

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annospussi sisältää 2 g strontiumranelaaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen annospussi sisältää myös 20 mg aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Keltaisia rakeita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suuri murtumien riski ja joita ei ole mahdollista hoitaa muilla osteoporoosin hoitoon hyväksytyillä lääkevalmisteilla esimerkiksi vasta-aiheiden vuoksi tai koska ne eivät sovi potilaalle. Strontiumranelaaatti vähentää postmenopausaalisten naisten nikama- ja lonkkamurtumien riskiä (ks. kohta 5.1).

Päätöksen strontiumranelaaatin määräämisestä on perustuttava kunkin potilaan yksilöllisten kokonaisriskien arviointiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta osteoporoosin hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 2 g:n annospussi kerran päivässä suun kautta.

Sairauden luonteesta johtuen strontiumranelaaatti on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Ruoka, maito ja maitotuotteet vähentävät strontiumranelaaatin imeytymistä ja siksi PROTELOS on otettava ruokailujen välillä. Hitaan imeytymisen vuoksi PROTELOS pitäisi ottaa nukkumaan mentäessä, mieluummin vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen (ks. kohta 4.5 ja 5.2).

Strontiumranelaatilla hoidetuille potilaille pitäisi antaa D-vitamiini- ja kalsiumlisää, jos niiden saanti ruokavaliosta on riittämätöntä.

Iäkkäät

Strontiumranelaaatin teho ja turvallisuus on osoitettu monen ikäisillä (iältään jopa 100-vuotiaita hoidon alussa) aikuisilla miehillä ja postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla. Annosta ei tarvitse muuttaa ikääntyneillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Strontiumranelaatia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-70 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

PROTELOS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Otettava suun kautta.

Annospussien sisältämät rakeet tulee ottaa suspensiona sekoitettuna vähintään 30 ml:aan (noin yksi kolmasosa normaali lasillisesta) vettä.

Vaikka tutkimukset käytön aikana ovat osoittaneet, että strontiumranelaatia on stabiili suspensiossa 24 tuntia valmistuksen jälkeen, suspensio tulisi juoda heti sen valmistuttua.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Parhaillaan sairastettava tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia, kuten syvä laskimotukos ja keuhkoembolia.
- Tilapäinen tai pysyvä immobilisaatio esim. leikkauksen jälkeen tai pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä.
- Todettu, parhaillaan sairastettava tai aiemmin sairastettu iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iskeemiset sydäntapahtumat

Postmenopausaalissa osteoporoosipotilailla tehdyissä yhdistetyissä, satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa PROTELOS-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin sydäninfarktien huomattavaa lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 4.8).

Potilas on tutkittava sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien riskien suhteen ennen hoidon aloittamista.

Jos potilaalla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi), strontiumranelaatiahoitoa on annettava vain tarkan harkinnan jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Näitä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia riskejä on seurattava säännöllisesti PROTELOS-hoidon aikana, yleensä 6–12 kuukauden välein.

Jos potilaalle kehittyy iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti, aivoverisuonitauti tai jos potilaan verenpainetauti ei ole hallinnassa, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboembolia

Faasi III:n plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa strontiumranelaatiahoito yhdistettiin laskimotromboemبولian vuosittaisen esiintyvyyden kasvuun, mukaan lukien keuhkoveritulppa (ks. kohta 4.8). Tämän löydöksen syytä ei tiedetä. PROTELOS on vasta-aiheista, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt laskimotromboembolia (ks. kohta 4.3) ja valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on laskimotromboemبولian riski.

Jos hoidettava potilas on yli 80-vuotias ja hänellä on laskimotromboemبولian riski, PROTELOS-hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen.

PROTELOS-hoito on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilas immobilisoituu sairauden tai muun tilan vuoksi (ks. kohta 4.3) ja asianmukaisiin ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä. Hoitoa ei saa

aloittaa uudelleen ennen kuin immobilisaatioon johtanut tila on korjautunut ja potilas on jälleen täysin liikuntakykyinen. Jos potilaalle ilmaantuu laskimotromboembolia, PROTELOS-hoito on lopetettava.

Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

PROTELOSin käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2), sillä strontiumranelatin turvallisuutta luulle ei ole osoitettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidetaan strontiumranelatilla. Hyvän hoitokäytännön mukaisesti suositellaan, että kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdään säännöllisesti munuaisten toiminnan arviointi. Jos potilaalle kehittyy vakava munuaisten vajaatoiminta, PROTELOS-hoidon jatkaminen on arvioitava tapauskohtaisesti.

Ihoreaktiot

PROTELOS-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita [DRESS]).

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä ja niiden ilmaantumisesta on seurattava tarkoin. Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin ilmaantumisen riski on suurin hoidon ensimmäisinä viikkoina ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, ilmaantumisen riski on suurin noin 3–6 hoitoviikon jälkeen.

Jos potilaalla on Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai löydöksiä (esim. etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) tai lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (esim. ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, kuten adenopatiaa, hepatiitti, interstitiaalinen munuaissairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus), PROTELOS-hoito on heti lopetettava.

Paras hoitotulos Stevens-Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, hoidossa saadaan, kun diagnoosi tehdään varhaisessa vaiheessa ja reaktioon liittyväksi epäillyn lääkkeen käyttö lopetetaan heti.

Lääkkeen käytön lopettamiseen varhaisessa vaiheessa liittyy parempi ennuste. Lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, hoitotulos on useimmiten hyvä, kun PROTELOS-hoito lopetetaan ja kortikosteroidihoito aloitetaan tarvittaessa. Toipuminen voi olla hidasta, ja oireyhtymän on joissakin tapauksissa raportoitu uusiutuneen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen.

Jos potilaalle on kehittynyt PROTELOS-valmisteen käyttöön liittyvä Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, PROTELOS-hoitoa ei saa enää koskaan aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu aasialaisperäisillä potilailla muita suuremmalla esiintymistiheydellä, mutta ne ovat silti harvinaisia (ks. kohta 4.8).

Retrospektiivisessä, tapauskontrolloidussa, farmakogeneettisessä tutkimuksessa on todettu, että alleelit HLA-A*33:03 ja HLA-B*58:01 ovat han-kiinalaisilla potilailla strontiumranelatiin liittyvän Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin mahdollisia geneettisiä riskitekijöitä.

