

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna vrećica sadrži i 20 mg aspartama (E951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Granule za oralnu suspenziju  
Žute granule

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje teške osteoporoze:

- u žena u poslijemenopauzi
- u odraslih muškaraca

s visokim rizikom za nastanak prijeloma, kod kojih liječenje s drugim lijekovima odobrenima za liječenje osteoporoze nije moguće zbog, na primjer, kontraindikacija ili nepodnošenja. Kod žena u poslijemenopauzi, stroncijev ranelat smanjuje rizik nastanka prijeloma kralježnice i kuka (vidjeti dio 5.1).

Odluka o propisivanju stroncijevog ranelata mora se temeljiti na procjeni ukupnog individualnog rizika za bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju osteoporoze.

#### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna vrećica od 2 g jedanput na dan peroralnom primjenom.

Zbog naravi bolesti koja se liječi, stroncijev ranelat je namijenjen dugotrajnoj primjeni.

Apsorpciju stroncijeva ranelata smanjuju hrana, mlijeko i mliječni proizvodi te se stoga PROTELOS mora uzimati između obroka. Imajući u vidu sporu apsorpciju, PROTELOS treba uzimati u vrijeme odlaska na spavanje, po mogućnosti najmanje dva sata nakon jela (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Bolesnici koji uzimaju stroncijev ranelat trebaju primati i nadopunu vitamina D i kalcija, ako unos tih tvari hranom nije dovoljan.

#### *Starije osobe*

Djelotvornost i sigurnost stroncijeva ranelata provjerena je u žena širokog dobnog raspona (do 100 godina pri uključivanju u istraživanje) s osteoporozom u poslijemenopauzi. Dozu s obzirom na dob ne treba prilagođavati.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Stroncijev se ranelat ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U osoba s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-70 ml/min) dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Budući da se stroncijev ranelat ne metabolizira, u osoba s oštećenom funkcijom jetre dozu ne treba prilagođavati.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka PROTELOS u djece starosti do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Granule iz vrećice moraju se uzeti u obliku suspenzije pripravljene u čaši vode s najmanje 30 ml vode (otprilike trećina uobičajene čaše).

Premda su ispitivanja lijeka u primjeni pokazala da je stroncijev ranelat u suspenziji stabilan 24 sata nakon priprave, suspenziju se mora popiti odmah nakon njene priprave.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojeći ili prethodni događaji venske tromboembolije (VTE), uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju.

Privremena ili trajna imobilizacija zbog npr. oporavka poslije operacije ili produljenog mirovanja u krevetu.

Dokazana, postojeća ili prethodna ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest u anamnezi.

Nekontrolirana hipertenzija.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Kardijalni ishemijski događaji*

Iz zbirnih podataka iz randomiziranih placebom kontroliranih ispitivanja bolesnika s osteoporozom u postmenopauzi primijećen je značajan porast infarkta miokarda kod bolesnika liječenih PROTELOS-om u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je procijeniti rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika prije početka liječenja.

Bolesnici sa značajnim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) smiju se liječiti stroncijevim ranelatom samo nakon pažljive procjene (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Tijekom liječenja PROTELOS-om, ovi kardiovaskularni rizici trebaju se pratiti u redovitim intervalima, u pravilu svakih 6 do 12 mjeseci.

Liječenje se mora prekinuti ako bolesnik razvije ishemijsku bolest srca, perifernu arterijsku bolest, cerebrovaskularnu bolest ili ako ima nekontroliranu hipertenziju (vidjeti dio 4.3).

#### *Venska tromboembolija*

U placebom kontroliranim istraživanjima III. faze, terapija stroncijevim ranelatom bila je povezana s godišnjim porastom incidencije venske tromboembolije (VTE), uključivši plućnu emboliju (vidjeti

dio 4.8). Uzrok te pojave nije poznat. Primjena PROTELOS-a je kontraindicirana u osoba koje imaju VTE u anamnezi (vidjeti dio 4.3), a mora se primjenjivati s oprezom u osoba s povećanim rizikom od VTE.

