

**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: bevat tevens 20 mg aspartaam (E951)

Voor een 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 postmenopauzale osteoporose ter vermindering van het risico van wervel- en heupfracturen. (Zie rubriek 5.1)

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De aanbevolen dagelijkse 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).

Het granulaat in de sachets moet worden ingenomen als suspensie in een glas water. Ofschoon onderzoeken tijdens gebruik hebben aangetoond dat strontiumranelaat 24 uur na bereiding stabiel is in suspensie, moet de suspensie onmiddellijk na bereiding worden opgedronken.

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

#### *Gebruik bij ouderen*

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

#### *Gebruik bij nieraandoening*

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

#### *Gebruik bij leveraandoening*

Daar strontiumranelaat niet wordt gemetaboliseerd, is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met een leveraandoening.

#### *Gebruik bij kinderen en adolescenten*

PROTELOS wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

In fase III placebo-gecontroleerde onderzoeken, werd de behandeling met strontiumranelaat in verband gebracht met een toename in de jaarlijkse incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE), inclusief pulmonaire embolie (zie rubriek 4.8). De oorzaak van deze bevinding is onbekend. PROTELOS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op VTE, inclusief patiënten met een geschiedenis van VTE. Bij de behandeling van patiënten die risico lopen, of die het risico lopen VTE te krijgen, dient vooral aandacht besteed te worden aan mogelijke tekenen en symptomen van VTE en dienen voldoende preventieve maatregelen te worden genomen.

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.

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

De behandeling met PROTELOS moet gestaakt worden in geval van ernstige allergische reacties.

Gevallen van ernstige overgevoelighedsyndromen met in het bijzonder uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), soms dodelijk, zijn gemeld bij het gebruik van PROTELOS (zie rubriek 4.8). Het DRESS syndroom wordt gekenmerkt door uitslag, koorts, eosinofilie en systemische betrokkenheid (bijv. adenopathie, hepatitis, interstitiële nefropathie, interstitiële longaandoeningen). De symptomen ontstaan meestal ongeveer 3-6 weken na de start van de behandeling en het resultaat is in de meeste gevallen gunstig na het staken van de behandeling met PROTELOS en na initiëring van een corticosteroïde behandeling. Herstel kan langzaam verlopen en het terugkeren van het syndroom is in sommige gevallen gemeld na beëindiging van de corticosteroïd therapie. Patiënten moeten geïnformeerd worden om onmiddellijk en permanent te stoppen met het gebruik van PROTELOS als uitslag optreedt en zij moeten medisch advies vragen. Patiënten die met de behandeling gestopt zijn als gevolg van overgevoelighedsreacties mogen niet meer met PROTELOS behandeld worden..

### **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 rubriek 5.2).

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.

Daar divalente kationen een complex vormen met orale tetracycline en quinolone antibiotica 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.

Er is geen interactie waargenomen bij orale suppletie van vitamine D

Er zijn geen klinische ongewenste 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 ontstekingswerende middelen (waaronder acetylsalicylzuur), aniliden (zoals paracetamol), H<sub>2</sub> remmers en protonpompremmers, diuretica, digoxine en cardioglycosiden, 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 Zwangerschap en borstvoeding**

PROTELOS is uitsluitend bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen.

Er zijn voor PROTELOS geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. 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.

Strontium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Strontiumranelaat mag niet worden verstrekt aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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.

Het overall incidentiepercentage van bijwerkingen van strontiumranelaat verschilde niet van de placebo en de bijwerkingen waren meestal mild en kortstondig. De meest voorkomende bijwerkingen waren 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 (respectievelijk 1,3% en 2,2% in de placebo en strontiumranelaatgroepen).

Bijwerkingen, gedefinieerd als ongewenste voorvallen die ten minste mogelijksterwijs kunnen worden toegeschreven aan strontiumranelaat behandeling in fase III studies staan hieronder genoemd met gebruik van de volgende conventie (frequentie *versus* placebo): zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1,000, <1/100); zelden (>1/10,000, <1/1,000); zeer zelden (<1/10,000).