Alleelien HLA-A*33:03 ja HLA-B*58:01 seulontaa pitää harkita, jos mahdollista, ennen PROTELOS-hoidon aloittamista han-kiinalaista syntyperää oleville potilaille. Jos testituloksella on toisen tai kummankin alleelin suhteen positiivinen, PROTELOS-hoitoa ei pidä aloittaa. Jos genotyypityksessä ei todeta näitä alleeleja, se ei kuitenkaan sulje pois Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin mahdollisuutta.

Yhteisvaikutukset laboratoriokokeiden kanssa

Strontium häiritsee kolorimetrimenetelmiä, joissa määritetään veren ja virtsan kalsiumpitoisuuksia.

Tämän vuoksi lääketieteellisissä tutkimuksissa tulisi käyttää induktiivisesti kytkettyjä plasma-atomiemissiospektrometrisia tai atomiabsorptiospektrometrisia menetelmiä, jotta voidaan olla varmoja veren ja virtsan kalsiumpitoisuuksien määritysten tarkkuudesta.

Apuaineet

PROTELOS sisältää aspartaamia, fenyylialaniinin lähteen, mikä voi olla haitallista fenyyliketonuriaa sairastaville ihmisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoka, maito ja maitotuotteet sekä kalsiumia sisältävät lääkevalmisteet voivat vähentää strontiumranelatin hyötyosuutta noin 60-70 %:a. Tämän vuoksi PROTELOSin ja näiden tuotteiden ottamisen välillä pitäisi olla vähintään 2 tuntia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2.).

Koska kaksiarvoiset kationit voivat muodostaa komplekseja oraalisten tetrasykliini- (esim. doksisykliinin) ja kinoloniantibioottien (esim. siprofloksasiinin) kanssa ruoansulatuskanavassa ja siten vähentää niiden imeytymistä, strontiumranelatin ottamista samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa ei suositella. Varmuuden vuoksi PROTELOS-hoito tulisi keskeyttää oraalisen tetrasykliini- tai kinoloniantibioottihoidon ajaksi.

In vivo kliininen interaktiotutkimus osoitti, että alumiini- ja magnesiumhydroksidien ottaminen joko kaksi tuntia ennen strontiumranelatin ottoa tai yhtä aikaa sen kanssa johti strontiumranelatin imeytymisen pieneen vähenemiseen (AUC laski 20-25 %), kun taas annettaessa antasidi kaksi tuntia strontiumranelatin annon jälkeen imeytyminen säilyi lähes samana. Tämän vuoksi on suositeltavaa ottaa antasidit vähintään kaksi tuntia PROTELOSin oton jälkeen. Jos tämä annostusohje on kuitenkin epäkäytännöllinen johtuen suosituksesta ottaa PROTELOS nukkumaan mennessä, yhtäaikainen otto on hyväksyttävää.

Mitään yhteisvaikutuksia ei todettu suun kautta otettavien D-vitamiinilisten kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei saatu mitään todisteita yhteisvaikutuksista tai merkittävästä veren strontiumtason noususta niiden lääkkeiden kanssa, joita yleisesti voidaan olettaa määrättävän samanaikaisesti PROTELOSin kanssa kohderyhmälle. Näihin kuuluivat: ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo), anilidit (kuten parasetamoli), H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät, diureetit, digoksiini ja sydänglykosidit, orgaaniset nitraatit ja muut sydänsairauksiin käytettävät vasodilataattorit, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat, ACE-estäjät, angiotensiini II antagonistit, selektiiviset beta-2 adrenoseptoriagonistit, suun kautta otettavat antikoagulantit, verihiutaleiden aggregaation estäjät, statiinit, fibraatit ja bentsodiatsepiinijohdannaiset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja strontiumranelatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa suurilla annoksilla on ollut palautuvia vaikutuksia raskauden aikana hoidettujen rottien ja kaniin jälkeläisten luihin (ks. kohta 5.3.). Mikäli PROTELOSia käytetään epähuomiossa raskauden aikana, hoito on lopetettava.

Imetys

Strontiumranelatin fysikokemialliset ominaisuudet viittaavat sen erittymiseen ihmisen rintamaitoon.. PROTELOSia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naaraspuolisten eläinten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Strontiumranelatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

PROTELOSia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa lähes 8000 koehenkilöllä. Pitkäaikaisen käytön turvallisuutta on arvioitu faasi III:n tutkimuksissa postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla, joita hoidettiin jopa 60 kuukauden ajan strontiumranelatilla annoksella 2 g päivässä (n = 3352) tai

plasebolla (n = 3317). Hoidon alussa potilaiden keski-ikä oli 75 vuotta ja 23 % osallistuvista potilaista oli 80-100 -vuotiaita.

Yleisimmät haittavaikutukset postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla tehtyjen satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä olivat pahoinvointi ja ripuli, joita yleensä tavattiin hoidon alussa ilman huomattavia eroja ryhmien kesken. Hoidon lopettaminen johtui useimmiten pahoinvoinnista.

Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja haittavaikutusten laadussa riippumatta siitä olivatko potilaat alle tai yli 80 vuotta hoidon alussa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu strontiumranelaatilla klinisten tutkimusten ja/tai markkinoille tulon jälkeisten kokemusten perusteella.

Haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavalla tavalla jaoteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Lymfadenopatia (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
	Harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta# Eosinofilia (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkolesterolemia
Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
		Tajunnan häiriöt
		Muistinmenetykset
		Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Parestesiat
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Kouristuskohtaukset
Sydän	Yleinen	Kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Yleinen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Laskimotromboembolia (VTE)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Keuhkoputkien hyperreaktiivisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
		Ripuli ja löysät ulosteet
		Oksentelu
		Vatsakipu
		Maha-suolikanavan kipu
		Ruokatorven refluksitauti
		Dyspepsia
		Ummetus
	Melko harvinainen	Ilmavaivat
		Suun limakalvon ärsytys (suutulehdus ja/tai suun haavaumat)
		Suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatiitti
	Melko harvinainen	Seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihon yliherkkyysoireet (ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema) [§]
	Yleinen	Ekseema
	Melko harvinainen	Dermatiitti
		Hiustenlähtö
	Harvinainen	Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS) (ks. kohta 4.4)#
Hyvin harvinainen	Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi* (ks. kohta 4.4)#	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu ja luustokipu (lihaskouristus, lihaskipu, luukipu, nivelkipu, raajakipu) [§]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Perifeerinen turvotus
	Melko harvinainen	Kuume (ihon yliherkkyysoireiden yhteydessä)
		Sairaudentunne
Tutkimukset	Yleinen	Kreatiiniinifosfokinaasin (CPK) aktiivisuuden nousu veressä ^a

[§] Esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa samankaltainen lääkeainetta ja lumelääkettä saaneissa ryhmissä.