Pri liječenju bolesnika starijih od 80 godina s rizikom od VTE, potrebno je preispitati nastavak liječenja s PROTELOS-om. Liječenje PROTELOS-om treba što je prije moguće prekinuti u slučaju bolesti ili stanja koje dovodi do imobilizacije (vidjeti dio 4.3) te provesti preventivne mjere. Terapija se ne smije opet nastaviti ukoliko takvo stanje nije u potpunosti izliječeno i dok bolesnik nije opet potpuno pokretan. Kada se pojavi VTE, PROTELOS treba odmah prestati uzimati.

#### *Primjena pri oštećenoj funkciji bubrega*

Budući da nema podataka o sigurnosti terapije stroncijevim ranelatom s obzirom na utjecaj na koštano tkivo u osoba s teško oštećenom funkcijom bubrega, PROTELOS se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (vidjeti dio 5.2). U skladu s dobrom medicinskom praksom, preporučuje se redovita kontrola bubrežne funkcije u osoba s kroničnim oštećenjem bubrega. Nastavak terapije PROTELOS-om u bolesnika u kojih je nastupilo teško oštećenje bubrega mora se razmotriti na individualnoj osnovi.

#### *Kožne reakcije*

Pri primjeni PROTELOS-a zabilježeni su slučajevi po život opasnih kožnih reakcija (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS).

Bolesnici se moraju obavijestiti o znakovima i simptomima, te se trebaju pažljivo pratiti u vezi kožnih reakcija. Najveći rizik od pojave SJS ili TEN je unutar prvih tjedana liječenja, a za DRESS obično oko 3-6 tjedana.

Ukoliko su prisutni simptomi ili znakovi SJS ili TEN (npr. progresivni kožni osip s mjehurićima ili mukoznim lezijama) ili DRESS (npr. osip, vrućica, eozinofilija i sustavni simptomi (npr. adenopatija, hepatitis, intersticijska nefropatija, intersticijska bolest pluća) treba odmah prekinuti primjenu PROTELOS-a.

Najbolji rezultati liječenja SJS, TEN ili DRESS su postignuti u slučajevima rane dijagnoze i trenutnog prekida primjene svakog lijeka na koji se sumnja da je uzrokovao reakciju. Što raniji prestanak primjene suspektnog lijeka je povezan s boljom prognozom. U većini slučajeva je ishod DRESS-a povoljan nakon prestanka primjene PROTELOS-a i nakon uvođenja liječenja kortikosteroidima kada je neophodno. Oporavak može biti spor te je nekim slučajevima zabilježeno ponovno javljanje sindroma po prestanku kortikosteroidne terapije.

Ukoliko je bolesnik razvio SJS, TEN ili DRESS za vrijeme primjene PROTELOS-a, kod takvog bolesnika se nikad ne smije opet započeti liječenje s PROTELOS-om.

Zabilježena je veća incidencija, iako još uvijek rijetka, reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip, SJS ili TEN u bolesnika azijskog porijekla.

#### *Interakcije s laboratorijskim pretragama*

Stroncij ometa određivanje koncentracija kalcija u krvi i urinu kolorimetrijskim metodama. Stoga se u kliničkoj praksi valja služiti induktivno spregnutom plazma atomskom emisijskom spektrometrijom ili atomskom apsorpcijskom spektrometrijom, kako bi se osiguralo pouzdano mjerenje koncentracija kalcija u krvi i urinu.

#### *Pomoćna tvar*

PROTELOS sadržava izvor fenilalanina, koji može biti štetan za osobe s fenilketonurijom.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Hrana, mlijeko i mliječni proizvodi te lijekovi koji sadržavaju kalcij mogu smanjiti bioraspoloživost stroncijeva ranelata za oko 60-70%. Stoga razmak između uzimanja PROTELOS-a i tih proizvoda mora iznositi najmanje dva sata (vidjeti dio 5.2)

Budući da dvovalentni kationi mogu stvarati komplekse s peroralno uzetim tetraciklinskim i kinolonskim antibioticima na gastrointestinalnoj razini i time smanjiti njihovu apsorpciju, ne preporučuje se istodobna primjena stroncijeva ranelata i tih lijekova. Kao mjeru opreza, primjenu PROTELOS-a mora se obustaviti za vrijeme liječenja peroralnim tetraciklinskim ili kinolonskim antibioticima.

