

**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

Postmenopausaalisilla 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 potilaalla 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 luille 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, hepatiittiä, 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 testitulos on toisen tai kummankin alleelin suhteen positiivinen, PROTELOS-hoitoa ei pidä aloittaa. Jos genotyyppityksessä 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 strontiumranelaaatin 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, strontiumranelaaatin 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 strontiumranelaaatin ottoa tai yhtä aikaa sen kanssa johti strontiumranelaaatin imeytymisen pieneen vähenemiseen (AUC laski 20-25 %), kun taas annettaessa antasidi kaksi tuntia strontiumranelaaatin 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-vitamiinilaisien 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), H<sub>2</sub>-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 strontiumranelaaatin 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

Strontiumranelaaatin 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

Strontiumranelaatilla 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 strontiumranelaatilla 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 kliinisten 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 yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä)                            |
|                                          | Harvinainen       | Luuytimen vajaatoiminta#<br>Eosinofilia (ihon yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä)   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus            | Yleinen           | Hyperkolesterolemia                                                                 |
| Psyykkiset häiriöt                       | Yleinen           | Unettomuus                                                                          |
|                                          | Melko harvinainen | Sekavuus                                                                            |
| Hermosto                                 | Yleinen           | Päänsärky                                                                           |
|                                          |                   | Tajunnan häiriöt                                                                    |
|                                          |                   | Muistinmenetys                                                                      |
|                                          |                   | Heitehuimaus                                                                        |
|                                          |                   | Parestesiat                                                                         |
|                                          | Melko harvinainen | Kouristuskohotukset                                                                 |
| Kuulo ja tasapainoelin                   | 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                                                                             |
|                                          |                   | Ilmavaivat                                                                          |
|                                          | Melko harvinainen | Suun limakalvon ärsytys (suutulehdus ja/tai suun haavaumat)<br>Suun kuivuminen      |
| Maksa ja sappi                           | Yleinen           | Hepatiitti                                                                          |
|                                          | Melko harvinainen | Seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu (ihon yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä) |

| Elinjärjestelmä                              | Esiintyvyys       | Haittavaikutus                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos                     | Hyvin yleinen     | Ihon yliherkkyyssreaktiot (ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema) <sup>§</sup>                                                        |
|                                              | Yleinen           | Ekseema                                                                                                                                  |
|                                              | Melko harvinainen | Dermatiitti                                                                                                                              |
|                                              |                   | Hiustenlähtö                                                                                                                             |
|                                              | Harvinainen       | Lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS) (ks. kohta 4.4) <sup>#</sup>                                    |
|                                              | Hyvin harvinainen | Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi* (ks. kohta 4.4) <sup>#</sup> |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                | Hyvin yleinen     | Lihaskipu ja luustokipu (lihaskouristus, lihaskipu, luukipu, nivelkipu, raajakipu) <sup>*</sup>                                          |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen           | Perifeerinen turvotus                                                                                                                    |
|                                              | Melko harvinainen | Kuume (ihon yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä)                                                                                          |
|                                              |                   | Sairaudentunne                                                                                                                           |
| Tutkimukset                                  | Yleinen           | Kreatiinifosfokinaasin (CPK) aktiivisuuden nousu veressä <sup>a</sup>                                                                    |

<sup>§</sup> Esiintyvyys oli kliinissä tutkimuksissa samankaltainen lääkeainetta ja lumelääkettä saaneissa ryhmissä.

\* Raportoitu Aasian maissa harvinaisina tapauksina.

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

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Laskimotromboembolia*

Laskimotromboembolioiden vuosittaisesta 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*

Postmenopausaalisilla 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 postmenopausaalisille naisille, todettiin strontiumranelatin hyvä siedettävyyttä. 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*, strontiumranelaatit:

- 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.

Strontiumranelaatit aktiivisuutta on tutkittu lukuisissa ei-kliinisissä malleissa. Erityisesti terveillä rotilla strontiumranelaatit 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.

Strontiumranelaatit 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 strontiumranelaatihoidon jälkeen (annos 2 g päivässä).

