

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dosepose inneholder også 20 mg aspartam (E951).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.

Gult granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlig osteoporose:

- hos postmenopausale kvinner,
- hos voksne menn,

med høy risiko for fraktur, som ikke kan behandles med andre medisinske produkter godkjent for behandling av osteoporose på grunn av f.eks. kontraindikasjoner eller intoleranse. Hos postmenopausale kvinner reduserer strontiumranelat risikoen for virvel- og hoftefrakturer (se pkt. 5.1). Beslutningen om å forskrive strontiumranelat bør være basert på en vurdering av den enkelte pasients totale risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun initieres av lege med erfaring i behandling av osteoporose.

Dosering

Anbefalt dose er en 2 g dosepose en gang daglig ved oral administrasjon.

På grunn av sykdommens karakter er strontiumranelat tiltenkt langtidsbruk.

Absorpsjonen av strontiumranelat reduseres av mat, melk og melkeprodukter, og PROTELOS bør derfor tas mellom måltidene. Gitt den langsomme absorpsjonen bør PROTELOS tas ved leggetid, helst minst to timer etter måltid (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pasienter som behandles med strontiumranelat bør få tilskudd av vitamin D og kalsium dersom inntaket via dietten er utilstrekkelig.

Eldre

Effekt og sikkerhet av strontiumranelat er klarlagt i en stor aldersgruppe (inntil 100 år ved inklusjon) av voksne menn og postmenopausale kvinner med osteoporose. Dosejustering i forhold til alder er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Strontiumranelat anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (30-70 ml/min kreatininclearance) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pedriatisk populasjon

Sikkerhet og effekt av PROTELOS hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Granulatet i doseposene må tas som en suspensjon i et glass inneholdende minst 30 ml (ca. en tredjedel av et vanlig glass) vann.

Selv om studier har vist at strontiumranelat er stabilt i suspensjon i 24 timer etter tilberedning, bør suspensjonen drikkes umiddelbart etter tilberedning.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nåværende eller tidligere venøs tromboembolisme (VTE), inkludert dyp venetrombose og lungeembolisme.
- Midlertidig eller permanent immobilisering, f.eks. på grunn av postoperativ restitusjon eller langvarig sengeleie.
- Etablert, nåværende eller tidligere historie med iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.
- Ukontrollert hypertensjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiale iskemiske hendelser

I samlede randomiserte placebokontrollerte studier hos postmenopausale osteoporotiske pasienter har en betydelig økning i myokardinfarkt blitt observert i PROTELOS-behandlede pasienter sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Før oppstart av behandling bør pasienten vurderes med hensyn til kardiovaskulær risiko.

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med strontiumranelat etter nøye vurdering (se pkt. 4.3 og 4.8).

Under behandling med PROTELOS bør disse kardiovaskulære risikoene overvåkes regelmessig, vanligvis hver 6. til 12. måned.

Behandlingen bør stoppes dersom pasienten utvikler iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller hvis hypertensjon er ukontrollert (se pkt. 4.3).

Venøs tromboembolisme

I placebokontrollerte fase III-studier var strontiumranelatbehandling forbundet med en økning i årlig forekomst av venøs tromboembolisme (VTE), inkludert lungeembolisme (se pkt. 4.8). Årsaken til dette funnet er ukjent. PROTELOS er kontraindisert hos pasienter med venøs tromboembolisme i anamnesen (se pkt. 4.3) og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for VTE.

Ved behandling av pasienter over 80 år med risiko for VTE, må videre behandling med PROTELOS vurderes på nytt. PROTELOS skal seponeres så snart som mulig i tilfeller med en sykdom eller tilstand som fører til immobilisering (se pkt. 4.3), og relevante forholdregler bør tas. Behandlingen skal ikke startes igjen før den første tilstanden har bedret seg og pasienten har full mobilitet igjen. Når en VTE opptrer, skal PROTELOS seponeres.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I fravær av bensikkerhetsdata fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon behandlet med strontiumranelat, anbefales ikke PROTELOS til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min (se pkt. 5.2). I samsvar med god klinisk praksis anbefales regelmessig kontroll av nyrefunksjon hos pasienter med kronisk nyresvikt. Fortsett behandling med PROTELOS hos pasienter som utvikler alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør vurderes på individuell basis.

Hudreaksjoner

Livstruende hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) er rapportert ved bruk av PROTELOS.

Pasienter bør gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer og kontrolleres nøye for hudreaksjoner. Den høyeste risikoen for at SJS eller TEN kan opptre, er i løpet av de første behandlingsukene, og vanligvis rundt 3 – 6 uker for DRESS.

Hvis symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f.eks. progressivt hudutslett, ofte med blemmer eller mukøse lesjoner) eller DRESS (f.eks. utslett, feber, eosinofili og systemisk innblanding (f.eks. adenopati, hepatitt, interstitiell nefropati, interstitiell lungesykdom)) er til stede, må behandling med PROTELOS seponeres omgående.

De beste resultatene ved behandling av SJS, TEN og DRESS ble oppnådd ved tidlig diagnostisering og øyeblikkelig seponering av suspekte legemidler. Tidlig seponering assosieres med en bedre prognose. Utfallet av DRESS er i de fleste tilfeller positivt ved seponering av PROTELOS, og etter oppstart av behandling med kortikosteroider om nødvendig. Restitusjon kan ta lang tid og tilbakefall av syndromet er rapportert i noen tilfeller etter seponering av kortikosteroidbehandling.

Hvis pasienten har fått SJS, TEN eller DRESS ved bruk av PROTELOS, må denne pasienten aldri starte med PROTELOS igjen.