* Raportoitu Aasian maissa harvinaisina tapauksina.

Jos haittavaikutusta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ole suurempi kuin 3/X, jolloin X edustaa koko näytekoko, joka on laskettu kaikista olennaisista kliinisistä tutkimuksista.

^a Lihaskipu > 3 kertaa normaaliarvoa korkeampi arvo. Useimmissa tapauksissa nämä arvot palasivat itsestään normaaleiksi ilman, että hoitoa tarvitsi muuttaa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboembolia

Laskimotromboembolioiden vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi havaittiin vaiheen III tutkimuksissa 5 vuoden aikana noin 0,7 %, jolloin strontiumranelaatihoidon saaneiden potilaiden suhteellinen riski lumehoidon saaneisiin verrattuna on 1,4 (95 %:n luottamusväli = [1,0; 2,0]) (ks. kohta 4.4).

Sydäninfarkti

Postmenopausaalilla osteoporoosipotilailla tehdyissä yhdistetyissä satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa on havaittu sydäninfarktien huomattavaa lisääntymistä strontiumranelaatihoidon saaneilla potilailla verrattuna lumehoidon saaneisiin potilaisiin (1,7 % versus 1,1 %), jolloin suhteellinen riski on 1,6 (95 %:n luottamusväli = [1,07; 2,38]).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa strontiumranelattia annettiin 4 g päivässä 25 päivän ajan terveille postmenopausaalille naisille, todettiin strontiumranelatien hyvä siedettävyyden. Jopa 11 g:n kerta-annosten antaminen terveille nuorille vapaaehtoisille miehille ei aiheuttanut mitään erityisiä oireita.

Hoito

Kliinisissä tutkimuksissa annettujen yliannosten (jopa 4 g/päivä enintään 147 päivän ajan) jälkeen ei havaittu mitään kliinisesti merkittäviä tapahtumia.

Vaikuttavan aineen imeytymistä voidaan vähentää maidolla ja antasideilla. Mikäli yliannostus on voimakas, voidaan harkita oksettamista imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet - Muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX03.

Vaikutusmekanismi

In vitro, strontiumranelatti:

- lisää luun muodostumista luukudosviljelmissä sekä osteoblastien esiasteiden replikaatiota ja kollageenisynteesiä luukudosviljelmissä.
- vähentää luun resorptiota vähentämällä osteoklastien erikoistumista ja niiden resorptioaktiiviteettia.

Tämä muuttaa luun aineenvaihdunnan tasapainon luunmuodostumisen hyväksi.

Strontiumranelatin aktiivisuutta on tutkittu lukuisissa ei-kliinisissä malleissa. Erityisesti terveillä rotilla strontiumranelatti lisää trabekulaarista luumassaa, trabekkelien lukumäärää ja paksuutta, mikä johtaa luun vahvuuden paranemiseen.

Hoidettujen eläinten ja ihmisten luukudoksessa strontium adsorboituu pääasiassa luun kidepintaan ja vain vähäisessä määrin korvaa kalsiumin äskettäin muodostuneen luun apatiittikiteissä.

Strontiumranelatti ei muuta luun kideominaisuuksia. Faasi III:n tutkimuksissa ei havaittu vahingollisia vaikutuksia luun laatuun tai mineralisaatioon suoliluun harjasta otetuissa koepaloissa, jotka otettiin jopa 60 kuukautta kestäneen strontiumranelattihoidon jälkeen (annos 2 g päivässä).

Strontiumin luuhun jakautumisen (ks. kohta 5.2) ja strontiumin kalsiumiin verrattuna voimakkaamman röntgensäteiden absorptiion yhteisvaikutus johtaa luun mineraalitiheyden (BMD) lisääntymiseen kaksoisfotoni-röntgensäde-absorptiometria-mittauksessa (DXA). Saatavilla olevan tiedon mukaan nämä tekijät selittävät noin 50 %:a mitatusta muutoksesta luun mineraalitiheydessä yli 3 vuotta kestäneessä PROTELOS-hoidossa annoksella 2 g/päivä. Tämä tulisi ottaa huomioon, kun tulkitaan muutoksia luun mineraalitiheydessä PROTELOS-hoidon aikana. Faasi III:n tutkimuksissa, joissa osoitettiin PROTELOS-hoidon teho murtumien ehkäisyssä, PROTELOSia saaneilla mitattu luun mineraalitiheyden keskiarvo kasvoi lähtöarvosta noin 4 %:lla per vuosi lanne-selkärangassa ja 2 %:lla per vuosi reisiluun kaulassa, ja tutkimuksesta riippuen saavutti 13-15 % ja 5-6 % 3 vuoden jälkeen.

Faasi III:n tutkimuksessa plaseboon verrattuna biokemiallisten luun muodostumisen merkkiaineiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi ja tyyppi I prokollageenin C-terminaalinen propeptidi) määrä suureni ja luun resorptiion merkkiaineiden (ristisidoksia sisältävät seerumin C-telopeptidi ja virtsan N-telopeptidi) määrä väheni 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta jopa 3 vuoden ajan.

Strontiumranelatin farmakologisten vaikutusten seurauksena havaittiin lievää seerumin kalsium- ja lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien laskua sekä veren fosforipitoisuuden ja alkalisen fosfataasin kokonaisaktiivisuuden nousua ilman havaittavia kliinisiä oireita.

Kliininen teho

Osteoporoosi määritellään selkärangan tai lonkan luun mineraalitiheytenä, joka on vähintään 2,5 SD (keskihajontayksikköä) alle nuorten normaalin keskiarvon. Postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyy lukuisia riskitekijöitä, kuten alhainen luumassa, alhainen luun mineraalitiheys, aikaiset vaihdevuodet, aikaisempi tupakointi ja aiemmin suvussa esiintynyt osteoporoosi. Luunmurtumat ovat osteoporoosin kliininen seuraus. Luunmurtumien riski kasvaa riskitekijöiden määrän lisääntyessä.

