

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

Hulpstof met bekend effect:

Ieder sachet bevat tevens 20 mg aspartaam (E951).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Geel granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige osteoporose:

- bij postmenopauzale vrouwen,
- bij volwassen mannen,

met een hoog risico op fracturen, bij wie is gebleken dat een behandeling met andere geneesmiddelen ter bestrijding van osteoporose niet mogelijk is, bijvoorbeeld als gevolg van contra-indicaties of intolerantie. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagt strontiumranelaat het risico op wervel- en heupfracturen (zie rubriek 5.1).

De beslissing om strontiumranelaat voor te schrijven dient te zijn gebaseerd op een beoordeling van het totale risico voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient alleen te worden geïnitieerd door een arts met ervaring in de behandeling van osteoporose.

Dosering

De aanbevolen dosis is een sachet van 2 g eenmaal daags oraal toegediend.

Vanwege de aard van de behandelde aandoening is strontiumranelaat bestemd voor langdurig gebruik.

De opname van strontiumranelaat wordt verminderd door voedsel, melk en daarom moet PROTELOS tussen de maaltijden worden toegediend. Gezien de langzame opname, moet PROTELOS voor het slapen gaan worden ingenomen, bij voorkeur minstens twee uur na een maaltijd (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten die behandeld worden met strontiumranelaat dienen vitamine D en calciumsupplementen te krijgen als de voedselopname onvoldoende is.

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid van strontiumranelaat zijn aangetoond bij een ruime leeftijdsgroep (tot 100 jaar bij inclusie) van volwassen mannen en postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Voor ouderen is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis

Strontiumranelaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Geen aanpassing van de dosering is noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nieraandoeningen (30-70 ml/min creatinineklaring) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PROTELOS bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het granulaat in de sachets moet worden ingenomen als suspensie in een glas water dat minimaal 30 ml bevat (ongeveer één derde van een standaard glas).

Hoewel onderzoeken tijdens gebruik hebben aangetoond dat strontiumranelaat 24 uur na bereiding stabiel is in suspensie, moet de suspensie onmiddellijk na bereiding worden opgedronken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Huidige of eerder ondervonden veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief diepe veneuze trombose en longembolie.
- Tijdelijke of permanente immobilisatie als gevolg van bijv. postchirurgisch herstel of langdurige bedrust.
- Vastgestelde voorgeschiedenis in het heden of verleden van ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Niet onder controle gebrachte hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiale ischemische aandoeningen

In gepoolde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met postmenopauzale patiënten met osteoporose, is een significante toename van myocardinfarcten opgemerkt bij patiënten die werden behandeld met PROTELOS in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.8).

Alvorens aan te vangen met de behandeling dienen patiënten te worden geëvalueerd met betrekking tot cardiovasculair risico.

Patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen alleen na zorgvuldige overweging te worden behandeld met strontiumranelaat (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Tijdens de behandeling met PROTELOS dienen deze cardiovasculaire risico's met regelmatige tussenpozen te worden geëvalueerd, doorgaans elke 6-12 maanden.

De behandeling dient te worden gestopt wanneer de patiënt ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, cerebrovasculaire ziekte ontwikkelt of wanneer hypertensie niet onder controle is (zie rubriek 4.3).

Veneuze trombo-embolie (VTE)

In fase III placebogecontroleerde onderzoeken, werd de behandeling met strontiumranelaat in verband gebracht met een toename in de jaarlijkse incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief longembolie (zie rubriek 4.8). De oorzaak van deze bevinding is onbekend. PROTELOS is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (zie rubriek 4.3) en men dient voorzichtig te zijn met het gebruik ervan bij patiënten met een risico op VTE.

Bij de behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met een risico op VTE dient de verdere behandeling met PROTELOS opnieuw te worden geëvalueerd.

Bij een ziekte of aandoening die leidt tot immobilisatie (zie rubriek 4.3) dient men zo snel mogelijk te stoppen met PROTELOS en dienen preventieve maatregelen te worden genomen. De behandeling dient pas opnieuw te worden gestart nadat de initiërende aandoening is verdwenen en de patiënt volledig mobiel is. Bij het optreden van een VTE dient gestopt te worden met PROTELOS.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis

Door het ontbreken van gegevens over botveiligheid bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die behandeld worden met strontiumranelaat, wordt PROTELOS niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring onder 30 ml/min (zie rubriek 5.2). Conform goed medisch handelen wordt periodieke beoordeling van de nierfunctie aanbevolen bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis. Het voortzetten van de behandeling met PROTELOS bij patiënten die een ernstige nierfunctiestoornis krijgen moet op individuele basis worden overwogen.

Huidreacties

Levensbedreigende cutane reacties (syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)) zijn gemeld bij het gebruik van PROTELOS.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gemonitord op huidreacties. Het hoogste risico voor het optreden van SJS of TEN is binnen de eerste weken van de behandeling en gewoonlijk rond 3-6 weken voor DRESS.

Wanneer symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of mucosale laesies) of DRESS (bijv. uitslag, koorts, eosinofilie en systemische betrokkenheid (bijv. adenopathie, hepatitis, interstitiële nefropathie, interstitiële longziekte)) aanwezig zijn, dient de behandeling met PROTELOS onmiddellijk te worden gestopt.

De beste resultaten bij het behandelen van SJS, TEN of DRESS komen van een vroege diagnose en onmiddellijk stoppen met ongeacht welk verdacht geneesmiddel. Vroegtijdig staken van toediening gaat samen met een betere prognose. Het resultaat van DRESS is in de meeste gevallen gunstig na het stoppen met PROTELOS en indien nodig na aanvang met behandeling met corticosteroiden. Herstel kan traag zijn en recidieven van het syndroom zijn in sommige gevallen gerapporteerd na het stoppen van de behandeling met corticosteroiden.

Wanneer de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van PROTELOS, mag PROTELOS in geen geval opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Er is melding gemaakt van een hogere incidentie, hoewel nog altijd zeldzaam, van overgevoelighedsreacties waaronder huiduitslag, SJS of TEN bij patiënten van Aziatische afkomst (zie rubriek 4.8).