En høyere forekomst, men likevel sjelden, av overfølsomhetsreaksjoner inkludert hudutslett, SJS eller TEN hos pasienter av asiatisk opprinnelse, har blitt rapportert (se pkt. 4.8).

HLA-A*33:03- og HLA-B*58:01-alleler har blitt identifisert som potensielle genetiske risikofaktorer for strontiumranelatrelatert SJS/TEN hos han-kinesiske pasienter i en retrospektiv, farmakogenetisk, kasus-kontrollstudie. Hvis mulig kan screening for HLA-A*33:03- og HLA-B*58:01-alleler vurderes før oppstart av behandling med PROTELOS hos pasienter av han-kinesisk opprinnelse. Ved positive prøver for ett eller begge alleler, bør behandling med PROTELOS ikke startes. Fravær av disse allelene ved genotyping utelukker imidlertid ikke at SJS/TEN kan oppstå.

Interaksjon med laboratorieprøver

Strontium påvirker kolorimetriske metoder for bestemmelse av kalsiumkonsentrasjoner i blod og urin. I klinisk praksis bør det derfor brukes induktivt koblet plasmaatomemisjonsspektrometri eller atomabsorpsjonsspektrometri for å sikre en nøyaktig måling av kalsiumkonsentrasjoner i blod og urin.

Hjelpestoff

PROTELOS inneholder aspartam, en kilde til fenylalanin, som kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mat, melk og melkeprodukter samt legemidler inneholdende kalsium kan redusere strontiumranelats biotilgjengelighet med ca. 60-70%. Administrasjon av PROTELOS og slike produkter bør derfor foregå med minst to timers mellomrom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da divalente kationer kan danne komplekser med orale tetracyklin- (f.eks. doksycyklin) og kinolinantibiotika (f.eks. ciprofloksacin) på gastrointestinalt nivå og dermed redusere deres absorpsjon, anbefales ikke samtidig administrasjon av strontiumranelat og disse legemidlene. Som en forholdsregel bør PROTELOS-behandling stoppes under behandling med orale tetracyklin- og kinolinantibiotika.

En *in vivo* klinisk interaksjonsstudie viste at administrasjon av aluminium- og magnesiumhydroksider to timer før eller samtidig med strontiumranelat ga en liten reduksjon av absorpsjonen av

strontiumranelat (20-25% AUC-reduksjon), mens absorpsjonen var nesten upåvirket når antacida ble gitt to timer etter strontiumranelat. Antacida bør derfor helst tas minst to timer etter PROTELOS. Dersom slik dosering er upraktisk på grunn av anbefalt administrasjon av PROTELOS ved leggetid, er samtidig inntak likevel akseptabelt.

Det er ikke observert interaksjoner med orale tilskudd av vitamin D.

I kliniske studier er det ikke funnet holdepunkter for kliniske interaksjoner eller relevante økninger av strontiumnivåer i blodet med legemidler som ofte forventes å bli foreskrevet samtidig med PROTELOS hos målgruppen. Disse omfattet: ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (inkludert acetylsalisylsyre), anilider (som paracetamol), H₂-blokkere og protonpumpehemmere, diuretika, digoksin og hjerteglykosider, organiske nitrater og andre vasodilatorer for hjertesykdommer, kalsiumblokkere, betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, selektive beta₂-agonister, orale antikoagulantia, hemmere av blodplateaggregasjon, statiner, fibrater og benzodiazepinderivater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av strontiumranelat hos gravide kvinner.

Ved høye doser har dyrestudier vist reversible benefekter hos avkom av rotter og kaniner behandlet under graviditet (se pkt. 5.3). Dersom PROTELOS brukes utilsiktet under graviditet, må behandlingen stoppes.

Amming

Fysikalsk-kjemiske data tyder på at strontiumranelat utskilles i morsmelk. PROTELOS skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

I dyrestudier ble det ikke observert effekter på fertiliteten til hanner og hunner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Strontiumranelat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

PROTELOS er undersøkt i kliniske studier med nesten 8000 deltakere. Langtidssikkerhet er vurdert hos postmenopausale kvinner med osteoporose behandlet i inntil 60 måneder med strontiumranelat 2 g/døgn (n = 3352) eller placebo (n = 3317) i fase III-studier. Gjennomsnittlig alder var 75 år ved inklusjon og 23 % av de inkluderte pasientene var 80 til 100 år.

I en samlet analyse av randomiserte placebokontrollerte studier hos postmenopausale osteoporotiske pasienter, var de vanligste bivirkningene kvalme og diaré, som vanligvis ble rapportert i begynnelsen av behandlingen uten merkbar forskjell mellom gruppene etter hvert. Seponering av behandling skyldtes hovedsakelig kvalme.

Det var ingen forskjell i bivirkningenes karakter mellom behandlingsgruppene, uavhengig av om pasientene var under eller over 80 år ved inklusjon.

Bivirkninger stilt opp i tabell

Følgende bivirkninger er rapportert under kliniske studier og/eller etter markedsføring ved bruk av strontiumranelat.