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito:

PROTELOSin murtumien estokykyä tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa faasi III – tutkimuksessa: SOTI –tutkimus ja TROPOS –tutkimus. SOTI:iin osallistui 1649 postmenopausaalista naista, joilla oli todettu osteoporoosi (alhainen lannerangan luun mineraalitiheys ja aikaisempi nikamamurtuma) ja joiden keski-ikä oli 70 vuotta. TROPOS:iin osallistui 5091 postmenopausaalista osteoporoosia sairastavaa naista (alhainen reisiluun kaulan tiheys ja aikaisempi murtuma useammalla kuin puolella potilaista, joiden keski-ikä oli 77 vuotta. Yhteensä SOTI:iin ja TROPOS:iin osallistui 1556 potilasta, jotka olivat yli 80 vuotta tutkimusten alkaessa (23,1 % tutkimusjoukosta). Molempien tutkimusten ajan potilaat saivat hoitoannoksensa (2 g päivässä strontiumranelaaattia tai plaseboa) lisäksi sopivaa kalsium- ja D-vitamiinilisää.

PROTELOS-hoito vähensi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä 41 % yli 3 vuoden ajan SOTI-tutkimuksessa (Taulukko 1). Vaikutus oli merkittävä ensimmäisestä vuodesta lähtien. Samanlaisia etuja havaittiin naisilla, joilla oli alussa useita murtumia. Kliinisten nikamamurtumien osalta (määritettynä murtumiksi, joihin liittyy selkäkipu ja/tai vähintään 1 cm:n pituuden menetys) suhteellinen riski väheni 38 %. Plaseboryhmään verrattuna PROTELOS myös vähensi niiden potilaiden määrää, joiden pituus lyheni vähintään 1 cm:llä. Arvioitaessa elämänlaatua QUALIOST:n spesifisellä asteikolla sekä SF-36 yleisasteikon yleisterveysten havaintopisteillä havaittiin, että PROTELOSista on enemmän hyötyä kuin plasebosta. TROPOS –tutkimuksessa vahvistettiin PROTELOSin teho uusien nikamamurtumien riskin pienentämisessä, mukaan lukien osteoporoottisilla potilailla, joilla ei ollut alussa murtumahaurautta.

Taulukko 1: Nikamamurtumien esiintyvyys ja suhteellisen riskin pieneminen potilailla

Tutkimus	Plasebo	PROTELOS	Suhteellisen riskin pieneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo
SOTI	N = 723	N = 719	
Uusi nikamamurtuma 3 vuoden aikana	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p<0,001
Uusi nikamamurtuma 1. vuoden aikana	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p<0,001
Uusi kliininen nikamamurtuma 3 vuoden aikana	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p<0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Uusi nikamamurtuma 3 vuoden aikana	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p<0,001

SOTI- ja TROPOS-tutkimusten yhteisanalyysi osoitti, että potilailla, jotka olivat yli 80-vuotiaita tutkimuksen alkaessa, PROTELOS vähensi uusien nikamamurtumien suhteellista riskiä 32 % 3-vuotisen hoitajakson aikana (esiintyvyys strontiumranelaatilla 19,1 % vs. 26,5 % plasebolla).

SOTI- ja TROPOS-tutkimusten potilaista, joilla lanne-selkärangan ja/tai reisiluun kaulan luun mineraalitiheys oli hoidon alussa luukatoalueella ja joilla ei ollut aikaisempia murtumia, mutta joilla oli lisäksi ainakin yksi luunmurtumille altistava riskitekijä (N = 176), tehtiin posteriorinen analyysi, jonka mukaan PROTELOS vähensi ensimmäisen nikamamurtuman riskiä 72 %:lla 3 vuoden aikana (nikamamurtuman esiintyvyys 3,6 % strontiumranelaatilla vs. 12,0 % plasebolla).

Posteriorinen analyysi tehtiin TROPOS-tutkimuksen potilaiden osaryhmälle, jotka olivat lääketieteellisesti erityisen kiinnostavia ja hyvin alttiita murtumille [määritettynä reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-pisteinä ≤ -3 SD (valmistajan raja-alue vastaa $-2,4$ SD käyttäen NHANES III:sta) ja ikänä ≥ 74 vuotta (n = 1977, eli 40 %:a TROPOS-tutkimuksen joukosta)]. Tässä ryhmässä yli 3 hoitovuoden aikana PROTELOS pienensi lonkkamurtuman riskiä 36 %:lla verrattuna plaseboryhmään (Taulukko 2).

Taulukko 2: Lonkkamurtumien esiintyvyys ja suhteellisen riskin pieneminen potilailla, joiden luun mineraalitiheys oli $\leq -2,4$ SD (NHANES III) ja ikä ≥ 74 vuotta

Tutkimus	Plasebo	PROTELOS	Suhteellisen riskin pieneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo
TROPOS	N = 995	N = 982	
Lonkkamurtuma 3 vuoden aikana	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p = 0,046

Osteoporoosin hoito miehillä:

PROTELOS-valmisteen teho osteoporoosia sairastaville miehille osoitettiin kaksi vuotta kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa analysoitiin vuoden hoidon jälkeen tehdyssä pääanalyysissä 243 potilasta (intent-to-treat-potilasjoukko, jossa 161 potilasta sai strontiumranelaatia), joilla oli suuri murtumien riski (keski-ikä 72,7 vuotta; lannerangan mineraalitiheyden keskimääräiset T-pisteet olivat -2,6; 28 % aiemmista nikamamurtumista).

Kaikki potilaat saivat päivittäin kalsiumlisää (1000 mg) ja D-vitamiinia (800 IU).

Mineraalitiheyden havaittiin lisääntyneen tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna jo 6 kuukauden kuluttua PROTELOS-hoidon aloittamisen jälkeen.

Lanne-selkärangan keskimääräisen mineraalitiheyden havaittiin suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi 12 kuukauden aikana, pääasiallinen tehon kriteeri (arvio (keskivirhe) = 5,32 % (0,75); 95 % CI = [3,86; 6,79]; $p < 0,001$), mikä vastasi havaintoa postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä murtumien estoa selvittäneessä vaiheen III pivotaalitutkimuksessa.