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn (3,3% vs. 2,7%)

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak: misselijkheid (7,1% vs. 4,6%), diarree (7,0% vs. 5,0%), losse ontlasting (1,0% vs. 0,2%)

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: dermatitis (2,3% vs. 2,0%), eczeem (1,8% vs. 1,4%)

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

Bij de fase III studies was de jaarlijkse incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) waargenomen over een periode van 5 jaar circa 0,7% met een relatief risico van 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) bij patiënten behandeld met strontiumranelaat vergeleken met placebo (zie rubriek 4.4)

In fase III studies, over een periode van 5 jaar, werden zenuwstelselaandoeningen gemeld met een hogere frequentie bij patiënten die behandeld werden met strontiumranelaat, vergeleken met placebo: bewustzijnsstoornissen (2,6% vs. 2,1%), geheugenverlies (2,5% vs. 2,0%) en epileptische insulpen (0,4% vs. 0,1%).

#### *Laboratoriumtest bevindingen*

Tijdelijk optredende verhogingen (> 3 maal de bovengrens van de normale waarde) in creatinekinase (CK) activiteit (spierskelet systeem) werden gemeld in 1,4% en 0,6% van respectievelijk het strontiumranelaat en placebo groepen. In de meeste gevallen, werden deze waarden vanzelf weer normaal, zonder wijziging van de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in post-marketing studies:

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen:*

Onbekende frequentie: braken, buikpijn, irritatie van mondslijmvlies inclusief en/of stomatitis en/of ulceraties in de mond

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Onbekende frequentie: overgevoelighedsreacties van de huid, inclusief huiduitslag, pruritus, urticaria, angio oedeem, Stevens-Johnson syndroom. Gevallen van ernstige overgevoelighedsyndromen inclusief uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*

Onbekende frequentie: pijn in het spierstelsel, inclusief spierkrampen, spierpijn, botpijn, athralgie en pijn in de ledematen.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Onbekende frequentie: perifeer oedeem

#### *Psychische stoornissen*

Onbekende frequentie: verwarde geestestoestand

## **4.9 Overdosering**

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.

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

*In vitro*, strontiumrelaet:

- verhoogt botvorming in botweefsel cultuur evenals replicatie van osteoblast precursors en collageen synthese in botcultuur;
- 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 strontiumrelaet is onderzocht in diverse niet-klinische modellen. Vooral bij normale ratten verhoogt strontiumrelaet 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. Strontiumrelaet verandert de eigenschappen van het botkristal niet. In crista iliaca bot biopsieën genomen na maximaal 60 maanden behandeling met strontiumrelaet 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 strontiumrelaet 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 fracturen. Het risico van fracturen neemt toe met het aantal risicofactoren.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:

Het anti-fractuur onderzoeksprogramma van PROTELOS bestond uit twee placebo-gecontroleerde 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 studiebevolking). 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 van 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 fracturen bij baseline. Voor wat betreft klinische wervelfracturen (omschreven als fracturen 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 lichaams lengteverlies 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 van nieuwe wervelfracturen te verminderen werd bevestigd in de TROPOS studie inclusief voor osteoporose patiënten zonder fragiele fracturen bij baseline.

**Tabel 1: Incidentie van patiënten met wervelfractuur en relatieve risicoreductie**

|   | Placebo  | PROTELOS | Relatieve risicoreductie vs. placebo (95%CI), p waarde |
|---|----------|----------|--|
| <b>SOTI</b>                                 | 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                                   |
| <b>TROPOS</b>                               | 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 van het krijgen van nieuwe wervelfracturen verminderde met 32% over 3 jaar (incidentie van 19,1 % met strontium ranelaat 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 van 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  $\leq -3$  SD (bereik van de fabrikant kwam overeen met  $-2,4$  SD met NHANES III) en een leeftijd van  $\geq 74$  jaar ( $n = 1.977$ , d.w.z. 40% van de TROPOS studiegroep)]. 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  $\geq 74$  jaar**

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

## 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 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 bot biopsieën 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 in speciale klinische situaties**

### *Ouderen*

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

### *Patiënten meteen 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).

### *Patiënten met een 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 fractures en vertraagde mineralisatie. Deze gevolgenwerking werden gemeld bij bot strontium niveaus die 2-3 keer hoger waren dan klinische bot strontiumniveaus op lange termijn en waren reversibel na staken van de behandeling.

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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Aspartaam (E951)

Maltodextrine

Mannitol (E421)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

#### **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

22, rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

21/09/2004

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG  
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEEL**

Niet van toepassing

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenste kartonnen doos

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.  
Strontiumranelaat.