Bivirkninger er nevnt nedenfor ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10.000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Lymfadenopati (i forbindelse med overfølsomhetsreaksjoner i hud)
	Sjeldne	Benmargsvikt#
		Eosinofili (i forbindelse med overfølsomhetsreaksjoner i hud)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkolesterolemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomnia
	Mindre vanlige	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
		Bevissthetsforstyrrelser
		Hukommelsestap
		Svimmelhet
		Parestesi
		Krampeanfall
	Mindre vanlige	
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Vanlige	Myokardinfarkt
Karsykdommer	Vanlige	Venøs tromboembolise (VTE)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Bronkial hyperreaktivitet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
		Diaré og løs avføring
		Oppkast
		Abdominale smerter
		Gastrointestinale smerter
		Gastroøsofageal refluks
		Dyspepsi
		Konstipasjon
		Flatulens
	Mindre vanlige	Oral slimhinneirritasjon (stomatitt og/eller munnsår)
		Munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt
	Mindre vanlige	Økte serumtransaminaser (i forbindelse med overfølsomhetsreaksjoner i hud)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner i hud (utslett, kløe, urticaria, angioødem) [§]
	Vanlige	Eksem
	Mindre vanlige	Dermatitt
		Alopesi
	Sjeldne	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)#
	Svært sjeldne	Alvorlige hudbivirkninger (SCARs): Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse* (se pkt. 4.4)#
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerter i muskler og skjelett (muskelspasmer, myalgi, bensmerter, artralgi og smerter i ekstremiteter) [§]
Generelle lidelser på administrasjonsstedet	Vanlige	Perifert ødem
	Mindre vanlige	Pyreksi (i forbindelse med overfølsomhetsreaksjoner i hud)
		Malaise

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Undersøkelser	Vanlige	Økning av kreatinfosfokinase (CPK) i blod ^a

^s Frekvens i kliniske utprøvningsgrupper var lik i legemiddel- og placebogruppen.

* I asiatiske land, rapportert som sjeldne

For bivirkninger ikke observert i kliniske utprøvningsgrupper, er den øvre grensen av konfidensintervallet på 95% ikke høyere enn 3/X der X representerer den totale prøvestørrelsen oppsummert over alle relevante kliniske utprøvningsgrupper og studier.

^a Muskel-skjelettfraksjon > 3 ganger øvre normalgrense. I de fleste tilfellene gikk disse verdiene spontant tilbake til det normale uten endring av behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venøs tromboembolisme

I fase-III studier var den årlige forekomst av venøs tromboembolisme (VTE) observert over 5 år ca. 0,7%, med en relativ risiko på 1,4 (95% CI = [1.0 ; 2.0]) hos pasienter behandlet med strontiumranelat sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4).

Myokardinfarkt

I samlede randomiserte placebokontrollerte studier hos postmenopausale osteoporotiske pasienter er en signifikant økning i myokardinfarkt observert hos pasienter behandlet med strontiumranelat sammenlignet med placebo (1,7% versus 1,1 %), med en relative risiko på 1,6 (95% CI = [1.07 ; 2.38]).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

God toleranse ble vist i en klinisk studie som undersøkte gjentatt administrasjon av 4 g strontiumranelat per døgn i 25 dager hos friske postmenopausale kvinner. Enkeltadministrasjon av doser opp til 11 g hos friske unge menn ga ingen spesielle symptomer.

Behandling

Etter episoder av overdoseringer i kliniske studier (inntil 4 g/døgn i maksimalt 147 dager) ble det ikke observert klinisk relevante hendelser.

Inntak av melk eller antacida kan bidra til å redusere absorpsjonen av virkestoff. Ved en betydelig overdosering kan oppkast vurderes for å fjerne uabsorbert virkestoff.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer - Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, ATC-kode: M05B X03.

Virkningsmekanisme

In vitro, strontiumranelat:

- øker bendannelse i benvevkultur samt replikasjon av osteoblastforstadier og kollagensyntese i bencellekultur.
- reduserer beneresorpsjon ved å redusere osteoklastdifferensiering og resorpsjonsaktivitet.

Dette gjenoppretter en balanse av benomsetning i favør av bendannelse.

Strontiumranelats aktivitet er undersøkt i forskjellige ikke-kliniske modeller. Spesielt hos intakte rotter øker strontiumranelat trabekulær benmasse, trabekelantall og -tykkelse, noe som gir en forbedret benstyrke.

I benvev hos behandlede dyr og mennesker absorberes strontium hovedsakelig til krystalloverflaten og erstatter bare i liten grad kalsium i apatittkrystall i nydannet ben. Strontiumranelat modifierer ikke benkrystallegenskaper. I benbiopsier fra hoftekammen tatt inntil 60 måneder etter behandling med strontiumranelat 2 g/døgn i fase III-studier, ble det ikke observert skadelige effekter på benkvalitet eller mineralisering.

De kombinerte effektene av strontiumdistribusjon i ben (se pkt. 5.2) og økt røntgenabsorpsjon av strontium sammenlignet med kalsium, gir forsterkning av benmineraltetthet (BMD)-målt ved dobbelfoton røntgenabsorpsjonsmetri (DXA). Tilgjengelige data indikerer at disse faktorene står for ca. 50% av de målte endringene i BMD i løpet av 3 års behandling med PROTELOS 2 g/døgn. Dette bør tas hensyn til ved tolkning av BMD-endringer under behandling med PROTELOS. I fase III-studier, som bekreftet anti-fraktureffekten av PROTELOS-behandling, økte målt gjennomsnittlig BMD fra start med PROTELOS med ca. 4% per år i korsryggen og 2% per år i lårbenshalsen, og nådde henholdsvis 13-15% og 5-6% etter 3 år, avhengig av studien.

I fase III-studier økte biokjemiske markører for bendannelse (benspesifikk alkalisk fosfatase og C-terminalt propeptid av type I prokollagen), og markører for benresorpsjon (serum C-telopeptid og urin N-telopeptid kryssbindinger) avtok fra tredje måned av behandling til 3 år, sammenlignet med placebo.

Sekundært til de farmakologiske effektene av strontiumranelat ble det observert små fall i serumkonsentrasjoner av kalsium og paratyreoideahormon (PTH), økninger i blodkonsentrasjoner av fosfor og i total alkalisk fosfataseaktivitet, uten observerte kliniske konsekvenser.