Reisiluun kaulan mineraalitiheyden ja lonkan kokonaismineraalitiheyden havaittiin 12 kuukauden kuluttua suurentuneen tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset PROTELOS-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien osteoporoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Strontiumranelaatit on muodostunut kahdesta stabiilista strontiumatomista ja yhdestä raneliinihappomolekyylistä. Orgaanisen osan ansiosta saavutetaan paras mahdollinen kompromissi molekyylipainon, farmakokinetiikan ja molekyylin imeytymisen suhteen. Strontiumin ja raneliinihapon farmakokinetiikka on määritetty terveillä nuorilla miehillä ja terveillä postmenopausaalisilla naisilla sekä pitkäaikaisessa altistuksessa osteoporoottisilla miehillä ja postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla, mukaan lukien vanhemmilla naisilla.

Raneliinihapon imeytyminen, jakautuminen ja sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä johtuen sen korkeasta polaarisuudesta. Raneliinihappo ei kumuloidu, ja sen metaboliasta eläimissä tai ihmisissä ei ole todisteita. Imeytynyt raneliinihappo eliminoituu nopeasti muuttumattomana munuaisten kautta.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 2 g:n strontiumranelaatianoksen jälkeen strontiumin absoluuttinen hyötyosuus on noin 25 % (vaihteluväli 19-27 %). Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 3-5 tunnin kuluttua 2 g kerta-annoksen jälkeen. Vakaa taso saavutetaan 2 viikon hoitoajan jälkeen. Strontiumranelaatian ottaminen kalsiumin tai ruoan kanssa vähentää strontiumin hyötyosuutta noin 60-70 %:a verrattuna sen ottamiseen 3 tuntia ruoan jälkeen. Strontiumin suhteellisen hitaan imeytymisen vuoksi ruoan ja kalsiumin ottamista pitäisi välttää sekä ennen että jälkeen PROTELOSin ottamisen. Suun kautta otetulla D-vitamiinilisällä ei ole vaikutusta strontiumin imeytymiseen.

Jakautuminen

Strontiumin jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Strontiumin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on alhainen (25 %) ja strontiumilla on korkea affiniteetti luukudokseen. Strontiumpitoisuuden mittaaminen suoliluun harjun koepaloista potilailta, joita hoidettiin jopa 60 kuukautta strontiumranelaatilla annoksella 2 g/päivä, osoittaa, että luun strontiumpitoisuudet voivat saavuttaa vakaan tason noin 3 hoitovuoden jälkeen. Saatavilla ei ole potilastietoa, joka kuvaisi strontiumin eliminaatiokinetiikkaa luusta hoidon lopettamisen jälkeen.

Biotransformaatio

Kahdenarvoisena kationina strontium ei metaboloitu. Strontiumranelaatit eivät estä sytokromi P450 entsyymejä.

Eliminaatio

Strontiumin eliminaatio on ajasta ja annoksesta riippumaton. Strontiumin efektiivinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Strontiumin erittyminen tapahtuu munuaisten ja ruoansulatuskanavan kautta. Sen plasmapuhdistuma on noin 12 ml/min (CV 22 %) ja munuaispuhdistuma on noin 7 ml/min (CV 28 %).

Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä

Iäkkäät

Kohderyhmän farmakokineettiset tiedot eivät osoittaneet riippuvuutta kohderyhmän iän ja strontiumin puhdistuman välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30-70 ml/min) strontiumin puhdistuma pienenee, kun kreatiniinin puhdistuma pienenee (noin 30 %:n lasku kreatiniinin puhdistuman ollessa 30-70 ml/min), mikä johtaa strontiumin plasmatasojen nousuun. Faasi III:n tutkimuksissa 85 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli 30-70 ml/min, 6 %:lla alle 30 ml/min hoidon alussa ja kreatiniinin puhdistuman keskiarvo oli noin 50 ml/min. Annosta ei täten tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), ei ole saatavilla farmakokineettisiä arvoja.

Maksan vajaatoiminta

Potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla farmakokineettisiä arvoja. Strontiumin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella vaikutus on epätodennäköinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Strontiumrelaatin antaminen suurina annoksina jatkuvasti suun kautta jyrsijöille aiheutti luuston ja hampaiden poikkeavuutta, pääasiassa spontaaneja murtumia ja viivästynyttä mineralisaatiota, jotka olivat palautuvia hoidon lopettamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia raportoitiin 2-3 kertaa korkeammilla luun strontiumtasolla kuin enintään 3 vuoden hoidon ihmisille aiheuttamalla luun strontiumtasolla. Tiedot pidempiaikaisen altistuksen aiheuttamasta strontiumrelaatin kertymisestä luustoon ovat vähäisiä.

Kehitystoksisuustutkimukset rotilla ja kaneilla johtivat jälkeläisten luiden ja hampaiden poikkeamiin (esim. taipuneet pitkät luut ja aaltoilevat kylkiluut). Rotilla nämä vaikutukset olivat palautuvia 8 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Strontiumrelaatin ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi on tehty Euroopan ERA-ohjeiden mukaisesti.

Strontiumrelaateista ei aiheudu riskiä ympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)

Maltodekstriini

Mannitoli (E421)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

- 3 vuotta.
- Strontiumranelaatti on stabiili suspensiossa 24 tuntia veteen sekoittamisesta. On kuitenkin suositeltavaa juoda suspensio välittömästi valmistuksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Paperi/polyetylenei/alumiini/polyetylenei-annospusseja.

Pakkauskoot

Rasiat sisältävät 7, 14, 28, 56, 84 tai 100 annospussia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21/09/2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22/05/2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on kussakin jäsenvaltiossa, jossa PROTELOS on markkinoilla, sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa lopullisesta koulutusohjelmasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että seuraava koulutuspaketti toimitetaan kussakin jäsenvaltiossa, jossa PROTELOS on markkinoilla, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa keskustellusti ja sovitusti kaikille niille lääkäreille, jotka oletettavasti määräävät PROTELOS-valmistetta potilaille:

- valmisteyhteenvedo
- pakkausseloste
- lääkettä määrävän lääkärin opas ja tarkistuslista
- potilaskortti.