Uit een retrospectief, farmacogenetisch patiënt-controleonderzoek is vastgesteld dat de allelen HLA-A*33:03 en HLA-B*58:01 mogelijke genetische risicofactoren zijn voor met strontiumranelaat verband houdend(e) SJS/TEN bij Han-Chinese patiënten. Waar mogelijk kan screening op de allelen HLA-A*33:03 en HLA-B*58:01 worden overwogen alvorens de behandeling met PROTELOS bij patiënten van Han-Chinese afkomst te starten. Indien de testen positief zijn voor één of beide allelen, dient de behandeling met PROTELOS niet gestart te worden. De afwezigheid van deze allelen, vastgesteld na genotypering, sluit echter niet uit dat SJS/TEN kan optreden.

Interactie met laboratoriumonderzoeken

Strontium interfereert met de colorimetrische methoden voor de bepaling van de calcium concentraties in bloed en urine. Daarom moet in de medische praktijk inductief gekoppeld plasma

atomaire emissiespectrometrie of atomaire absorptiespectrometrie worden gebruikt voor een accurate bepaling van calcium concentraties in bloed en urine.

Hulpstof

PROTELOS bevat aspartaam, een bron van fenylalanine, dat schadelijk kan zijn voor mensen met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voedsel, melk en derivaatproducten, en geneesmiddelen met calcium kunnen de biologische beschikbaarheid van strontiumranelaat verminderen met circa 60-70%. Daarom moet bij voorkeur tussen het innemen van PROTELOS en genoemde producten ten minste twee uur liggen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Daar divalente kationen een complex kunnen vormen met orale tetracycline (bijv. doxycycline) en quinolonenantibiotica (bijv. ciprofloxacin) op gastro-intestinaal niveau en zodoende de absorptie remmen is gelijktijdige toediening van strontiumranelaat met deze geneesmiddelen niet aanbevolen. Daarom dient uit voorzorg de PROTELOS behandeling tijdelijk worden gestaakt tijdens behandeling met orale tetracycline of quinolone antibiotica.

Uit een *in vivo* klinische interactie studie is gebleken dat de toediening van aluminium en magnesium hydroxiden twee uur voor of samen met strontiumranelaat een lichte vermindering in de opname van strontiumranelaat te zien gaf (20-25% AUC vermindering), terwijl de opname bijna niet beïnvloed werd als het antacidum twee uur na strontiumranelaat werd toegediend. Het verdient daarom de voorkeur om antacida minstens twee uur na PROTELOS in te nemen. Als echter dit doseringsschema niet werkbaar is vanwege de voorgeschreven toediening van PROTELOS voor het slapen gaan, blijft gelijktijdig innemen aanvaardbaar.

Er is geen interactie waargenomen bij orale suppletie van vitamine D.

Er zijn geen klinische interacties aangetoond of relevante verhoogde strontiumspiegels in het bloed met geneesmiddelen die gewoonlijk gelijktijdig worden voorgeschreven met PROTELOS bij de targetpopulatie in klinische onderzoeken. Deze omvatten: niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (waaronder acetylsalicylzuur), analgetica (zoals paracetamol), H₂ remmers en protonpompremmers, diuretica, digoxine en cardiolglycosiden, organische nitraten en andere vasodilatoren voor hartaandoeningen, calciumkanaalremmers, betaremmers, ACE remmers, angiotensine II antagonisten, selectieve beta-2 adrenoceptoragonisten, orale anticoagulantia, plaatjesaggregatieremmers, statines, fibraten en benzodiazepinederivaten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van strontiumranelaat bij zwangere vrouwen. Bij hoge doseringen hebben dierstudies een reversibel effect op de beenderen van de jongen van ratten en konijnen aangetoond, die tijdens de zwangerschap zijn behandeld (zie rubriek 5.3). Als PROTELOS per ongeluk wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens duiden op uitscheiding van strontiumranelaat in de moedermelk. PROTELOS mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werden geen gevolgen waargenomen voor de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesdieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Strontiumranelaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

PROTELOS is bestudeerd in klinische onderzoeken met bijna 8,000 deelnemers. De veiligheid op lange termijn is beoordeeld bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die maximaal 60 maanden werden behandeld met strontiumranelaat 2 g/dag (n = 3,352) of een placebo (n = 3,317) in fase III-studies. De gemiddelde leeftijd was 75 jaar bij inclusie en 23% van de deelnemende patiënten waren tussen 80 en 100 jaar oud.

In een gepoolde analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken bij postmenopauzale osteoporotische patiënten waren de vaakst voorkomende bijwerkingen misselijkheid en diarree die meestal voorkwamen aan het begin van de behandeling zonder merkbaar verschil tussen de verschillende groepen later. De therapie werd voornamelijk gestaakt vanwege misselijkheid.

Er waren geen verschillen in de aard van de bijwerkingen tussen behandelingsgroepen, ongeacht of de patiënten ouder of jonger dan 80 waren bij inclusie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of post-marketing gebruik met strontiumranelaat:

Bijwerkingen staan hieronder genoemd met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestel-selaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)
	Zelden	Beenmergfalen#
		Eosinofilie (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid
	Soms	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
		Bewustzijnsstoornissen
		Geheugenverlies
		Duizeligheid
		Paresthesie
	Soms	Aanvallen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Veneuze trombo-embolie (VTE)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Bronchiale hyperreactiviteit

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
		Diarree en dunne ontlasting
		Braken
		Buikpijn
		Maagdarmpijn
		Gastro-oesofageale reflux
		Dyspepsie
		Constipatie
		Flatulentie
	Soms	Irritatie van mondslijmvlies (stomatitis en/of mondzweren) Droge mond
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatitis
	Soms	Verhoogde serum transaminasen (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Overgevoeligheidsreacties van de huid (uitslag, pruritus, urticaria, angio-oedeem) [§]
	Vaak	Eczeem
	Soms	Dermatitis
		Alopecia
	Zelden	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) [#]
	Zeer zelden	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's): syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse* (zie rubriek 4.4) [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Pijn in het skeletspierstelsel (spierkramp, myalgie, botpijn, artralgie en pijn in extremiteiten) [§]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Perifeer oedeem
	Soms	Koorts (samen met overgevoeligheidsreacties van de huid)
		Malaise
Onderzoeken	Vaak	Bloed creatinefosfokinase (CPK) verhoogd ^a

[§]De frequentie in klinische trials kwam overeen in de geneesmiddel- en placebogroep.