Klinisk effekt

Osteoporose er definert som BMD i ryggrad eller hofte 2,5 SD eller mer under den gjennomsnittlige verdien hos en normal ung populasjon. Flere risikofaktorer er forbundet med postmenopausal osteoporose, inkludert lav benmasse, lav benmineraltetthet, tidlig menopause, tidligere røyking og osteoporose i familien. Den kliniske konsekvensen av osteoporose er frakturer. Risikoen for frakturer øker med antall risikofaktorer.

Behandling av postmenopausal osteoporose:

Programmet for anti-frakturstudier med PROTELOS besto av to placebokontrollerte fase III-studier: SOTI-studien og TROPPOS-studien. SOTI inkluderte 1649 postmenopausale kvinner med bekreftet osteoporose (lav lumbal BMD og prevalente virvelfrakturer) og en gjennomsnittlig alder på 70 år. TROPPOS inkluderte 5011 postmenopausale kvinner med osteoporose (lav BMD i lårbenshalsen og prevalente frakturer hos mer enn halvparten av dem) og en gjennomsnittlig alder på 77 år. Til sammen inkluderte SOTI og TROPPOS 1556 pasienter over 80 år (23,1% av studiepopulasjoner). I tillegg til behandlingen (2 g/døgn strontiumranelat eller placebo) fikk pasientene tilpassede kalsium- og vitamin D-tilskudd i begge studiene.

PROTELOS reduserte den relative risikoen for nye virvelfrakturer med 41% over 3 år i SOTI-studien (Tabell 1). Effekten var signifikant fra første år. Tilsvarende nytte ble vist hos kvinner med multiple frakturer ved start. Med hensyn til kliniske virvelfrakturer (definert som frakturer forbundet med rygg smerter og/eller en reduksjon av kroppshøyde på minst 1 cm), ble den relative risikoen redusert med 38%. PROTELOS reduserte også antall pasienter med reduksjon av kroppshøyde på minst 1 cm sammenlignet med placebo. Livskvalitetsvurderinger på QUALIOST spesifikke skala og oppfatning av allmenntilstand på SF-36 generelle skala indikerte nytte av PROTELOS, sammenlignet med placebo.

Effekt av PROTELOS på reduksjon av risikoen for nye virvelfrakturer ble bekreftet i TROPPOS-studien, inkludert for osteoporotiske pasienter uten skjørhetsfrakturer ved start.

Tabell 1: Forekomst av pasienter med virvelfraktur og relativ risikoreduksjon

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduksjon vs. placebo (95%KI), p-verdi
SOTI	N = 723	N = 719	
Ny virvelfraktur i løpet av 3 år	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Ny virvelfraktur i løpet av 1. år	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Ny klinisk virvelfraktur i løpet av 3 år	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Ny virvelfraktur i løpet av 3 år	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Hos pasienter over 80 år ved inklusjon viste en samlet analyse av SOTI- og TROPOS-studien at PROTELOS reduserte den relative risikoen for å få nye virvelfrakturer med 32% over 3 år (forekomst på 19,1% med strontiumranelat vs. 26,5% med placebo).

I en samlet *a-posteriori*-analyse av pasienter fra SOTI- og TROPOS-studien med BMD i korsrygg og/eller lårbenshals i osteopeniområdet og uten prevalente frakturer, men med minst en ytterligere risikofaktor for fraktur (N = 176) ved start, reduserte PROTELOS risikoen for en første virvelfraktur med 72% over 3 år (forekomst av virvelfraktur på 3,6% med strontiumranelat vs. 12,0% med placebo).

En *a-posteriori*-analyse ble utført i en subgruppe av pasienter fra TROPOS-studien av spesiell klinisk interesse og med høy risiko for fraktur [definert ved en BMD T-score for lårbenshalsen ≤ -3 SD (produsentens variasjon tilsvarer -2,4 SD ved bruk av NHANES III) og alder ≥ 74 år (n = 1977, dvs. 40% av TROPOS studiepopulasjon)]. I denne gruppen reduserte PROTELOS risikoen for hoftefrakturer med 36% over 3 års behandling, sammenlignet med placebogruppen (Tabell 2).

Tabell 2: Forekomst av pasienter med hoftefraktur og relativ risikoreduksjon hos pasienter med BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) og alder ≥ 74 år

Studie	Placebo	PROTELOS	Relativ risikoreduksjon vs. placebo (95%KI), p-verdi
TROPOS	N = 995	N = 982	
Hoftefraktur i løpet av 3 år	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

Behandling av osteoporose hos menn:

Effekten av PROTELOS ble vist hos menn med osteoporose i en 2-årig, dobbeltblind, placebokontrollert studie med en hovedanalyse etter ett år hos 243 pasienter ("Intention-to-treat"-populasjonen, 161 pasienter fikk strontiumranelat) med høy risiko for fraktur (gjennomsnittsalder 72,7 år; gjennomsnittlig lumbal BMD T-score var -2,6; 28% av prevalent virvelfraktur).

Alle pasienter fikk daglig tilskudd av kalsium (1000 mg) og vitamin D (800 IE).

Statistisk signifikante økninger i BMD var observert så tidlig som 6 måneder etter start av PROTELOS-behandling kontra placebo.

Over 12 måneder ble en statistisk signifikant økning av gjennomsnittlig BMD i korsrygg observert, viktigste effektkriterier (E (SE) = 5,32% (0,75), 95% CI = [3,86 : 6,79]; p<0,001), lik de observert i de pivotale anti-fraktur fase III-studiene foretatt hos postmenopausale kvinner.