Kliničko istraživanje interakcija *in vivo* pokazalo je da se primjenom aluminijske i magnezijeve hidroksida dva sata prije ili istodobno sa stroncijevim ranelatom blago smanjila apsorpcija stroncijeva ranelata (smanjenje AUC za 20-25 %), a da se apsorpcija gotovo uopće nije promijenila kada se antacid davao dva sata nakon stroncijeva ranelata. Stoga antacide treba, po mogućnosti, uzimati najmanje dva sata nakon PROTELOS-a. No kada takav način doziranja nije praktičan zbog preporuke da se PROTELOS uzima u vrijeme odlaska na počinak, prihvatljivo je uzeti oba lijeka istodobno.

Nije uočena interakcija s nadopunama vitamina D za peroralnu primjenu.

Tijekom kliničkih istraživanja nije bilo dokaza klinički značajnih interakcija, kao niti značajnog porasta razine stroncija u krvi pri istodobnom uzimanju lijekova za koje se očekivalo da će se u ciljnoj populaciji često propisivati istodobno s PROTELOS-om. Među te se lijekove ubrajaju: nesteroidni protuupalni lijekovi (uključivši acetilsalicilnu kiselinu), anilidi (npr. paracetamol), H<sub>2</sub>-blokatori i inhibitori protonske pumpe, diuretici, digoksin i kardijalni glikozidi, organski nitrati i ostali vazodilatatori za srčane bolesti, blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, selektivni agonisti beta-2-adrenoreceptora, peroralni antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, statini, fibrati i derivati benzodiazepina.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Nema podataka o primjeni stroncijeva ranelata u trudnica.

Istraživanja u životinja pokazala su reverzibilne učinke na kost u mladunčadi ženki štakora i kunića, koje su primale velike doze stroncijeva ranelata za vrijeme graviditeta (vidjeti dio 5.3). Uzima li se PROTELOS nehotice u trudnoći, liječenje se mora obustaviti.

##### *Dojenje*

Fizikalno-kemijski podaci ukazuju da se stroncijev ranelat izlučuje u majčino mlijeko. PROTELOS se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

##### *Plodnost*

Nisu uočeni učinci na plodnost mužjaka i ženki u istraživanjima na životinjama.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Stroncijev ranelat ne utječe ili utječe zanemarivo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

PROTELOS je ispitivan u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila otprilike 8000 ispitanika.

Dugoročna sigurnost ocjenjivana je u ispitivanjima III. faze u žena s osteoporozom u poslijemenopauzi, koje su stroncijev ranelat u dozi od 2 g/dan (n=3352) ili placebo (n=3317) uzimale u trajanju sve do 60 mjeseci. Srednja dob bolesnica pri uključivanju u ispitivanja bila je 75 godina, a 23% uključenih bolesnica bilo je u dobi od 80 do 100 godina.

Nije bilo razlike u prirodi nuspojava između grupa bez obzira da li su bolesnici prilikom uključivanja u ispitivanje bili mlađi ili stariji od 80 godina.

Sveukupne stope incidencije nuspojava pri uzimanju stroncijeva ranelata nisu se razlikovale od onih pri uzimanju placeba, a nuspojave su obično bile blage i prolazne. Najčešće nuspojave bile su mučnina i proljev, a općenito su se javljale na početku terapije, te među skupinama nije bilo uočljivih razlika. Terapija je prekidana uglavnom zbog mučnine (1,3% u skupini koja je uzimala placebo i 2,2 % u skupini koja je uzimala stroncijev ranelat).