Lääkettä määrävän lääkärin oppaan ja tarkistuslistan pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- PROTELOS on tarkoitettu vain vaikean osteoporoosin hoitoon potilaille, joilla on suuri murtumien riski ja joita ei ole mahdollista hoitaa muilla osteoporoosin hoitoon hyväksytyillä lääkevalmisteilla esimerkiksi vasta-aiheiden vuoksi tai koska ne eivät sovi potilaalle.
- PROTELOS-hoidon aloittamisen pitää perustua arvioon potilaan yksilöllisestä kokonaisriskistä.
- Kaikille potilaille pitää kertoa selvästi, että sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia riskejä on seurattava säännöllisesti yleensä 6–12 kuukauden välein.
- Jokaiselle potilaalle pitää antaa potilaskortti.
- PROTELOS on vasta-aiheista eikä sitä saa käyttää potilaan hoitoon, jos potilaalla on
 - todettu, parhaillaan sairastettava tai aiemmin sairastettu iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus
 - huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti
 - parhaillaan sairastettava tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia, kuten syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
 - tilapäinen tai pysyvä immobilisaatio esim. leikkauksen jälkeen tai pitkäaikaisen vuodelevon yhteydessä
 - yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (strontiumranelaatille) tai apuaineille.
- PROTELOS-hoidossa pitää olla varovainen
 - jos potilaalla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, kuten korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi
 - jos potilaalla on laskimotromboemبولian riski. Jos hoidettava potilas on yli 80-vuotias ja hänellä on laskimotromboemبولian riski, PROTELOS-hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen.
- Hoito on joko keskeytettävä tai lopetettava seuraavissa tilanteissa:
 - jos potilaalle kehittyy iskeeminen sydäntauti, perifeerinen valtimotauti, aivoverisuonitauti tai jos potilaan verenpaine ei ole hallinnassa, hoito on lopetettava
 - hoito on lopetettava mahdollisimman pian, jos potilas immobilisoituu sairauden tai muun tilan vuoksi
 - jos potilaalla on Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai löydöksiä tai lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (esim. ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, kuten adenopatiaa, hepatiitti, interstitiaalinen munuaissairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus), PROTELOS-hoito on heti lopetettava. Jos potilaalle on kehittynyt PROTELOS-valmisteen käyttöön liittyvä Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, PROTELOS-hoitoa ei saa enää aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.
- Lääkettä määrävän lääkärin oppaaseen sisältyy tarkistuslista, jossa lääkettä määräviä lääkäreitä muistutetaan valmistetta koskevista vasta-aiheista, varoituksista ja varoimista ennen lääkkeen määräämistä sekä tueksi sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvan riskin säännölliseen seurantaan.

Potilaskorttiin pitää sisältyä seuraavat keskeiset viestit:

- potilaskorttia on tärkeää näyttää kaikille potilaan hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille
- PROTELOS-hoidon vasta-aiheet
- sydäninfarktin, laskimotromboemبولian ja vakavien ihoreaktioiden keskeiset oireet ja löydökset
- milloin pitää hakeutua kiireellisesti lääkärinhoitoon
- sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvan riskin säännöllisen seuraamisen tärkeys.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.
Strontiumranelatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 2 g strontiumranelattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös aspartaamia (E951).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten.
7 annospussia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Viikko	
Maanantai	<input type="checkbox"/>
Tiistai	<input type="checkbox"/>
Keskiviikko	<input type="checkbox"/>
Torstai	<input type="checkbox"/>
Perjantai	<input type="checkbox"/>
Lauantai	<input type="checkbox"/>
Sunnuntai	<input type="checkbox"/>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Jos valmistetta ei käytetä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/288/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PROTELOS 2 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.
Strontiumranelatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 2 g strontiumranelattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

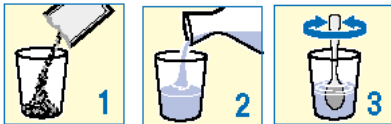
Sisältää myös aspartaamia (E951).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten.
14 annospussia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



	Viikko	
	1	2
Maanantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiistai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keskiviikko	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Torstai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perjantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lauantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sunnuntai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Jos valmistetta ei käytetä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/288/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PROTELOS 2 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.
Strontiumranelatti.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 2 g strontiumranelattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

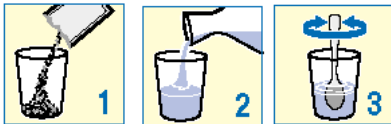
Sisältää myös aspartaamia (E951).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten.
28 annospussia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



	Viikko	Viikko	Viikko	Viikko
	1	2	3	4
Maanantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiistai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keskiviikko	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Torstai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perjantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lauantai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sunnuntai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Jos valmistetta ei käytetä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/288/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PROTELOS 2 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.
Strontiumranelatti.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 2 g strontiumranelattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

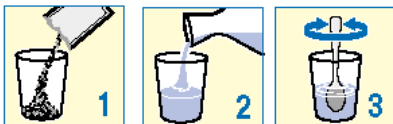
Sisältää myös aspartaamia (E951).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten.
56 annospussia
84 annospussia
100 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.
Jos valmistetta ei käytetä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/288/004 56 annospussia
EU/1/04/288/005 84 annospussia (kolme 28 annospussin pakkausta)
EU/1/04/288/006 100 annospussia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PROTELOS 2 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten.
Strontiumranelatti.
Suun kautta.

2. ANTOTAPA



3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 g

6. MUUTA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkauseloste: Tietoa potilaalle

PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten Strontiumranelaatit

Lue tämä pakkauseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkauseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkauselosteessa kerrotaan:

1. Mitä PROTELOS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROTELOSia
3. Miten PROTELOSia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PROTELOSin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PROTELOS on ja mihin sitä käytetään

PROTELOS on lääke, jota käytetään vaikean osteoporoosin hoitoon

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suuri murtumien riski ja joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia.

Strontiumranelaatit vähentää postmenopausaalisten naisten selkärangan ja lonkan murtumien riskiä.

Tietoa osteoporoosista (luukadosta)

Elimistö hajottaa jatkuvasti vanhaa luuta ja muodostaa uutta luukudosta. Mikäli sinulla on osteoporoosi, elimistösi hajottaa enemmän luuta kuin sitä muodostuu. Vähitellen luuta katoaa ja luut muuttuvat ohuiksi ja hauraksi. Tämä on erittäin yleistä vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

Monille osteoporoosi ei aiheuta oireita ja saattaa olla, ettet edes tiedä, että sinulla on osteoporoosi.

Osteoporoosin vuoksi sinulle voi todennäköisesti tulla luumurtumia, erityisesti selkärankaan, lonkkaan ja ranteisiin.