Statistisk signifikante økninger av BMD i lårbenshalsen og total hofte-BMD (p<0,001) ble observert etter 12 måneder.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PROTELOS i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved osteoporose (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Strontiumranelat består av 2 atomer stabilt strontium og 1 molekyl ranelinsyre (ranelic acid), hvor den organiske delen tillater det beste kompromisset med hensyn til molekylvekt, farmakokinetikk og akseptabilitet av legemidlet. Farmakokinetikken til strontium og ranelinsyre er undersøkt hos friske unge menn og friske postmenopausale kvinner, samt ved langtidsbruk hos menn med osteoporose og postmenopausale osteoporotiske kvinner, inkludert eldre kvinner.

På grunn sin høye polaritet har ranelinsyre lav absorpsjon, distribusjon og binding til plasmaproteiner. Ranelinsyre akkumuleres ikke, og det er ingen holdepunkter for metabolisme hos dyr og mennesker. Absorbert ranelinsyre elimineres raskt uendret via nyrene.

Absorpsjon

Strontiums absolutte biotilgjengelighet er ca. 25% (19-27%) etter en oral dose på 2 g strontiumranelat. Maksimal plasmakonsentrasjon nås 3-5 timer etter en enkeltdose på 2 g. "Steady state" nås etter 2 ukers behandling. Inntak av strontiumranelat sammen med kalsium eller mat reduserer strontiums biotilgjengelighet med ca. 60-70%, sammenlignet med administrasjon 3 timer etter et måltid. På grunn av den relativt langsomme absorpsjonen av strontium bør inntak av mat og kalsium unngås både før og etter administrasjon av PROTELOS. Oralt tilskudd av vitamin D har ingen effekt på strontiumeksponering.

Distribusjon

Strontium har et distribusjonsvolum på ca. 1 l/kg. Binding av strontium til humane plasmaproteiner er lav (25%), og strontium har høy affinitet til benvev. Måling av strontiumkonsentrasjon i benbiopsier fra hoftekammen hos pasienter behandlet i inntil 60 måneder med strontiumranelat 2 g/døgn, indikerte at benkonsentrasjoner av strontium kan nå et platå etter ca. 3 års behandling. Det finnes ingen pasientdata som kan vise strontiums eliminasjonskinetikk fra ben etter avsluttet behandling.

Biotransformasjon

Som et divalent kation metaboliseres strontium ikke. Strontiumranelat hemmer ikke cytokrom P450-enzymmer.

Eliminasjon

Eliminasjon av strontium er tids- og doseuavhengig. Strontiums effektive halveringstid er ca. 60 timer. Strontiumutskillelse forgår via nyrene og gastrointestinaltraktus. Plasmaclearance er ca. 12 ml/min (CV 22%), og nyreclearance er ca. 7 ml/min (CV 28%).

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsdata viste ingen sammenheng mellom alder og tilsynelatende clearance av strontium hos målgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (30-70 ml/min kreatininclearance), reduseres strontiumclearance når kreatininclearance reduseres (ca. 30% reduksjon ved en kreatininclearance på 30-70 ml/min), noe som induserer en økning av strontiumnivåer i plasma. I fase III-studier hadde 85% av pasientene en kreatininclearance mellom 30 og 70 ml/min og 6% hadde under 30 ml/min ved inklusjon, og gjennomsnittlig kreatininclearance var ca. 50 ml/min. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det finnes ingen farmakokinetikkdata fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetikkdata fra pasienter med nedsatt leverfunksjon. På bakgrunn av strontiums farmakokinetiske egenskaper forventes ingen effekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet.

Kronisk oral administrasjon av strontiumranelat i høye doser hos gnagere induerte ben- og tannskader, hovedsakelig bestående av spontane frakturer og forsinket mineralisering som var reversible etter avsluttet behandling. Disse effektene ble rapportert ved strontiumnivåer i ben 2-3 ganger høyere enn strontiumnivåer hos mennesker ved inntil 3 års behandling. Dataene om skjeletal strontiumranelatakkumulering over lengre tids eksponering er begrenset.

Utviklingstoksicitetsstudier hos rotter og kaniner viste ben- og tannskader (f.eks. bøyde lange ben og bølgete ribben) hos avkom. Hos rotter var disse effektene reversible 8 uker etter seponering av behandling.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Evaluerings av miljørisiko av strontiumranelat er foretatt i henhold til europeiske retningslinjer for ERA.

Strontiumranelat representerer ingen fare for miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Aspartam (E951)

Maltodekstrin

Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

- 3 år.
- Etter rekonstituerings i vann er suspensjonen stabil i 24 timer. Det anbefales imidlertid å drikke suspensjonen umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 4.2).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituerings av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Papir/polyetylen/aluminium/polyetylen doseposer.

Pakningsstørrelser

Bokser inneholdende 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21/09/2004
Dato for siste fornyelse: 22/05/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt en ny godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Tilleggstiltak for å redusere risiko

I hvert medlemsland hvor PROTELOS markedsføres, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) og den nasjonale kompetente myndigheten komme til enighet om det endelige opplæringsmaterialet.