* In Aziatische landen gemeld als zelden

[#] Voor een bijwerking die niet werd waargenomen in klinische trials, is de bovenlimiet van het 95 % betrouwbaarheidsinterval niet hoger dan 3/X waarbij X de totale steekproefgrootte weergeeft die over alle relevante klinische trials en onderzoeken werd samengevat.

^a Skeletspierfractie > 3 keer de bovenlimiet van het normale bereik. In de meeste gevallen keerden deze waarden zonder verandering in de behandeling spontaan terug naar normaal.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veneuze trombo-embolie

Tijdens fase III-onderzoeken was de jaarlijkse incidentie van gedurende 5 jaar geobserveerde veneuze trombo-embolie (VTE) ongeveer 0,7%, met een relatief risico van 1,4 (95% BI = [1,0 ; 2,0]) bij met strontiumranelaat behandelde patiënten in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.4).

Myocardinfarct

In gepoolde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken van post-menopauzale patiënten met osteoporose, is een significante verhoging van myocardinfarct opgemerkt bij patiënten die werden behandeld met strontiumranelaat in vergelijking met placebo (1,7 % versus 1,1 %), met een relatief risico van 1,6 (95 % BI = [1,07 ; 2,38]).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat herhaalde toediening van 4 g strontiumranelaat per dag gedurende 25 dagen bij gezonde postmenopauzale vrouwen goed werd verdragen. Een enkele toediening van een dosis tot 11 g bij gezonde jonge mannelijke vrijwilligers veroorzaakte geen bijzondere symptomen.

Behandeling

Na episodes met overdoseringen gedurende klinische onderzoeken (tot 4 g/dag gedurende maximaal 147 dagen) werden geen klinisch relevante voorvallen waargenomen. Toediening van melk of antacida kunnen bijdragen tot vermindering van de absorptie van de werkzame stof. In geval van ernstige overdosering kan braken worden overwogen om de niet-geabsorbeerde werkzame stof te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandelingen van botziekten - Andere geneesmiddelen die van invloed zijn op botstructuur en mineralisatie, ATC-code: M05BX03.

Werkingsmechanisme

In vitro, strontiumranelaat:

- verhoogt botvorming in botweefsel cultuur evenals replicatie van osteoblast precursors en collageen synthese in botcelcultuur.
- vermindert de botresorptie door het verminderen van de differentiatie van osteoclasten en resorberende werking

Dit leidt tot een nieuwe balans in het botmetabolisme ten voordele van botaanmaak.

De werking van strontiumranelaat is onderzocht in diverse niet-klinische modellen. Vooral bij normale ratten verhoogt strontiumranelaat de trabeculaire botmassa, aantal en dikte van trabeculae; dit resulteert in een verbeterde botsterkte.

In botweefsel van behandelde dieren en mensen wordt strontium voornamelijk geabsorbeerd op het kristaloppervlak en substitueert calcium slechts weinig in het apatietkristal van het nieuw gevormde bot. Strontiumranelaat verandert de eigenschappen van het botkristal niet. In crista iliaca bot bipten genomen na maximaal 60 maanden behandeling met strontiumranelaat 2 g/dag in fase III-trials, werden geen schadelijke effecten op botkwaliteit of mineralisatie vastgesteld.

De gecombineerde effecten van strontium distributie in bot (zie rubriek 5.2) en toegenomen röntgen absorptie van strontium vergeleken met calcium, leidt tot een versterking van botmineraal dichtheid (BMD) meting door duaal-foton röntgen absorptiometrie (DXA). Uit beschikbare gegevens blijkt dat deze factoren verantwoordelijk zijn voor ongeveer 50% van de gemeten verandering in BMD in een behandelingsperiode van 3 jaar met PROTELOS 2 g/dag. Hiermee moet rekening worden gehouden als BMD veranderingen worden geëvalueerd tijdens de behandeling met PROTELOS. In fase III-onderzoeken, waaruit de anti-fractuur werking van de PROTELOS behandeling bleek, nam de

gemeten gemiddelde BMD van baseline met PROTELOS toe met circa 4% per jaar aan de lumbale wervelkolom en 2% per jaar aan de femurhals, en bereikte daarbij respectievelijk na 3 jaar 13% tot 15% en 5% tot 6%, afhankelijk van het onderzoek.

In fase III-studies, vergeleken met placebo, namen de biochemische markers voor de botvorming (botspecifiek alkalische fosfatase en C-terminale propeptide van type I procollageen) toe en die voor botresorptie (serum C-telopeptide en urinaire N-telopeptide cross links) af vanaf de derde behandelmaand tot 3 jaar.

Secundair aan de farmacologische effecten van strontiumranelaat werden geringe afname van calcium en parathyroïde hormoon (PTH) serumconcentraties en toename van fosforconcentraties in het bloed en in totaal alkalische fosfataseactiviteit waargenomen zonder waargenomen klinische consequenties.