Miten PROTELOS vaikuttaa

PROTELOS, joka sisältää strontiumranelaatia, kuuluu luusairauksien hoitoon käytettyjen lääkkeiden ryhmään.

PROTELOS toimii vähentämällä luun hajoamista ja stimuloimalla luun uudelleenmuodostumista, ja siten vähentää murtumien riskiä. Äskettäin muodostunut luu on laadultaan normaalia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROTELOSia

Älä ota PROTELOSia

- jos olet allerginen strontiumranelaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai on ollut veritulppa (esim. jalan tai keuhkojen verisuonessa)
- jos et pysyvästi tai pitkään aikaan pysty liikkumaan eli käytät esim. pyörätuolia tai olet vuodelevossa tai jos olet menossa leikkaukseen tai toipumassa leikkauksesta. Laskimotukoksen

(veritulpan jalassa tai keuhkoissa) riski saattaa olla tavallista suurempi pitkäaikaisen liikuntakyvyttömyyden aikana.

- jos sinulla on todettu iskeeminen sydäntauti tai aivoverisuonisairaus, jos sinulla on esim. todettu sydäninfarkti, aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö), angina pectoris tai sydämen tai aivojen verisuonitukos
- jos sinulla on tai on ollut verenkiertohäiriöitä (perifeerinen valtimotauti) tai jos sinulle on tehty leikkaus jalkojen valtimoihin
- jos sinulla on korkea verenpaine, jota ei saada hoidolla hallintaan.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät PROTELOSia:

- jos sinulla on sydäntautiriski, esim. korkea verenpaine, korkea veren kolesterolipitoisuus, diabetes tai jos tupakoit
- jos sinulla on veritulppariski
- jos sinulla on vakava munuaissairaus.

Lääkäri arvioi sydämesi ja verisuonistosi tilan säännöllisesti, yleensä 6–12 kuukauden välein, niin kauan kuin käytät PROTELOS-hoitoa.

Jos sinulla ilmenee hoidon aikana allerginen reaktio (kuten kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, hengitys- tai nielemisvaikeuksia, ihottumaa), lopeta PROTELOS-hoito heti ja ota yhteys lääkäriin (ks. kohta 4).

PROTELOSin käytön yhteydessä on raportoitu mahdollisesti hengenvaarallisia ihottumia (Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja vaikea-asteisia yliherkkyysoireita [lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita]).

Vakavien ihoreaktioiden ilmaantumisen riski on Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin osalta suurimmillaan ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, osalta 3–6 hoitoviikon jälkeen.

Jos sinulle ilmaantuu ihottumaa tai vakavia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta PROTELOSin käyttö, hakeudu kiireellisesti lääkäriin ja kerro lääkärille, että käytät tätä lääkettä.

Jos sinulle kehittyy PROTELOSin käytön aikana Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita, sinulle ei saa enää koskaan aloittaa PROTELOS-hoitoa uudelleen.

Jos olet aasialaista syntyperää, sinulla saattaa olla muita suurempi ihoreaktioiden riski.

Aasialaista syntyperää olevilla, etenkin han-kiinalaisilla, potilailla tällaisten ihoreaktioiden riski saattaa olla ennakoitavissa. Vakavia ihoreaktioita kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on HLA-A*33:03- ja/tai HLA-B*58:01-geeni, kuin potilaille, joilla ei ole näitä geenejä.

Lääkäri kertoo sinulle, onko verikoe tarpeen ennen PROTELOS-hoitoa.

Lapset ja nuoret

PROTELOSia ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja PROTELOS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Sinun tulee keskeyttää PROTELOSin käyttö, jos joudut käyttämään suun kautta otettavia tetrasykliinejä, esim. doksisykliiniä, tai kinoloneja, esim. siprofloksasiinia, (kahdentyyppisiä antibiootteja). Voit ottaa PROTELOSia taas, kun olet lopettanut näiden antibioottien käytön. Jos olet epävarma asian suhteen, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

Jos otat kalsiumia sisältäviä lääkkeitä, sinun pitäisi odottaa ainakin 2 tuntia ennen kuin otat PROTELOSia.

Jos otat antasideja (näristyksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä), sinun pitäisi ottaa ne aikaisintaan 2 tuntia PROTELOSin ottamisen jälkeen. Jos tämä ei ole mahdollista, voit ottaa nämä kaksi lääkettä samaan aikaan.

Jos sinulta pitää ottaa veri- tai virtsanäyte kalsiumpitoisuuden tarkistamiseksi, kerro laboratoriohenkilökunnalle, että käytät PROTELOSia, sillä se saattaa häiritä joitakin testimenetelmiä.

PROTELOS ruuan ja juoman kanssa

Ruoka, maito ja maitotuotteet vähentävät strontiumranelaanin imeytymistä. PROTELOS suositellaan otettavaksi aterioiden välillä, mielellään nukkumaan mennessä, ainakin kaksi tuntia ruoan, maidon tai maitotuotteiden tai kalsiumlisien ottamisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Älä käytä PROTELOSia raskauden tai imetyksen aikana. Mikäli otat sitä vahingossa raskauden tai imetyksen aikana, lopeta käyttö välittömästi ja puhu asiasta lääkärillesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä että PROTELOS vaikuttaa autolla ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

PROTELOS sisältää aspartaamia (E 951)

Jos sairastat fenyyliketonuriaa (harvinainen, perinnöllinen aineenvaihduntahäiriö), puhu asiasta lääkärillesi ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä.

3. Miten PROTELOSia otetaan

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta osteoporoosin hoidosta.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

PROTELOS on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Suosittelun annos on yksi 2 g:n annospussi päivässä.

Suosittelun mukaan, otat PROTELOSin mennessäsi nukkumaan, mieluiten ainakin 2 tuntia ruokailun jälkeen. Voit asettua makuulle heti sen jälkeen, kun olet ottanut PROTELOSin.

Ota annospussin sisältämät rakeet suspensiona sekoitettuna vähintään 30 ml:n lasilliseen (noin kolmannes tavallisesta juomalasista) vettä (katso ohjeet alla). Koska PROTELOSilla voi olla yhteisvaikutuksia maidon tai maitotuotteiden kanssa, on tärkeää, että sekoitat PROTELOSin vain veden kanssa parhaan vaikutuksen varmistamiseksi.