Etter diskusjon og avtale med den nasjonale kompetente myndigheten i hvert medlemsland der PROTELOS markedsføres, skal MAH sørge for at alle leger som forventes å foreskrive PROTELOS, mottar følgende opplæringsmateriell:

- Preparatomtale (SPC)
- Pakningsvedlegg
- Veiledning og sjekkliste for forskriver
- Pasientkort

Veiledningen og sjekklisten for forskriver skal inneholde følgende nøkkelbudskap:

- PROTELOS er kun anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig osteoporose og med høy risiko for frakturer, som ikke kan behandles med andre godkjente legemidler for behandling av osteoporose på grunn av f.eks. kontraindikasjoner eller intoleranse.
- Oppstart av behandling med PROTELOS bør være basert på en helhetsvurdering av den individuelle pasientens risiko.
- Alle pasienter bør informeres grundig om at kardiovaskulær risiko bør overvåkes regelmessig, vanligvis hver 6.-12. måned.
- Pasientkortet bør gis til hver eneste pasient.
- PROTELOS er kontraindisert og skal ikke brukes hos pasienter med:
 - Etablert, nåværende eller tidligere historie med iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.
 - Ukontrollert hypertensjon.
 - Nåværende eller tidligere venøs tromboembolisme (VTE), inkludert dyp venetrombose og lungeembolisme.
 - Midlertidig eller permanent immobilisering, f.eks. på grunn av postoperativ restitusjon eller langvarig sengeleie.
 - Overfølsomhet overfor virkestoffet (strontiumranelat) eller overfor noen av hjelpestoffene.
- PROTELOS bør kun brukes med forsiktighet hos:
 - Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser, f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller røyking.
 - Pasienter med risiko for VTE. Ved behandling av pasienter over 80 år med risiko for VTE, må videre behandling med PROTELOS vurderes på nytt.
- Behandlingen bør enten avbrytes eller seponeres i følgende situasjoner:
 - Dersom pasienten utvikler iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom, cerebrovaskulær sykdom eller hypertensjon som er ukontrollert, bør behandlingen seponeres.
 - Ved sykdom eller en tilstand som fører til immobilisering skal behandlingen avbrytes så snart som mulig.
 - Hvis symptomer eller tegn på Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (f.eks. utslett, feber, eosinofili og systemisk involvering, f.eks. adenopati, hepatitt, interstitiell nefropati, interstitiell lungesykdom) er til stede, må behandlingen med PROTELOS avbrytes omgående. Hvis pasienten har fått SJS, TEN eller DRESS ved bruk av PROTELOS, må behandling med PROTELOS ikke startes opp igjen.
- Veiledningen til forskriver inneholder en sjekkliste for å minne om kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler før resepten skrives ut, og for å bidra til en regelmessig overvåking av kardiovaskulær risiko.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Viktigheten av å vise pasientkortet til alt helsepersonell som er involvert i pasientens behandling.
- Kontraindikasjonene mot behandling med PROTELOS.
- Viktige tegn og symptomer på myokardinfarkt, VTE og alvorlige hudreaksjoner.
- Råd om når man bør oppsøke øyeblikkelig legehjelp.
- Viktigheten av regelmessig overvåking av kardiovaskulær risiko.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.
strontiumranelat.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

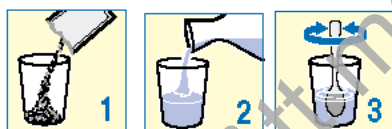
Inneholder også aspartam (E951).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon.
7 doseposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Uke	
Mandag	☐
Tirsdag	☐
Onsdag	☐
Tordag	☐
Fredag	☐
Lørdag	☐
Søndag	☐

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, skal det anvendes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/288/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PROTELOS 2 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.
strontiumranelat.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

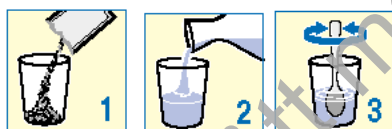
Inneholder også aspartam (E951).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon.
14 doseposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Uke		
	1	2
Mandag	☐	☐
Tirsdag	☐	☐
Onsdag	☐	☐
Tordag	☐	☐
Fredag	☐	☐
Lørdag	☐	☐
Søndag	☐	☐

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, skal det anvendes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/288/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PROTELOS 2 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.
strontiumranelat.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

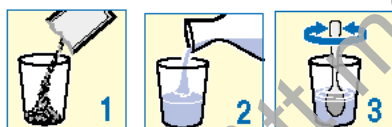
Inneholder også aspartam (E951).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon.
28 doseposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



	Uke	Uke	Uke	Uke
	1	2	3	4
Mandag	☐	☐	☐	☐
Tirsdag	☐	☐	☐	☐
Onsdag	☐	☐	☐	☐
Tordag	☐	☐	☐	☐
Fredag	☐	☐	☐	☐
Lørdag	☐	☐	☐	☐
Søndag	☐	☐	☐	☐

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, skal det anvendes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/288/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PROTELOS 2 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.
strontiumranelat.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også aspartam (E951).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon.
56 doseposer
84 doseposer
100 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart etter rekonstitusjon, skal det anvendes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/288/004 56 doseposer
EU/1/04/288/005 84 doseposer (3 pakker à 28 stk.)
EU/1/04/288/006 100 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PROTELOS 2 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Dosepose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PROTELOS 2 g granulat til mikstur, suspensjon.
Strontiumranelat.
Til oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE



3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 g

6. ANNET

Les pakningsvedlegget før bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

PROTELOS 2 g - granulat til mikstur, suspensjon strontiumranelat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PROTELOS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PROTELOS
3. Hvordan du bruker PROTELOS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PROTELOS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PROTELOS er og hva det brukes mot

PROTELOS er et legemiddel som brukes til å behandle alvorlig benskjørhet (osteoporose):

- hos kvinner etter overgangsalderen
- hos voksne menn

med høy risiko for fraktur, som andre alternative behandlinger ikke er mulige for. Hos kvinner etter overgangsalderen reduserer strontiumranelat risikoen for brudd i rygg og hofter.

Om benskjørhet

Kroppen bryter konstant ned gammelt ben og danner nytt benvev. Hvis du har benskjørhet bryter kroppen ned mer ben enn den danner, slik at gradvis bentap finner sted og beina dine blir tynnere og skjøre. Dette er spesielt vanlig hos kvinner etter overgangsalderen.

