framleiðsla blóðfrumna í beinmerg.

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

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á PROTELOS**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

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

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

### **PROTELOS inniheldur**

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

### **Útlit PROTELOS og pakkningastærðir**

PROTELOS er í skammtapokum sem innihalda gult mixtúrukyrni, dreifu.

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

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

#### **Markaðsleyfishafi**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

#### **Framleiðendur**

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran  
45520 Gidy  
Frakkland

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

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

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

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

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

**Eesti**  
Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

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

**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**

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

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

**Magyarország**  
Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**  
Galepharma Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

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

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

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

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

**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 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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

#### **Viðauki IV**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu fyrirskipaðrar rannsóknar án inngripa á öryggi ofangreinds lyfs eftir markaðssetningu (post-authorization safety study, PASS) eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Lokaskýrsla PASS-rannsóknarinnar, sem markaðsleyfishafi hefur lagt fram, uppfyllir skyldu hans til að gera slíka rannsókn til að leggja mat á hættu á alvarlegum hjartakvillum, eins og fyrirskipað var samkvæmt grein 20 (Article 20 procedure) EMA/112925/2014.

Í ljósi tiltækra gagna um lokaskýrslu PASS-rannsóknarinnar telur PRAC því að tilefni sé til að breyta skilmálum markaðsleyfisins.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

### **Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna rannsóknarinnar á ofangreindu lyfi telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu sé óbreytt, að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.