1 Tyhjennä rakeet annospussista vesilasiiin;



2 Lisää vesi;



3 Sekoita, kunnes rakeet ovat tasaisesti sekoittuneet veteen.

Juo lääke heti. Älä jätä suspensiota yli 24 tunniksi ennen kuin juot sen. Jos jostakin syystä et voi juoda lääkettä heti, sekoita se uudestaan ennen juomista.

Lääkärisi saattaa neuvoa sinua ottamaan kalsiumia tai D-vitamiinia PROTELOSin lisäksi. Älä ota kalsiumlisää nukkumaanmenon aikaan samanaikaisesti PROTELOSin kanssa.

Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka kauan sinun tulee jatkaa PROTELOSin ottamista. Osteoporoosi vaatii tavallisesti pitkäaikaista hoitoa. On tärkeää, että jatkat PROTELOSin ottamista niin kauan kuin lääkärisi määrää sinulle tätä lääkettä.

Jos otat enemmän PROTELOSia kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman PROTELOS-annospussin kuin lääkäri on määrännyt, kerro siitä lääkärillesi tai apteekkiin. He voivat neuvoa sinua juomaan maitoa tai ottamaan antasideja, jotta vaikuttavan aineen imeytyminen vähenisi.

Jos unohtat ottaa PROTELOSia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota vain seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat PROTELOSin käytön

On tärkeää jatkaa PROTELOSin käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle. PROTELOS tehoa vaikea-asteisen osteoporoosin hoitoon vain, jos jatkat sen käyttöä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista, lopeta PROTELOSin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin:

Yleiset (saattavat esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä):

- Sydäninfarkti: äkillinen puristava kipu rintakehässä, joka saattaa säteillä vasempaan käsivarteeseen, leukaan, mahaan, selkään ja/tai hartioihin. Muita oireita saattavat olla pahoinvointi/oksentelu, hikoilu, hengenahdistus, sydämentykytys, (voimakas) väsymys ja/tai huimaus. Sydäninfarkteja saattaa esiintyä yleisesti potilailla, joilla on suuri sydäntautiriski. Lääkäri ei määrää sinulle PROTELOSia, jos sinulla on erityisen suuri riski.
- Laskimoveritulpat: jalan kipu, punoitus, turpoaminen, äkillinen rintakipu tai hengitysvaikeudet.

Harvinaiset (saattavat esiintyä yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- Vaikea-asteisen yliherkkyysoireyhtymän (lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita) oireet: aluksi flunssan kaltaisia oireita ja ihottumaa kasvoissa, mitä seuraa laaja-alainen ihottuma ja kuume (*melko harvinainen*), verikokeissa todettava suurentunut maksaentsyymipitoisuus (*melko harvinainen*), tiettyntyyppisten veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen (*harvinainen*) ja imusolmukkeiden suureneminen (*melko harvinainen*).

Hyvin harvinaiset (saattavat esiintyä yhdellä potilaalla 10 000:sta):

- Mahdollisesti hengenvaarallisten ihottumien (Stevens-Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin) oireet: vartalolla aluksi punoittavia kokardimaisia pilkkuja tai pyöreitä laikkuja, joiden keskellä on usein rakkula. Muita oireita voivat olla haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä sekä silmien sidekalvotulehdus (silmiin punoitus ja turpoaminen). Näihin mahdollisesti hengenvaarallisiin ihottumiin liittyy usein flunssan kaltaisia oireita. Ihottuma saattaa edetä laaja-alaisiksi rakkuloiksi tai ihon hilseilyksi.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

Kutina, nokkosihottuma, ihottuma, angioedeema (esim. kasvojen, kielen ja kurkun turpoaminen, hengitys- tai nielemisvaikeudet), luusto-, raaja-, lihas- ja/tai nivelkipu, lihaskrampit.

Yleiset:

Oksentelu, vatsakipu, ruokatorven refluksitauti, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, nukkumisvaikeudet, maksatulehdus (hepatiitti), raajojen turvotus, keuhkoputkien poikkeavan voimakas reaktiotaipumus (oireita ovat hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus sekä yskä), lisääntynyt lihasentsyymien (kreatiiniinifosfokinaasin) pitoisuus, suurentunut kolesterolipitoisuus. Pahoinvointi, ripuli, päänsärky, ekseema, muistivaikeudet, pyörtymiskohtaukset, kihelmöinti, heite- ja kiertohuimaus. Nämä haittavaikutukset olivat kuitenkin lieviä ja lyhytkestoisia ja eivät yleensä johtaneet potilaiden hoidon lopettamiseen. Kerro lääkärillesi, jos jokin vaiva on hankala tai kestää pitkään.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta):

Kouristuskohtaukset, suun ärsytys (esim. haavaumat suussa ja ientulehdus), hiustenlähtö, sekavuuden tunne, sairautentunne, suun kuivuminen, ihon ärsytys.

Harvinainen:

Verisolujen muodostumisen väheneminen luuytimessä.

Jos PROTELOS-hoito on lopetettu yliherkkyysoireiden vuoksi, älä käytä sitä enää uudelleen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. PROTELOSin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä rasiassa ja annospusseissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Strontiumranelatti on stabiili suspensiossa 24 tuntia veteen sekoittamisesta. On kuitenkin suositeltavaa juoda suspensio välittömästi valmistuksen jälkeen (katso kohta 3).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PROTELOS sisältää

- Vaikuttava aine on strontiumranelatti. Yksi annospussi sisältää 2 g strontiumranelattia.
- Muut aineet ovat aspartaami (E951), maltodekstriini, mannitoli (E421).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

PROTELOS on pakattu annospusseihin, jotka sisältävät keltaisia rakeita oraalisuspensiota varten. PROTELOS on saatavilla rasioissa, joissa on 7, 14, 28, 56, 84 tai 100 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

Valmistaja(t)

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellä mainittua lääkevalmistetta koskevan myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportista, lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan toimittama myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportti noudattaa heidän veloitettaan toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS) vakavien sydänhäiriöiden riskin arvioimiseksi, jota on edellytetty artiklan 20 mukaisen prosessin EMA/112925/2014 aikana.

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen katsoi myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportista saatavana olevien tietojen perusteella, että muutokset myyntiluvan ehtoihin ovat aiheellisia.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Edellä mainittua lääkevalmistetta koskevista tutkimustuloksista tehtyjen tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että näiden lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että edellä mainitun lääkevalmisteen myyntilupaa on muutettava.