U ispitivanjima III. faze godišnja incidencija venske tromboembolije (VTE), promatrana tijekom 5 godina, bila je oko 0,7 %, a relativni je rizik u bolesnika koji su uzimali stroncijev ranelat bio 1,4 (95% CI = [1,0; 2,0]) u usporedbi s onima koji su uzimali placebo (vidjeti dio 4.4).

Iz zbirnih podataka iz randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja bolesnica s osteoporozom u postmenopauzi primijećen je značajan porast infarkta miokarda kod bolesnica liječenih PROTELOS-om u usporedbi s placebo (1,7% u usporedbi s 1,1 %), s relativnim rizikom od 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

#### Tabularni prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja stroncijevog ranelata u promet.

Nuspojave, definirane kao štetni događaji koji su tijekom ispitivanja III. faze bili barem moguće povezani s liječenjem stroncijevim ranelatom, navedene su niže i prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način (učestalost u odnosu na placebo): vrlo često (>1/10); često (>1/100, <1/10); manje često (>1/1000, <1/100); rijetko (>1/10 000, <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>                 | Postotak bolesnika koji su doživjeli nuspojavu |                  |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
|                                                        | Terapija                                       |                  |
|                                                        | Stroncijev ranelat (n=3352)                    | Placebo (n=3317) |
| <i>Kategorija učestalosti</i><br>Nuspojava             |                                                |                  |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                       |                                                |                  |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>               |                                                |                  |
| Konfuzno stanje                                        | -                                              | -                |
| Nesanica                                               | -                                              | -                |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |                                                |                  |
| <i>Često:</i>                                          |                                                |                  |
| Glavobolja                                             | 3,3%                                           | 2,7%             |
| Poremećaji svijesti                                    | 2,6%                                           | 2,1%             |
| Gubitak pamćenja                                       | 2,5%                                           | 2,0%             |
| <i>Manje često:</i>                                    |                                                |                  |
| Napadaji                                               | 0,4%                                           | 0,1%             |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>               |                                                |                  |
| Parestezija                                            | -                                              | -                |
| Omaglica                                               | -                                              | -                |
| Vrtoglavica                                            | -                                              | -                |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                                                |                  |
| <i>Često:<sup>d</sup></i>                              |                                                |                  |
| Infarkt miokarda                                       | 1,7%                                           | 1,1%             |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |                                                |                  |
| <i>Često:</i>                                          |                                                |                  |
| Venska tromboembolija (VTE)                            | 2,7%                                           | 1,9%             |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |                                                |                  |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>               |                                                |                  |
| Bronhalna hiperreaktivnost                             | -                                              | -                |

|                                                                                                             |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                                                                         |      |      |
| <i>Često:</i>                                                                                               |      |      |
| Mučnina                                                                                                     | 7,1% | 4,6% |
| Proljev                                                                                                     | 7,0% | 5,0% |
| Meke stolice                                                                                                | 1,0% | 0,2% |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Povraćanje                                                                                                  | -    | -    |
| Bol u abdomenu                                                                                              | -    | -    |
| Iritacija usne sluznice (stomatitis i/ili ulceracije usne šupljine)                                         | -    | -    |
| Gastroezofagealni refluks                                                                                   | -    | -    |
| Dispepsija                                                                                                  | -    | -    |
| Konstipacija                                                                                                | -    | -    |
| Flatulencija                                                                                                | -    | -    |
| Suha usta                                                                                                   | -    | -    |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                                                                              |      |      |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Povišenje serumskih transaminaza (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)                            | -    | -    |
| Hepatitis                                                                                                   | -    | -    |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                                                                    |      |      |
| <i>Često:</i>                                                                                               |      |      |
| Dermatitis                                                                                                  | 2,3% | 2,0% |
| Ekcem                                                                                                       | 1,8% | 1,4% |
| <i>Rijetko:</i>                                                                                             |      |      |
| DRESS (vidjeti dio 4.4)                                                                                     | -    | -    |
| <i>Vrlo rijetko:</i>                                                                                        |      |      |
| Teške kožne nuspojave (SCARs): Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4) | -    | -    |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Kožne reakcije preosjetljivosti (osip, pruritus, urtikarija, angioedem)                                     | -    | -    |
| Alopecija                                                                                                   | -    | -    |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>                                                 |      |      |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Mišićno-koštana bol (spazam mišića, mialgija, bol u kostima, artralgija te bol u ekstremitetu)              | -    | -    |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>                                                        |      |      |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Periferni edemi                                                                                             | -    | -    |
| Pireksija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)                                                   | -    | -    |
| Malaksalost                                                                                                 | -    | -    |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>                                                                    |      |      |
| <i>Učestalost nepoznata:<sup>a</sup></i>                                                                    |      |      |
| Zatajenje koštane srži                                                                                      | -    | -    |
| Eozinofilija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)                                                | -    | -    |
| Limfadenopatija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)                                             | -    | -    |
| <b>Pretrage</b>                                                                                             |      |      |
| <i>Često:</i>                                                                                               |      |      |
| Porast kreatinfosfokinaze (CPK) <sup>b</sup> u krvi                                                         | 1,4% | 0,6% |