Klinische werkzaamheid

Osteoporose wordt gedefinieerd als BMD van de ruggengraat of heup 2,5 SD of meer onder de gemiddelde waarde van een normale jonge populatie. Er zijn een aantal risicofactoren verbonden met postmenopauzale osteoporose waaronder lage botmassa, lage bot mineraal dichtheid, vroege menopauze, rokersverleden en het voorkomen van osteoporose in de familie. Het klinische gevolg van osteoporose is fractures. Het risico op fractures neemt toe met het aantal risicofactoren.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:

Het anti-fractuur onderzoeksprogramma van PROTELOS bestond uit twee placebogecontroleerde fase III-onderzoeken: de SOTI studie en de TROPOS studie. Aan SOTI namen 1.649 postmenopauzale vrouwen met bevestigde osteoporose (laag lumbale BMD en prevalentie wervelfractuur) deel met een gemiddelde leeftijd van 70 jaar. Aan TROPOS namen 5.091 postmenopauzale vrouwen met osteoporose deel (lage femurhals BMD en prevalentie fractuur bij meer dan de helft van hen) met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar. Aan SOTI en TROPOS samen namen 1.556 patiënten deel die bij inclusie ouder waren dan 80 jaar (23.1% van de studiepoulatie). Naast hun behandeling (2 g/dag strontiumranelaat of placebo), kregen de patiënten aangepaste calcium en vitamine D supplementen tijdens de gehele duur van beide onderzoeken.

PROTELOS verminderde het relatieve risico op nieuwe wervelfracturen met 41% in 3 jaar tijd in de SOTI studie (Tabel 1). Het effect was significant vanaf het eerste jaar. Dergelijke voordelen werden aangetoond bij vrouwen met meerdere fractures bij baseline. Voor wat betreft klinische wervelfracturen (omschreven als fractures geassocieerd met pijn in de rug en/of lengteverlies van ten minste 1 cm), was het relatieve risico verminderd met 38%. PROTELOS verminderde ook het aantal patiënten met een lichaamslengteverlies van ten minste 1 cm vergeleken met de placebo. De beoordeling van de kwaliteit van leven op de QUALIOST specifieke schaal evenals de General Health perception score van de SF-36 algemene schaal gaf het voordeel van PROTELOS aan, vergeleken met placebo.

De werkzaamheid van PROTELOS om het risico op nieuwe wervelfracturen te verminderen werd bevestigd in de TROPOS studie inclusief voor osteoporose patiënten zonder fragiele fractures bij baseline.

Tabel 1: Incidentie van patiënten met wervelfractuur en relatieve risicoreductie

Onderzoek	Placebo	PROTELOS	Relatieve risicoreductie vs. placebo (95%CI), p waarde
SOTI	N = 723	N = 719	
Nieuwe wervelfractuur over 3 jaar	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nieuwe wervelfractuur over het 1e jaar	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nieuwe klinische wervelfractuur over 3 jaar	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Nieuwe wervelfractuur over 3 jaar	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Bij patiënten boven de 80 jaar bij inclusie, toonde een samengevoegde analyse van SOTI en TROPOS studies dat PROTELOS het relatieve risico op het krijgen van nieuwe wervelfracturen verminderde met 32% over 3 jaar (incidentie van 19,1% met strontiumranelaat vs. 26,5% bij placebo).

In een *a-posteriori* analyse van patiënten van de samengevoegde SOTI en TROPOS studies met baseline lumbale wervelkolom en / of femurhals BMD in het osteopenisch bereik en zonder prevalentie fractuur maar met minstens één additionele risicofactor voor fractuur (N = 176), verminderde PROTELOS het risico op een eerste wervelfractuur met 72% over 3 jaar (incidentie van wervelfractuur 3,6% met strontiumranelaat vs 12,0% met placebo).

Een *a-posteriori* analyse werd uitgevoerd op een sub-groep patiënten van de TROPOS studie van bijzonder medisch belang en met een hoog risico op fracturen [gedefinieerd door een femurhals BMD T-score ≤ -3 SD (bereik van de fabrikant kwam overeen met $-2,4$ SD met NHANES III) en een leeftijd van ≥ 74 jaar (n = 1.977, d.w.z. 40% van de TROPOS studiepopulatie)]. In deze groep, in een behandelingsperiode van 3 jaar, verminderde PROTELOS het risico op heupfracturen met 36% vergeleken met de placebogroep (Tabel 2).

Tabel 2: Incidentie van patiënten met heupfractuur en relatieve risicoreductie bij patiënten met BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) en leeftijd ≥ 74 jaar

Onderzoek	Placebo	PROTELOS	Relatieve risicoreductie vs. placebo (95%CI), p waarde
TROPOS	N = 995	N = 982	
Heupfractuur over 3 jaar	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

Behandeling van osteoporose bij mannen:

De werkzaamheid van PROTELOS werd in een 2-jarig, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een hoofdanalyse na één jaar met 243 patiënten (intention-to-treat-populatie, 161 patiënten die strontiumranelaat ontvingen) aangetoond bij mannen met osteoporose met een hoog risico op fractuur (gemiddelde leeftijd 72,7 jaar; gemiddelde lumbale BMD T-scorewaarde van $-2,6$; 28% van prevalentie vertebrale fractuur).

Alle patiënten ontvingen dagelijks als supplement calcium (1000 mg) en vitamine D (800 IE). Statistisch significante verhogingen in BMD werden al 6 maanden na aanvang van behandeling met PROTELOS versus placebo waargenomen.

Gedurende 12 maanden werd een statistisch significante verhoging gezien in gemiddelde lumbale spinale BMD, belangrijkste werkzaamheidscriteria (E (SE) = 5,32% (0,75); 95% CI = [3,86; 6,79]; p<0,001), gelijk aan wat werd waargenomen bij de centrale anti-fractuur fase III-onderzoeken die werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen.

Na 12 maanden werden statistisch significante verhogingen in femurhals-BMD en totale heup-BMD ($p < 0,001$) waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met PROTELOS in alle subgroepen van pediatrische patiënten met osteoporose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Strontiumranelaat bestaat uit 2 atomen stabiele strontium en 1 molecuul ranelinezuur, en het organische deel is het beste compromis inzake molecuulgewicht, farmacokinetiek en aanvaardbaarheid van het molecuul. De farmacokinetiek van strontium en ranelinezuur zijn getest bij gezonde jonge mannen en gezonde postmenopauzale vrouwen, en ook als lange termijn behandeling bij mannen met osteoporose en postmenopauzale vrouwen met osteoporose, met inbegrip van bejaarde vrouwen.