Strontiumin luuhun jakautumisen (ks. kohta 5.2) ja strontiumin kalsiumiin verrattuna voimakkaamman röntgensäteiden absorptioiden 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 resorptioiden merkkiaineiden (ristisidoksia sisältävät seerumin C-telopeptidi ja virtsan N-telopeptidi) määrä väheni 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta jopa 3 vuoden ajan.

Strontiumranelaatit 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 strontiumranelaatia 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 yleisterveystien 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 murtumaurautta.

**Taulukko 1: Nikamamurtumien esiintyvyys ja suhteellisen riskin pieneminen potilailla**

| Tutkimus                                     | Plasebo  | PROTELOS | Suhteellisen riskin pieneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo |
|----------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------------------------------------|
| <b>SOTI</b>                                  | 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                                        |
| <b>TROPOS</b>                                | 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 hoitojakson 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  $\leq -3$  SD (valmistajan raja-alue vastaa -2,4 SD käyttäen NHANES III:sta) ja ikänä  $\geq 74$  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  $\geq 74$  vuotta**

| Tutkimus                      | Plasebo | PROTELOS | Suhteellisen riskin pieneminen vs. plasebo (95 % CI), p-arvo |
|-------------------------------|---------|----------|--------------------------------------------------------------|
| <b>TROPOS</b>                 | 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 ( $p < 0,001$ ).

### **Pediatriset potilaat**

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset PROTELOS-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien osteoporoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 strontiumranelaatian 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. Strontiumranelaatien 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.

Strontiumranelatiin 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 strontiumranelatiin kertymisestä luustoon ovat vähäisiä.

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

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

Strontiumranelatista 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.
- Strontiumranelatti 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/polyetyleni/alumiini/polyetyleni-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 määritetty 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 määräävän 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 lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (esim. ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, kuten adenopatiaa, hepatiittiä, interstitiaalinen munuaissairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus), PROTELOS-hoito on heti lopetettava. Jos potilaalle on kehittynyt PROTELOS-valmisteen käyttöön liittyvä Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkeaineihottuma, 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 varotoimista 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**

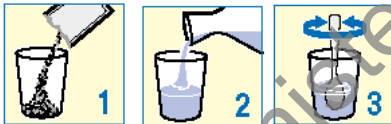
Sisältää myös aspartaamia (E951).

**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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**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**

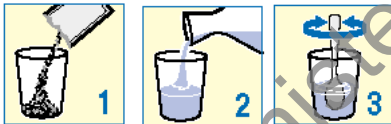
Sisältää myös aspartaamia (E951).

**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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**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**

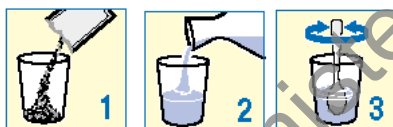
Sisältää myös aspartaamia (E951).

**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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## 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

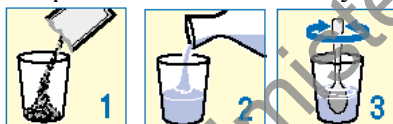
Sisältää myös aspartaamia (E951).

### 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**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **PROTELOS 2 g rakeet oraalisuspensiota varten** Strontiumranelaatit

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. 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 pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa 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 yliherkkyyssreaktioita [lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita]).

Vakavien ihoreaktioiden ilmaantumisriski on Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin osalta suurimmillaan ensimmäisen hoitoviikon aikana ja lääkeaineihottuman, 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 lääkeaineihottuma, 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, (kahdentyypisiä 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 strontiumranelatiin 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, että 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.



Tyhjennä rakeet annospussista vesilasiin;



Lisää vesi;



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 unohdat 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 yliherkkyysreaktion (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 kokardimaaisia pilkkuja tai pyöreitä laikkuja, joiden keskellä on usein rakkula. Muita oireita voivat olla haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä sekä silmien sidekalvotulehdus (silmien 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 yliherkkyyssreaktion 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.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

### **Myyntiluvan 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  
MYNTILUPIEN 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 velvoitettaan toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS) vakavien sydänhäiriöiden riskin arvioimiseksi, jota on edellytetty artiklan 20 mukaisen prosessin EMA/112925/2014 aikana.

Lääketurvallisuuden 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.