<sup>a</sup> Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>b</sup> Porast vrijednosti mišićno-koštane frakcije > 3 puta iznad gornje granice normalnog raspona. U većini slučajeva te su se vrijednosti spontano normalizirale bez promjena u terapiji.

<sup>c</sup> U azijskim državama: prijavljeni kao rijetko

<sup>d</sup> Zbirni podaci iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja na bolesnicama s postmenopauzalnom osteoporozom, bolesnice liječene stroncijevim ranelatom (N=3803, 11 270 bolesnik-godina liječenja) uspoređene s bolesnicama koje su primale placebo (N=3769, 11 250 bolesnik-godina liječenja).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi

Kliničko istraživanje višekratnih doza od 4 g stroncijeva ranelata dnevno tijekom 25 dana pokazalo je da su zdrave žene u poslijemenopauzi dobro podnosile lijek. Jednokratne doze do 11 g nisu u mladih i zdravih muških dobrovoljaca izazvale nijedan određeni simptom.

#### Zbrinjavanje

Nakon epizoda predoziranja tijekom kliničkih ispitivanja (do 4 g/dan tijekom najviše 147 dana) nisu zamijećeni klinički značajni događaji.

Primjena mlijeka ili antacida može pomoći u smanjenju apsorpcije djelatne tvari. U slučaju znatnog predoziranja treba razmotriti mogućnost izazivanja povraćanja radi uklanjanja neapsorbirane djelatne tvari.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju - ostali lijekovi koji utječu na građu i mineralizaciju kosti, ATK oznaka: M05BX03

#### *Mehanizam djelovanja*

Stroncijev ranelat *in vitro*:

- pospješuje stvaranje kosti u kulturama koštanoga tkiva, kao i umnažanje preteča osteoblasta i sintezu kolagena u kulturi koštanih stanica;
- smanjuje resorpciju kosti slabeći diferencijacijsku i resorpcijsku sposobnost osteoklasta.

Time se ravnoteža pri pregradnji kosti pomiče na stranu stvaranja kosti.

Aktivnost stroncijeva ranelata istražena je u različitim nekliničkim modelima. Stroncijev ranelat osobito je u štakora povećao masu trabekularne kosti te broj trabekula i njihovu debljinu; što rezultira povećanom čvrstoćom kosti.

U koštanom tkivu životinja i ljudi koji su primali lijek, stroncij se pretežno adsorbirao na površinu kristala i samo neznatno nadomještao kalcij u apatitnim kristalima novostvorene kosti. Stroncijev ranelat ne mijenja obilježja koštanih kristala. U materijalu dobivenom biopsijom kriste ilijake nakon terapije stroncijevim ranelatom u dozi od 2 g na dan tijekom razdoblja do 60 mjeseci u sklopu ispitivanja III. faze nije bilo nikakvih znakova štetnih učinaka na kvalitetu ni na mineralizaciju kosti.