Door de hoge polariteit zijn de absorptie, distributie en plasma eiwitbinding van ranelinezuur laag. Er is geen accumulatie van ranelinezuur en geen tekenen van metabolisme bij dieren en mensen. Geabsorbeerd ranelinezuur wordt snel en onveranderd geëlimineerd via de nieren.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van strontium is ongeveer 25% (bereik 19-27%) na een orale dosis van 2 g strontiumranelaat. De maximale plasmaconcentraties worden 3-5 uur na een enkele dosis van 2 g bereikt. Steady state wordt bereikt na 2 weken behandeling. Inname van strontiumranelaat met calcium of voedsel vermindert de biologische beschikbaarheid van strontium met ongeveer 60-70%, vergeleken met inname 3 uur na een maaltijd. Vanwege de relatief langzame absorptie van strontium, dient de voedsel en calcium inname zowel voor als na de inname van PROTELOS vermeden te worden. Orale vitamine D suppletie heeft geen effect op strontium exposure.

Distributie

Strontium heeft een distributievolume van ca. 1 l/kg. De humane plasma eiwitbinding van strontium is laag (25%) en strontium heeft een hoge affiniteit voor botweefsel. Meting van strontium concentratie in crista iliaca botbiopten bij patiënten die maximaal 60 maanden met strontiumranelaat 2 g/dag behandeld zijn, geven aan dat bot strontiumconcentraties een plateau kunnen bereiken na ongeveer 3 jaar behandeling. Er zijn geen gegevens bij patiënten die eliminatiekinetiek van strontium aantoont van bot weghaaltherapie.

Biotransformatie

Als divalente kation wordt strontium niet gemetaboliseerd. Strontiumranelaat remt cytochroom P450 enzymen niet.

Eliminatie

De eliminatie van strontium is niet afhankelijk van tijd en dosis. De effectieve halfwaardetijd van strontium is ca. 60 uur. Strontium excretie vindt plaats via de nieren en het maagdarmkanaal. De plasmaklaring is ca. 12 ml/min (CV 22%) en de renale klaring ca. 7 ml/min (CV 28%).

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Ouderen

Populatie farmacokinetische gegevens gaven geen verband te zien tussen leeftijd en schijnbare klaring van strontium in de doel populatie.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (30-70 ml/min creatinineklaring), vermindert de strontiumklaring naarmate de creatinineklaring afneemt (een afname van circa 30% over het creatinineklaringsbereik 30 tot 70 ml/min) en veroorzaakt daarbij een toename in strontium plasmaniveaus. In fase III-studies, had 85% van de patiënten een creatinineklaring tussen 30 en 70 ml/min en 6% minder dan 30 ml/min bij inclusie, en de gemiddelde creatinineklaring bedroeg ongeveer 50 ml/min. Er is daarom geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met een leverfunctiestoornis. Vanwege de farmacokinetische eigenschappen van strontium, wordt geen effect verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Chronische orale toediening van strontiumranelaat in hoge doseringen bij knaagdieren induceerde afwijkingen in bot en tanden die vooral bestonden uit spontane fracturen en vertraagde mineralisatie die na beëindiging van de behandeling reversibel waren. Deze gevolgenwerking werd gemeld bij bot strontium niveaus die 2-3 keer hoger waren dan bot strontiumniveaus bij mensen met een maximaal drie jaar durende behandeling. De informatie over skeletstrontiumranelaataccumulatie bij langdurigere blootstelling is beperkt.

Ontwikkelingstoxiciteit studies bij ratten en konijnen gaven afwijkingen in bot en tanden te zien (bijv. gebogen lange botten en gegolfde ribben) bij de jongen. Bij ratten waren deze effecten reversibel 8 weken na staken van de behandeling.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectbeoordeling)

De milieurisicobeoordeling van strontiumranelaat is verricht conform de Europese richtlijnen betreffende ERA.

Strontiumranelaat vormt geen risico voor het milieu.

6. FARMACUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aspartaam (E951)

Maltodextrine

Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

- 3 jaar.
- Eenmaal opgelost in water, is de suspensie 24 uur houdbaar. Echter, het wordt aangeraden de suspensie direct na het bereiden te drinken (zie rubriek 4.2).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen sachets.

Verpakkingsformaten

Dozen bevatten 7, 14, 28, 56, 84 of 100 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/288/001

EU/1/04/288/002

EU/1/04/288/003

EU/1/04/288/004

EU/1/04/288/005

EU/1/04/288/006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/09/2004

Datum van laatste verlenging: 22/05/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder (MAH) bereikt overeenstemming over het definitieve informatiemateriaal met de nationale bevoegde instantie van elke lidstaat waar PROTELOS op de markt is gebracht.

Na de bespreking met en de instemming van de nationale bevoegde instantie van elke lidstaat waar PROTELOS op de markt is gebracht, zorgt de MAH ervoor dat alle artsen die naar verwachting

PROTELOS zullen voorschrijven een informatiekpakket toegestuurd krijgen, bestaande uit de volgende onderdelen:

- samenvatting van de productkenmerken,
- bijsluiter,
- gids voor voorschrijvers en checklist,
- patiëntenwaarschuwingskaart.

De gids voor voorschrijvers en de checklist dienen de hieronder volgende belangrijke boodschappen te bevatten.