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

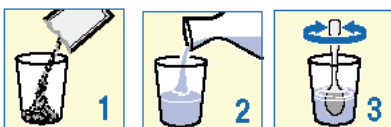
Bevat tevens aspartaam (E951).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie.  
7 sachets.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.



| Week      |                          |
|-----------|--------------------------|
| Maandag   | <input type="checkbox"/> |
| Dinsdag   | <input type="checkbox"/> |
| Woensdag  | <input type="checkbox"/> |
| Donderdag | <input type="checkbox"/> |
| Vrijdag   | <input type="checkbox"/> |
| Zaterdag  | <input type="checkbox"/> |
| Zondag    | <input type="checkbox"/> |

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**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  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankrijk

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

EU/1/04/288/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROTELOS 2g

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenste kartonnen doos

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.  
Strontiumranelaat.

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

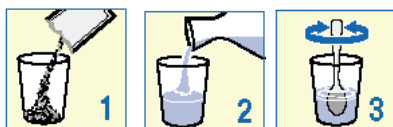
Bevat tevens aspartaam (E951).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie.  
14 sachets.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.



|           | Week                     |                          |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
|           | 1                        | 2                        |
| Maandag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dinsdag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Woensdag  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Donderdag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vrijdag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zaterdag  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zondag    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**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  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankrijk

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

EU/1/04/288/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROTELOS 2g

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenste kartonnen doos

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.  
Strontiumranelaat.

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

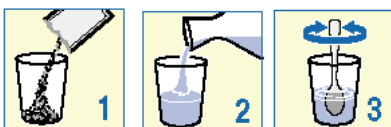
Bevat tevens aspartaam (E951).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie.  
28 sachets.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.



|           | Week                     | Week                     | Week                     | Week                     |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|           | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        |
| Maandag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dinsdag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Woensdag  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Donderdag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vrijdag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zaterdag  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zondag    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**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  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankrijk

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

EU/1/04/288/003

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROTELOS 2g

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenste kartonnen doos

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie.  
Strontiumranelaat.

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Ieder sachet bevat 2 g strontiumranelaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

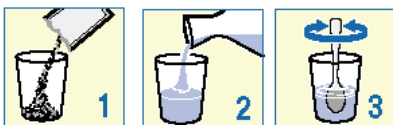
Bevat tevens aspartaam (E951).

**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.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**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  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
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  
EU/1/04/288/006 100 sachets

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

PROTELOS 2g

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE 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**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.



**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 g

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### PROTELOS 2 g granulaat voor orale suspensie. Strontiumranelaat.

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter.**

1. Wat is PROTELOS en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u PROTELOS inneemt
3. Hoe wordt PROTELOS ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u PROTELOS
6. Aanvullende informatie

## **1. WAT IS PROTELOS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

PROTELOS is een niet-hormonaal geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. PROTELOS vermindert het risico van fracturen van de wervelkolom en de heup.

#### Over osteoporose

Het lichaam breekt voortdurend bot af en maakt nieuw botweefsel aan. Als u osteoporose heeft 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 heeft 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 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTELOS INNEEMT**

#### **Neem PROTELOS niet in:**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor strontiumranelaat of voor één van de andere bestanddelen van PROTELOS.

#### **Wees extra voorzichtig met PROTELOS:**

Voordat u PROTELOS gaat gebruiken moet u met uw dokter spreken:

- als u ooit een ernstige nieraandoening heeft gehad.
- als u wordt of bent behandeld voor bloedstolsels.
- als u bedlegerig bent of u een operatie moet ondergaan. De kans op adertrombose (bloedstolsels in het been) kunnen toenemen bij langdurige immobilisatie.
- PROTELOS is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

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. Als u gestopt bent met de behandeling als gevolg van een overgevoelighedsreactie moet dat blijvend zijn en dient u niet opnieuw behandeld te worden met PROTELOS.

**Inname van PROTELOS samen met andere geneesmiddelen:**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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.

U moet stoppen met het innemen van PROTELOS als u orale tetracyclines of quinolones (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.

**Inname van PROTELOS met voedsel en drank:**

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:**

PROTELOS is uitsluitend bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Daarom dient PROTELOS niet te worden ingenomen tijdens de zwangerschap. Indien u onverhoeds het middel inneemt tijdens zwangerschap, dient u inname onmiddellijk te staken en uw arts te raadplegen.