Zahvaljujući kombiniranom djelovanju raspodjele stroncija u kosti (vidjeti dio 5.2) i pojačane apsorpcije stroncija mjerene rendgenski, u usporedbi s kalcijem, povećava se mineralna gustoća kosti (BMD) mjerena dvoenergetskom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (DXA). Dostupni podaci pokazuju da su ti čimbenici bili odgovorni za oko 50 % izmjerene promjene BMD tijekom 3 godine uzimanja PROTELOS-a u dozi od 2 g/dan. To valja imati na umu pri tumačenju promjena BMD pri liječenju PROTELOS-om. U ispitivanjima III. faze, kojima je dokazana djelotvornost PROTELOS -a

u sprječavanju prijeloma, izmjerena BMD povećavala se pri uzimanju PROTELOS -a u odnosu na početnu vrijednost za oko 4 % godišnje u slabinskim kralješcima i oko 2 % godišnje u vratu bedrene kosti te se do kraja istraživanja, nakon 3 godine, ovisno o istraživanju, povećala za ukupno 13 % do 15 %, odnosno za 5 % do 6 %, ovisno o istraživanju.

U ispitivanjima III. faze vrijednosti biokemijskih pokazatelja stvaranja kosti (alkalna fosfataza specifična za koštano tkivo i C-terminalni propeptid prokolagena tipa I) su porasle, a vrijednosti pokazatelja resorpcije kosti (serumski C-telopeptid i urinarni N-telopeptid poprečno vezan) su se smanjile u usporedbi s placebom, počevši od trećeg mjeseca do 3 godine liječenja.

Kao posljedica farmakološkog učinka stroncijeva ranelata, uočeno je blago smanjenje serumskih koncentracija kalcija i paratireoidnog hormona (PTH) te porast koncentracija fosfora i ukupne aktivnosti alkalne fosfataze u krvi, no bez vidljivih kliničkih posljedica.

#### *Klinička djelotvornost*

Osteoporoza se definira kao BMD kralješnice ili kuka koja je za 2,5 SD niža, ili još niža od srednje vrijednosti u zdrave, mlade populacije. Brojni su čimbenici rizika povezani s pojavom osteoporoze u poslijemenopauzi, uključivši malu koštanu masu, slabu mineralnu gustoću kosti, ranu menopauzu, pušenje u anamnezi i obiteljsku povijest pojave osteoporoze. Klinička posljedica osteoporoze je pojava prijeloma. Rizik od prijeloma povećava se s brojem prisutnih čimbenika rizika.

#### **Liječenje osteoporoze u poslijemenopauzi:**

Program ispitivanja PROTELOS-a u sprječavanju prijeloma sastojao se od dvaju placebom kontroliranih ispitivanja III. faze: ispitivanje SOTI i ispitivanje TROPOS. Ispitivanje SOTI obuhvatilo je 1649 žena u poslijemenopauzi, s potvrđenom osteoporozom (smanjena BMD donjih slabinskih kralješaka i prisutnost prijeloma kralješnice), srednje dobi od 70 godina. U ispitivanju TROPOS sudjelovala je 5091 žena u poslijemenopauzi s osteoporozom (niska BMD vrata bedrene kosti i prisutnost prijeloma u više od polovine ispitanica), srednje dobi od 77 godina. U oba ispitivanja, SOTI i TROPOS, sudjelovalo je 1556 bolesnica starijih od 80 godina pri uključivanju u ispitivanje (23,1 % populacije iz ispitivanja). Uz liječenje (2 g/dan stroncijeva ranelata ili placebo), bolesnice su za trajanja oba ispitivanja primale prilagođenu nadopunu kalcija i vitamina D.