- PROTELOS is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige osteoporose en een hoog risico op fracturen, bij wie is gebleken dat de behandeling met andere geneesmiddelen toegelaten voor de behandeling van osteoporose niet mogelijk is, bijvoorbeeld als gevolg van contra-indicaties of intolerantie.
- Het instellen van behandeling met PROTELOS dient te zijn gebaseerd op een beoordeling van het totale risico voor de individuele patiënt.
- Alle patiënten dienen volledig te worden geïnformeerd over het feit dat het cardiovasculaire risico regelmatig, doorgaans elke 6-12 maanden, moet worden gecontroleerd.
- De patiëntenwaarschuwingskaart dient aan alle patiënten te worden uitgereikt.
- PROTELOS is gecontra-indiceerd voor en mag niet worden gebruikt bij patiënten met:
 - vastgestelde huidige of eerder ondervonden ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire aandoening;
 - niet onder controle gebrachte hypertensie;
 - huidige of eerder ondervonden veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief diepe veneuze trombose en longembolie;
 - tijdelijke of permanente immobilisatie als gevolg van bijv. postchirurgisch herstel of langdurige bedrust;
 - overgevoeligheid voor de werkzame stof (strontiumranelaat) of een van de hulpstoffen.
- PROTELOS mag uitsluitend voorzichtig worden gebruikt bij:
 - patiënten met een significant risico op cardiovasculaire aandoeningen door de aanwezigheid van risicofactoren zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en/of roken;
 - patiënten met een risico op VTE. Bij de behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met een risico op VTE dient de noodzaak van verdere behandeling met PROTELOS opnieuw te worden geëvalueerd.
- In de hieronder volgende gevallen dient de behandeling te worden afgebroken of gestopt.
 - Als de patiënt ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte ontwikkelt of als hypertensie niet onder controle kan worden gebracht, moet de behandeling worden gestopt.
 - Als een ziekte of aandoening leidt tot immobilisatie moet de behandeling zo spoedig mogelijk worden afgebroken.
 - Als er klachten of verschijnselen aanwezig zijn van het stevens-johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of **geneesmiddel exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)** (bijv. uitslag, koorts, eosinofilie en systemische betrokkenheid bijv. adenopathie, hepatitis, interstitiële nefropathie, interstitiële longziekte) moet de behandeling met PROTELOS onmiddellijk worden afgebroken. Als de patiënt SJS, TEN of DRESS ontwikkelde tijdens het gebruik van PROTELOS, mag de behandeling met PROTELOS niet meer worden hervat.
- Bij de gids voor voorschrijvers zit een checklist ter herinnering van de voorschrijvend arts aan de contra-indicaties, de waarschuwingen, de vooraf te nemen voorzorgsmaatregelen en de regelmatige controle van cardiovasculair risico.

Op de patiëntenwaarschuwingskaart staan de hieronder volgende belangrijke boodschappen.

- Uitleg over het belang van het tonen van de patiëntenwaarschuwingskaart aan elke gezondheidswerker die betrokken is bij hun behandeling.
- De contra-indicaties voor de behandeling met PROTELOS.
- De belangrijkste klachten en verschijnselen van een myocardinfarct, VTE en ernstige huidreacties.
- Beschrijvingen van situaties waarin dringend medische hulp moet worden gezocht.
- Het belang van regelmatige controle van cardiovasculair risico.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenste kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.
Strontiumranelaat.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens aspartaam (E951).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie.
7 sachets.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Week	
Maandag	☐
Dinsdag	☐
Woensdag	☐
Donderdag	☐
Vrijdag	☐
Zaterdag	☐
Zondag	☐

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Wanneer het niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, dient het preparaat binnen 24 uur geconsumeerd te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWAKING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/288/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenste kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.
Strontiumranelaat.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens aspartaam (E951).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie.
14 sachets.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



	Week	
	1	2
Maandag	☐	☐
Dinsdag	☐	☐
Woensdag	☐	☐
Donderdag	☐	☐
Vrijdag	☐	☐
Zaterdag	☐	☐
Zondag	☐	☐

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Wanneer het niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, dient het preparaat binnen 24 uur geconsumeerd te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWAKING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/288/002

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenste kartonnen doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.
Strontiumranelaat.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens aspartaam (E951).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie.
28 sachets.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



	Week	Week	Week	Week
	1	2	3	4
Maandag	☐	☐	☐	☐
Dinsdag	☐	☐	☐	☐
Woensdag	☐	☐	☐	☐
Donderdag	☐	☐	☐	☐
Vrijdag	☐	☐	☐	☐
Zaterdag	☐	☐	☐	☐
Zondag	☐	☐	☐	☐

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Wanneer het niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, dient het preparaat binnen 24 uur geconsumeerd te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWAKING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/288/003

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenste kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.
Strontiumranelaat.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

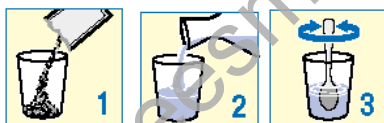
Bevat tevens aspartaam (E951).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie.
56 sachets
84 sachets
100 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Wanneer het niet onmiddellijk na reconstitutie wordt gebruikt, dient het preparaat binnen 24 uur geconsumeerd te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROTELOS 2 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.
Strontiumranelaat.
Voor oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING



3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 g

6. OVERIGE

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie Strontiumranelaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PROTELOS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u PROTELOS niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u PROTELOS?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u PROTELOS?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PROTELOS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PROTELOS is een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van ernstige osteoporose:

- bij postmenopauzale vrouwen,
- bij volwassen mannen,

met een hoog risico op fracturen, bij wie andere behandelingen niet mogelijk zijn. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagt strontiumranelaat het risico op fracturen van de wervelkolom en de heup.

Over osteoporose

Het lichaam breekt voortdurend bot af en maakt nieuw botweefsel aan. Als u osteoporose hebt, breekt uw lichaam meer bot af dan het aanmaakt zodat botverlies ontstaat waardoor uw botten steeds dunner en brozer worden. Dit komt vooral veel voor bij vrouwen na de menopauze.

Veel mensen met osteoporose hebben geen symptomen en u hebt het misschien zonder het te weten. Door osteoporose loopt u echter een grotere kans op fracturen (botbreuken), vooral van de wervelkolom, heupen en polsen.

Hoe PROTELOS werkt

PROTELOS, dat het werkzaam bestanddeel strontiumranelaat bevat, behoort bij een groep geneesmiddelen die worden gebruikt om botziektes te behandelen.

PROTELOS werkt door botafbraak terug te dringen en botvernieuwing te stimuleren waardoor het risico op fracturen afneemt. Het nieuw gevormde bot is van normale kwaliteit.