**Borstvoeding:**

PROTELOS is uitsluitend bestemd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen. Daarom dienen vrouwen die borstvoeding geven dit geneesmiddel niet in te nemen. Indien u onverhoeds het middel inneemt tijdens borstvoeding, dient u inname onmiddellijk te staken en uw arts te raadplegen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

PROTELOS beïnvloedt de rijvaardigheid en vermogen machines te bedienen niet.

**Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van PROTELOS:**

PROTELOS bevat aspartaam. Indien u fenyktonuria heeft (een zeldzame erfelijke aandoening van de stofwisseling) dient u uw arts te raadplegen alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

### **3. HOE WORDT PROTELOS INGENOMEN**

Volg bij het innemen van PROTELOS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

PROTELOS is voor oraal gebruik.

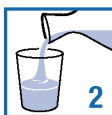
De gebruikelijke dosering is één 2 g sachet per dag.

Aanbevolen wordt PROTELOS in te nemen vóór het slapen gaan. U kunt onmiddellijk na inname van PROTELOS gaan liggen, indien u wenst.

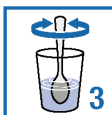
Neem het granulaat uit de sachets in als een suspensie in een glas water (zie aanwijzingen hieronder). PROTELOS kan interacties vertonen met melk en melkproducten, dus is het belangrijk dat u PROTELOS alleen met water mengt voor een juiste werking.



1 Strooi het granulaat uit de sachet in een glas;



2 Voeg water toe;



3 Roer tot het granulaat gelijkmatig in het water is verdeeld.

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

Uw arts kan u adviseren calcium en vitamine D supplementies 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.

#### **Wat u moet doen als u meer van PROTELOS heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Als u te veel sachets PROTELOS heeft ingenomen, 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.

#### **Wat u moet doen als u PROTELOS vergeet in te nemen:**

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

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan PROTELOS bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Tijdens klinische proeven waren de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, diarree, hoofdpijn en huidirritatie. Deze bijwerkingen waren echter licht en van korte duur en waren gewoonlijk geen reden voor de patiënten om te stoppen met hun behandeling. Bespreek met uw arts als bijwerkingen lastig worden of blijvend zijn.

Andere bijwerkingen waarvan minder vaak melding werd gemaakt, waren onder meer bloedklontering, flauwvallen, geheugenproblemen en in zeldzame gevallen een epileptisch insult.

De volgende bijwerkingen zijn ook zeer zelden gemeld door patiënten die PROTELOS gebruikten: braken, buikpijn, irritatie van mondslimvlies zoals ontsteking van het tandvlees en/of zweertjes in de mond, bot, spier en/of gewrichtspijn, spierkrampen, overgevoeligheidssyndroom (allergische reacties zoals huiduitslag, en koorts), jeuk, galbulten en angio-oedeem (zwellen van slijmvliezen en/of huid zoals zwelling van het gezicht, tong of keel, moeilijk ademen of slikken), zwellen van de

ledematen, verward gevoel. In sommige gevallen zijn zeer ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld.. Daarom moet u indien u verschijnselen krijgt van zwelling van slijmvliezen en/of huid, zoals een gezwollen gezicht, tong of keel, problemen met ademen of slikken of galbulten, of overgevoeligheidssyndroom onmiddellijk stoppen met het gebruik van PROTELOS en onmiddellijk contact op nemen met u arts.

Als u de behandeling beëindigd heeft als gevolg van overgevoeligheidssyndroom, moet dit blijvend zijn en dient u niet opnieuw met de behandeling met PROTELOS te beginnen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U PROTELOS**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum die vermeld staat op doos en sacht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat PROTELOS**

- Het werkzame bestanddeel is strontiumranelaat. Elke sacht bevat 2 gr strontiumranelaat.
- De andere bestanddelen zijn aspartaam (E951), maltodextrine, mannitol (E421).

### **Hoe ziet PROTELOS er uit en wat is de inhoud van de 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  
22, rue Garnier  
92200Neuilly-sur-Seine  
France

#### **Fabrikant**

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

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

**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**  
CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 640 00 07

**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

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

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

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

**Κύπρος**  
Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**  
SIA Servier Latvia

**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

**Suomi/Finland**  
Servier Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**  
Servier Sverige AB  
Tel: +46 (8) 52 25 08 00

**United Kingdom**  
Servier Laboratories Ltd

Tel. +371 67502039

Tel: +44 (0)1753 666409

**Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>