Mange personer med benskjørhet har ingen symptomer, og det er ikke sikkert du vet at du har det. Benskjørhet gjør deg imidlertid mer utsatt for benbrudd, spesielt i ryggen, hoftene og håndleddene.

Hvordan PROTELOS virker

PROTELOS, som inneholder stoffet strontiumranelat, tilhører en gruppe legemidler som brukes til å behandle bensykdommer.

PROTELOS virker ved å redusere bennedbrytning og stimulere gjenoppbygging av ben og reduserer derfor risikoen for brudd. Det nydannede benet er av normal kvalitet.

2. Hva du må vite før du bruker PROTELOS

Bruk ikke PROTELOS

- dersom du er allergisk overfor strontiumranelat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har eller har hatt blodpropp (f.eks. i blodårene i beina eller lungene)
- dersom du er immobilisert permanent eller en stund, som f. eks. bruk av rullestol, eller er sengeliggende, eller dersom du skal gjennomgå en operasjon eller rekonvaleserer etter en operasjon. Risikoen for venetrombose (blodpropp i benet eller lungene) kan øke ved langvarig immobilisering.

- dersom du har etablert iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom, f.eks. hvis du har fått diagnosen myokardinfarkt, hjerneslag eller TIA (midlertidig reduksjon av blodtilførsel til hjernen, også kjent som «drypp»), angina eller blokkering av blodårene til hjertet eller hjernen.
- dersom du har eller har hatt problemer med blodsirkulasjonen (perifer arteriell sykdom) eller hvis du har hatt kirurgi på arteriene i bena.
- dersom du har høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker PROTELOS:

- dersom du er i faresonen for hjertesykdom; dette inkluderer høyt blodtrykk, høyt kolesterol, diabetes, røyking.
- dersom du er i faresonen for blodpropp.
- dersom du har alvorlig nyresykdom.

Legen din vil vurdere tilstanden til hjertet ditt og blodkarene regelmessig, vanligvis hver 6. til 12. måned så lenge du tar PROTELOS.

Dersom du får en allergisk reaksjon (som hevelse i ansikt, tunge eller svelg, puste- eller svelge vansker, hudutslett) under behandling, må du slutte å ta PROTELOS omgående og oppsøke lege (se pkt. 4).

Potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (DRESS) er rapportert ved bruk av PROTELOS.

Den høyeste risikoen for alvorlige hudreaksjoner opptrer gjerne i de første ukene med behandling for Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, og vanligvis rundt 3 – 6 uker for DRESS. Hvis du får utslett eller alvorlige hudsymptomer (se pkt. 4), må du slutte å ta PROTELOS, rådføre deg med legen omgående og fortelle at du tar dette legemidlet.

Hvis du har fått Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse eller DRESS ved å bruke PROTELOS, må du aldri begynne med PROTELOS igjen.

Hvis du er av asiatisk opprinnelse, kan du ha større risiko for å få hudreaksjoner.

Risikoen for disse hudreaksjonene hos pasienter av asiatisk opprinnelse, spesielt han-kinesere, kan forutsis. Pasienter som har HLA-A*33:03- og/eller HLA-B*58:01-genet er mer utsatt for å få en alvorlig hudreaksjon enn de som ikke har disse genene.

Legen din skal kunne informere deg om det er behov for en blodprøve før du tar PROTELOS.

Barn og ungdom

PROTELOS er ikke tiltenkt bruk hos barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og PROTELOS

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal slutte å ta PROTELOS hvis du må ta orale tetracykliner som doksycyclin eller kinoloner som ciprofloksacin (to typer antibiotika). Du kan ta PROTELOS igjen når du er ferdig med slike antibiotika. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker på dette.

Hvis du tar legemidler som inneholder kalsium bør det gå minst 2 timer før du tar PROTELOS.

Dersom du tar syrenøytraliserende midler (som lindrer halsbrann) bør du ta dem minst 2 timer etter PROTELOS. Hvis dette ikke er mulig kan du ta de to legemidlene samtidig.

Hvis du skal ta blod- eller urinprøver for å sjekke kalsiumnivået, skal du gjøre laboratoriet oppmerksom på at du tar PROTELOS, siden det kan virke inn på noen testmetoder.

Inntak av PROTELOS sammen med mat og drikke

Mat, melk og melkeprodukter reduserer opptaket av strontiumranelat. Det anbefales at du tar PROTELOS mellom måltidene, helst ved leggetid og minst to timer etter mat, melk eller melkeprodukter eller kalsiumtilskudd.

Graviditet og amming

Bruk ikke PROTELOS under graviditet eller hvis du ammer. Dersom du utilsiktet tar det under graviditet eller amming, slutt å ta det med en gang og rådfør deg med lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at PROTELOS påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner

PROTELOS inneholder aspartam (E951):

Rådfør deg med lege før du begynner med dette legemidlet dersom du har fenyلكetonuri (en sjelden, arvelig stoffskiftesykdom).

3. Hvordan du bruker PROTELOS

Behandlingen skal kun startes av en lege med erfaring i behandling av benskjørhet.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

PROTELOS er til oral bruk.

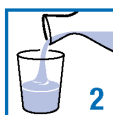
Den anbefalte dosen er en 2 g dosepose om dagen.

Det anbefales at du tar PROTELOS ved leggetid, helst minst 2 timer etter middag. Du kan legge deg umiddelbart etter inntak av PROTELOS dersom du ønsker det.

Ta granulatet i doseposene som en suspensjon i et glass som inneholder minst 30 ml (omtrent en tredjedel av et vanlig glass) vann. (Se instruks under). PROTELOS kan reagere med melk og melkeprodukter, så det er viktig at du bare blander PROTELOS med vann for å være sikker på at det virker riktig.