2. Wanneer mag u PROTELOS niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een bloedstolsel of hebt een bloedstolsel gehad (bijvoorbeeld in de bloedvaten in uw benen of longen).

- U bent permanent of gedurende enige tijd geïmmobiliseerd, bijv. wanneer u een rolstoel moet gebruiken of bedlegerig bent, of wanneer u een operatie moet ondergaan of herstelt van een operatie. Het risico op adertrombose (bloedstolsels in de benen of longen) kan bij een langdurige immobilisatie worden vergroot.
- U hebt vastgestelde ischemische hartziekte (ischemisch wil zeggen met een bloedtekort door een vernauwd of afgesloten bloedvat) of cerebrovasculaire ziekte; er is bijvoorbeeld een hartaanval, beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (tijdelijke vermindering van de bloedstroom naar de hersenen, ook bekend als een "miniberoerte" of TIA), angina pectoris of geblokkeerde bloedvaten naar het hart of de hersenen bij u vastgesteld.
- U hebt problemen met uw bloedsomloop (perifere arteriële ziekte) of hebt deze gehad of u hebt een chirurgische ingreep aan de slagaderen in uw benen gehad.
- U hebt hoge bloeddruk die niet onder controle wordt gehouden door behandeling.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u risico loopt op hartziekte, dus o.a. in geval van hoge bloeddruk, hoog cholesterol, diabetes, roken;
- als u risico loopt op bloedstolsels;
- als u een ernstige nieraandoening hebt.

Gedurende de gehele periode dat u PROTELOS inneemt, zal uw arts de conditie van uw hart en bloedvaten regelmatig onderzoeken, doorgaans elke 6 tot 12 maanden.

Indien zich bij u gedurende de behandeling een ernstige allergische reactie voordoet (zoals zwelling van gezicht, tong of keel, moeilijk ademen of slikken, ernstige huiduitslag), moet u de behandeling met PROTELOS onmiddellijk staken en uw arts raadplegen (zie rubriek 4).

Mogelijk levensbedreigende huiduitslag (syndroom van Stevens-Johnson, toxisch epidermale necrolyse en ernstige overgevoelighedsreacties (DRESS)) zijn gerapporteerd bij het gebruik van PROTELOS.

Het hoogste risico op optreden van ernstige huidreacties is binnen de eerste weken van de behandeling voor het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse en gewoonlijk ongeveer 3-6 weken voor DRESS.

Als zich bij u een huiduitslag of ernstige huidsymptomen ontwikkelt (zie rubriek 4), stop dan met het gebruik van PROTELOS, vraag onmiddellijk advies aan een arts en vertel de arts dat u dit geneesmiddel inneemt.

Als u het syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse of DRESS hebt ontwikkeld bij het gebruik van PROTELOS, mag u in geen geval opnieuw starten met PROTELOS.

Als u van Aziatische afkomst bent, loopt u mogelijk een groter risico op huidreacties.

Het risico op deze huidreacties bij patiënten van Aziatische, met name Han-Chinese afkomst kan worden voorspeld. Patiënten met het gen HLA-A*33:03 en/of het gen HLA-B*58:01 hebben meer kans om een ernstige huidreactie te krijgen dan patiënten die deze genen niet hebben.

Uw arts kan u adviseren of een bloedonderzoek nodig is voordat u PROTELOS gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

PROTELOS is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast PROTELOS nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet stoppen met het innemen van PROTELOS als u orale tetracyclines zoals doxycycline of quinolonen zoals ciprofloxacin (twee soorten antibiotica) moet innemen. U kunt PROTELOS weer gaan gebruiken als de antibioticakuur is afgelopen. Als u hierover niet zeker bent, kunt u dit vragen aan uw arts of uw apotheker.

Als u medicijnen inneemt waar calcium in zit, moet u minstens 2 uur wachten vóór u PROTELOS inneemt.

Als u antacida gebruikt (medicijnen tegen brandend maagzuur) moet u deze innemen minstens 2 uur na PROTELOS. Als dit niet mogelijk is, is het acceptabel om de twee geneesmiddelen tegelijkertijd in te nemen.

Als u bloed- of urineonderzoeken moet ondergaan om de concentratie calcium in uw bloed te controleren, dient u het laboratorium te vertellen dat u PROTELOS gebruikt omdat dit sommige testmethoden kan verstoren.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Voedsel, melk en melkproducten verminderen de absorptie van strontiumranelaat. Het verdient aanbeveling dat u PROTELOS tussen maaltijden inneemt, bij voorkeur vóór het slapen gaan, minstens twee uur na inname van voedsel, melk, melkproducten of calcium supplementen.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem PROTELOS niet in tijdens de zwangerschap of als u borstvoeding geeft. Indien u onverhoeds het middel inneemt tijdens zwangerschap of borstvoeding, dient u inname onmiddellijk te staken en uw arts te raadplegen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

PROTELOS heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

PROTELOS bevat aspartaam (E951)

Indien u fenylketonurie hebt (een zeldzame erfelijke aandoening van de stofwisseling), dient u uw arts te raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

3. Hoe gebruikt u PROTELOS?

Behandeling dient alleen te worden geïnitieerd door een arts met ervaring in de behandeling van osteoporose.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

PROTELOS is voor oraal gebruik.

De aanbevolen dosering is één 2 g sachet per dag.

Aanbevolen wordt PROTELOS in te nemen vóór het slapen gaan, bij voorkeur tenminste 2 uur na het avondeten. U kunt onmiddellijk na inname van PROTELOS gaan liggen, indien u wenst.

Neem het granulaat uit de sachets in als een suspensie in een glas water met een inhoud van minimaal 30 ml (ongeveer een derde van een standaard glas). Zie de aanwijzingen hieronder. PROTELOS kan interacties vertonen met melk en melkproducten, dus is het belangrijk dat u PROTELOS alleen met water mengt voor een juiste werking.



Strooi het granulaat uit het sachet in een glas;



Voeg water toe;



Roer tot het granulaat gelijkmatig in het water is verdeeld.