PROTELOS je u ispitivanju SOTI tijekom 3 godine smanjio relativni rizik od novog prijeloma kralješnice za 41 % (Tablica 1). Učinak je bio statistički značajan od prve godine terapije. Slična je korist uočena i u žena s više prijeloma na početku ispitivanja. S obzirom na kliničke prijelome kralješnice (definirane kao prijelome povezane s boli u leđima i/ili smanjenjem visine tijela za barem 1 cm), PROTELOS je rizik od tih prijeloma smanjio za 38 %. PROTELOS je, u usporedbi s placebom, smanjio i broj bolesnica čija se visina tijela smanjila za više od 1 cm. Procjena kvalitete života specifičnom ljestvicom QUALIOST, kao i procjenom općeg zdravstvenog stanja (General Health perception score) ljestvicom SF-36 također je pokazala koristi PROTELOS-a u odnosu na placebo.

Ispitivanjem TROPOS potvrđena je djelotvornost PROTELOS-a u smanjenju rizika od novih prijeloma kralješnice, uključujući i za bolesnice s osteoporozom bez prijeloma zbog krhkosti kosti na početku ispitivanja.

**Tablica 1: Incidencija prijeloma vratne kralješnice i smanjenje relativnog rizika**

|                                             | Placebo | PROTELOS | Smanjenje relativnog rizika vs. placebo (95 % CI), vrijednost p |
|---------------------------------------------|---------|----------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>SOTI</b>                                 | N=723   | N=719    |                                                                 |
| Novi prijelom kralješnice tijekom 3 godine  | 32,8%   | 20,9%    | 41% (27-52), p<0.001                                            |
| Novi prijelom kralješnice tijekom 1. godine | 11,8%   | 6,1%     | 49% (26-64), p<0.001                                            |

|                                                     |         |         |                      |
|-----------------------------------------------------|---------|---------|----------------------|
| Novi klinički prijelom kralježnice tijekom 3 godine | 17,4%   | 11,3%   | 38% (17-53), p<0.001 |
| <b>TROPOS</b>                                       | N=1.823 | N=1.817 |                      |
| Novi prijelom kralježnice tijekom 3 godine          | 20,0%   | 12,5%   | 39% (27-49), p<0.001 |

Združena analiza podataka iz ispitivanja SOTI i TROPOS u bolesnika starijih od 80 godina pri uključivanju u ispitivanje, pokazala je da je PROTELOS tijekom 3 godine smanjio relativni rizik od novih prijeloma kralježnice za 32 % (pojavnost prijeloma 19,1 % u skupini koja je uzimala stroncijev ranelat naspram 26,5 % u skupini koja je uzimala placebo).

Združena *a posteriori* analiza podataka iz ispitivanja SOTI i TROPOS o bolesnicama čija je BMD lumbalne kralježnice i/ili vrata bedrene kosti na početku ispitivanja bila u rasponu osteopenije, bez prisutnosti prijeloma, no s najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika za prijelom (N = 176), pokazala je da je PROTELOS tijekom 3 godine smanjio rizik od prvog prijeloma kralježnice za 72 % (incidencija prijeloma kralježnice 3,6 % u skupini koja je uzimala stroncijev ranelat naspram 12,0 % u skupini koja je uzimala placebo).

Provedena je i *a posteriori* analiza podskupine bolesnika u ispitivanju TROPOS, koja je bila od osobitog medicinskog interesa i u koje je postojao visok rizik od prijeloma [definiran vrijednostima BMD vrata bedrene kosti  $\leq -3$  SD (raspon proizvođača lijeka, jednak je rasponu od -2,4 SD prema ljestvici NHANES III) i dobi  $\geq 74$  godine (n=1977, tj. oko 40 % populacije uključene u istraživanje TROPOS)]. U te je skupine PROTELOS tijekom 3 godine liječenja smanjio rizik od prijeloma bedrene kosti za 36 % u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (Tablica 2).