Tøm granulatet fra doseposen i et glass.



Tilsett vann.



Rør til granulatet er jevnt fordelt i vannet.

Drick med en gang. Du skal ikke la det stå mer enn 24 timer før du drikker det. Dersom du av en eller annen grunn ikke kan drikke medisinen med en gang, rør på nytt før du drikker.

Legen kan råde deg til å ta kalsium- og vitamin D-tilskudd i tillegg til PROTELOS. Ikke ta kalsiumtilskudd ved leggetid, samtidig med PROTELOS.

Legen vil fortelle hvor lenge du skal fortsette å ta PROTELOS. Behandling av benskjørhet er vanligvis nødvendig over lengre tid. Det er viktig at du fortsetter å ta PROTELOS så lenge legen foreskriver legemidlet.

Dersom du tar for mye av PROTELOS

Dersom du tar flere doseposer med PROTELOS enn det legen har anbefalt, rådfør deg med lege eller apotek. De kan råde deg til å drikke melk eller ta syrenøytraliserende middel for å redusere opptaket av virkestoff.

Dersom du har glemt å ta PROTELOS

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dosepose. Fortsett bare med neste dose til vanlig tid.

Dersom du slutter å ta PROTELOS

Det er viktig at du fortsetter å ta PROTELOS så lenge som legen din foreskriver medisinen. PROTELOS kan bare behandle din alvorlige osteoporose hvis du fortsetter å ta den. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruk av denne medisinen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det følgende skjer, må du slutte å ta PROTELOS og snakke med legen din øyeblikkelig:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Hjerteranfall: plutselige knugende smerter i brystet som kan gå videre til den venstre armen, kjeven, magen, ryggen og/eller skuldrene. Andre symptomer kan være kvalme/oppkast, svette, kortpustethet, palpasjoner, (ekstrem) tretthet og/eller svimmelhet. Hjerteranfall kan ofte oppstå hos pasienter med høy risiko for hjertesykdom. Legen din vil ikke foreskrive PROTELOS til deg hvis du er spesielt utsatt.
- Blodpropp: smerter, rødfarge, opphovning i benet, plutselige brystsmerter eller pustevansker.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- Tegn på alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (DRESS), begynner som influensaliknende symptomer og utslett i ansiktet, deretter mer utbredt utslett med høy feber (*mindre vanlige*), høyere leverenzymnivåer som vises i blodprøver (*mindre vanlige*) en økning i hvite blodceller (eosinofili) (*sjeldne*) og forstørrede lymfekjertler (*mindre vanlige*).

Svært sjeldne (kan ramme inntil 1 av 10,000 personer):

- Tegn på potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse): begynner som rødaktige kokordeliknende utslett eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, på kroppen. Andre tegn kan inkludere sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og konjunktivitt (røde og hovne øyne). Disse potensielt livstruende hudutslettene ledsages ofte av influensaliknende symptomer. Utslettet kan utvikle seg til utbredt blemmedannelse eller flassing av huden.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

Kløe, elveblest, hudutslett, angioødem (som opphovning i ansikt, tunge eller svelg, pustevansker eller svelgevansker), smerter i ben, lemmer, muskler og/eller ledd, muskelkramper.

Vanlige:

Oppkast, smerter i buken, reflux, fordøyelsesplager, forstoppelse, luft i magen, sovevansker, leverbetennelse (hepatitt), hevelse i lemmer, hyperreaktivitet i bronkiene (symptomer inkluderer pipelyder og kortpustethet og hoste), økt muskelenzymnivå (creatin kinase), økt kolesterolnivå. Kvalme, diaré, hodepine, eksem, hukommelsesproblemer, besvimelsesanfall, prikking, svimmelhet, vertigo. Disse bivirkningene var imidlertid lette og kortvarige, og medførte vanligvis ikke at pasientene sluttet med behandlingen. Rådfør deg med lege dersom bivirkningene blir plagsomme eller vedvarende.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

Anfall, irritasjon i munnen (som munnsår og betennelse i tannkjøtt), hårtap, forvirring, føle seg utilpass, munntørrehet, hudirritasjon.

Sjeldne:

Redusert produksjon av blodceller i benmargen.

Hvis du har avsluttet behandlingen på grunn av overfølsomhetsreaksjoner, skal du ikke ta PROTELOS igjen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PROTELOS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering i vann er suspensjonen stabil i 24 timer. Det anbefales imidlertid å drikke suspensjonen umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 3).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PROTELOS

- Virkestoff er strontiumranelat. Hver dosepose inneholder 2 g strontiumranelat.
- Andre innholdsstoffer er aspartam (E951), maltodekstrin, mannitol (E421).

Hvordan PROTELOS ser ut og innholdet i pakningen

PROTELOS er tilgjengelig i doseposer inneholdende et gult granulat til mikstur, suspensjon.

PROTELOS leveres i esker med 7, 14, 28, 56, 84 eller 100 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker(e)

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG IV
VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den endelige studierapporten fra den pålagte ikke-intervensjonsstudien av sikkerhet etter markedsføring (PASS) for det overnevnte legemidlet har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Den endelige PASS-rapporten innsendt av innehaver av markedsføringstillatelsen oppfylles forpliktelsen til å fullføre en PASS for å evaluere risiko for alvorlige hjertesykdommer, som følger Artikkel 20 prosedyre EMA/112925/2014.

I lys av tilgjengelige data vedrørende den endelige PASS-rapporten, anser derfor PRAC at det er behov for endringer i vilkårene for markedsføringstillatelsen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene fra studien med det/de overnevnte legemidlet/legemidlene mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for dette legemidlet er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP mener at vilkårene for markedsføringstillatelsen for det overnevnte legemidlet bør endres.