Drink direct op. U moet het niet langer dan 24 uur laten staan voordat u het opdrinkt. Als u om één of andere reden het geneesmiddel niet direct kunt opdrinken, moet u het opnieuw omroeren voordat u het drinkt.

Uw arts kan u adviseren calcium en vitamine D supplementen te nemen naast PROTELOS. Neem geen calciumsuppletie vóór het slapen gaan, tegelijk met PROTELOS.

Uw arts zal u vertellen hoe lang u met PROTELOS moet doorgaan. Een osteoporosebehandeling is meestal langdurig. Het is belangrijk dat u doorgaat met inname van PROTELOS zo lang als uw arts het middel voorschrijft.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer sachets PROTELOS hebt ingenomen dan door uw arts wordt aanbevolen, dient u uw arts of apotheker hiervan op de hoogte te brengen. Zij zullen u wellicht het advies geven om melk te drinken of antacida te nemen om de absorptie van het werkzame bestanddeel te verminderen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon de volgende dosis op de normale tijd.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is belangrijk dat u doorgaat met het innemen van PROTELOS zolang uw arts het geneesmiddel voorschrijft. PROTELOS kan uw ernstige osteoporose alleen behandelen wanneer u doorgaat met het innemen ervan.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u het volgende overkomt, stop dan met het gebruik van PROTELOS en neem onmiddellijk contact op met uw arts:

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden):

- Hartaanval: plotselinge zwaar drukkende pijn in uw borst die kan uitstralen naar uw linkerarm, kaak, maag, rug en/of schouders. Andere symptomen kunnen misselijkheid/braken, zweten, kortademigheid, hartkloppingen (palpitaties), (extreme) vermoeidheid en/of duizeligheid zijn. Hartaanval kan vaak optreden bij patiënten met een hoog risico op hartziekte. Uw arts zal u geen PROTELOS voorschrijven als u specifiek risico loopt.
- Bloedstolsels in aderen: pijn, roodheid, zwelling in uw been, plotselinge pijn op de borst of ademhalingsproblemen.

Zelden (kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 personen optreden):

- Verschijnselen van ernstige overgevoeligheidsreacties (DRESS): aanvankelijk als griepachtige symptomen en een uitslag op het gezicht, vervolgens een uitgebreide uitslag met hoge koorts (*soms*), in bloedonderzoeken opgemerkte verhoogde concentratie leverenzymen (*soms*) en een

verhoging in aantal van een type witte bloedcel (eosinofilie) (*zelden*) en vergrote lymfeklieren (*soms*).

Zeer zelden (kunnen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen optreden):

- Verschijnselen van mogelijk levensbedreigende huiduitslag (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse): aanvankelijk als roodachtige schijfachtige vlekken of ronde plekken vaak met blaren in het midden op de romp. Aanvullende verschijnselen kunnen zweren in de mond, keel, neus en genitalia en conjunctivitis (rode en gezwollen ogen) omvatten. Deze mogelijk levensbedreigende soorten huiduitslag gaan vaak gepaard met griepachtige symptomen. De uitslag kan uitbreiden tot wijdverspreide blaarvorming of losraken van de huid.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden):

Jeuk, netelroos, huiduitslag, angio-oedeem (zoals een gezwollen gezicht, tong of keel, problemen met ademen of slikken), bot-, ledematen-, spier- en/of gewrichtspijn, spierkramp.

Vaak:

Braken, buikpijn, terugvloeiing van de maaginhoud (reflux), spijsverteringsstoornis (indigestie), verstopping (constipatie), winderigheid, slaapproblemen, leverontsteking (hepatitis), zwelling in ledematen, overmatige reactie van de luchtpijp (bronchiale hyperreactiviteit; symptomen omvatten piepend ademen en kortademigheid en hoesten), verhoogde concentratie van een spierenzym (creatinefosfokinase), verhoogd cholesterolgehalte in het bloed.

Misselijkheid, diarree, hoofdpijn, eczeem, geheugenproblemen, flauwvallen, tintelingen, duizeligheid, draaiduizeligheid (vertigo). Deze effecten waren echter mild en kortdurend en resulteerden niet in het feit dat de patiënten met de behandeling moesten stoppen. Raadpleeg uw arts als sommige effecten lastig of aanhoudend zijn.

Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden):

Aanvallen, irritatie in de mond (zoals mondzweren en ontstoken tandvlees), haaruitval, verwardheid, zich onwel voelen, droge mond, huidirritatie.

Zelden:

Verlaging van de productie van bloedcellen in het beenmerg.

Wanneer u bent gestopt met de behandeling in verband met overgevoelighedsreacties, dient u PROTELOS niet meer in te nemen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u PROTELOS?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het sachet na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Eenmaal opgelost in water, is de suspensie 24 uur houdbaar. Echter, het wordt aangeraden de suspensie direct na het bereiden te drinken (zie rubriek 3).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is strontiumranelaat. Elke sachet bevat 2 g strontiumranelaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn aspartaam (E951), maltodextrine, mannitol (E421).

Hoe ziet PROTELOS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PROTELOS is beschikbaar in sachets die gele korrels voor orale oplossing bevatten. PROTELOS wordt geleverd in dozen van 7, 14, 28, 56, 84 of 100 sachets. Het kan zijn dat niet alle verpakkingsvormen op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

Fabrikant(en)

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

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

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 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over het eindverslag van het niet-interventionele opgelegde PASS-onderzoek voor het hierboven genoemde geneesmiddel, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met het door de vergunninghouder indienen van het PASS-eindverslag wordt voldaan aan de verplichting om een PASS uit te voeren ter evaluatie van het risico op ernstige hartstoornissen, zoals opgelegd tijdens de artikel 20-procedure EMA/112925/2014.

Met het oog op de beschikbare gegevens met betrekking tot het PASS-eindverslag is het PRAC daarom van oordeel dat wijzigingen van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen geboden zijn.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van het onderzoek voor het hierboven genoemde geneesmiddel is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van het hierboven genoemde geneesmiddel te wijzigen.