**Tablica 2.** Incidencija prijeloma kuka i smanjenje relativnog rizika u ispitanicima s BMD  $\leq -2,4$  SD (NHANES III) u dobi  $\geq 74$  godine

|                                 | Placebo | PROTELOS | Smanjenje relativnog rizika vs. placebo (95% CI), vrijednost p |
|---------------------------------|---------|----------|----------------------------------------------------------------|
| <b>TROPOS</b>                   | N=995   | N=982    |                                                                |
| Prijelomi kuka tijekom 3 godine | 6,4%    | 4,3%     | 36% (0-59), p=0,046                                            |

#### Liječenje osteoporoze u muškaraca:

Djelotvornost PROTELOS-a je dokazana kod muškaraca s osteoporozom u dvogodišnjem, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s glavnom analizom provedenom nakon jedne godine na 243 ispitanika (ITT populacija, 161 ispitanik je primao stroncijev ranelat) s visokim rizikom od prijeloma (srednja dob 72,7 godina; srednja BMD T-vrijednost za lumbalnu kralježnicu -2,6%; prevalencija prijeloma kralježnice 28%).

Svi bolesnici su svaki dan uzimali nadomjestak kalcija (1000 mg) i vitamina D (800 I.J.).

Povećanje BMD-a bilo je statistički značajno već 6 mjeseci nakon početka uzimanja PROTELOS-a u usporedbi s placebo.

Tijekom 12 mjeseci uočeno je statistički značajno povećanje BMD-a lumbalne kralježnice, glavnog kriterija djelotvornosti (E (SE)=5,32% (0,75); 95%CI [3,86; 6,79]; p=0,001), je održano tijekom 12 mjeseci, slično rezultatima pivotalnih ispitivanja III. faze sprječavanja nastanka prijeloma u žena u poslijemenopauzi.

Nakon 12 mjeseci uočeno je statistički značajno povećanje BMD-a vrata bedrene kosti i ukupnog BMD-a kuka (p<0,001).

### *Pedijatrijska populacija*

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja PROTELOS-a u svim podskupinama pedijatrijske populacije u osteoporozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Stroncijev se ranelat sastoji od 2 atoma stabilnog stroncija i 1 molekule ranelatne kiseline, koja čini organski dio molekule, što predstavlja najbolji kompromis s obzirom na molekulsku težinu, farmakokinetiku i prihvatljivost lijeka. Farmakokinetika stroncija i ranelatne kiseline bile su procijenjene u zdravih mladih muškaraca i u zdravih žena u poslijemenopauzi, kao i pri dugotrajnoj izloženosti u muškaraca s osteoporozom i u žena u poslijemenopauzi s osteoporozom, uključivši starije žene.

Zbog svoje velike polarnosti, ranelatna se kiselina slabo apsorbira, slabo distribuira i slabo veže na proteine plazme. Ranelatna se kiselina ne nakuplja i nema dokaza o njenu metabolizmu ni u životinja ni u čovjeka. Apsorbirana ranelatna kiselina se u nepromijenjenom obliku brzo eliminira putem bubrega.

### *Apsorpcija*

Apsolutna bioraspoloživost stroncija iznosi oko 25 % (raspon: 19-27 %) nakon peroralne doze od 2 g stroncijeva ranelata. Maksimalne se koncentracije u plazmi postižu 3-5 sati nakon primjene jednokratne doze od 2 g. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 tjedna liječenja. Uzimanjem stroncijeva ranelata s kalcijem ili s hranom smanjuje se bioraspoloživost stroncija za oko 60-70 % u usporedbi s primjenom 3 sata nakon jela. Zbog razmjerno spore apsorpcije stroncija, kalcij i hranu treba izbjegavati i prije i nakon uzimanja PROTELOS-a. Dodaci vitamina D za peroralnu primjenu ne utječu na izloženost stronciju.

### *Distribucija*

Volumen distribucije stroncija je oko 1 l/kg. Stroncij se slabo veže na proteine plazme (25 %), a ima velik afinitet za koštano tkivo. Mjerenja koncentracije stroncija u biopsijskom materijalu iz kriste ilijake bolesnika koji su do 60 mjeseci uzimali stroncijev ranelat u dozi od 2 g/dan pokazuju da koncentracija stroncija u kosti vjerojatno doseže plato nakon otprilike 3 godine terapije. Nema podataka o kinetici eliminacije stroncija iz kosti bolesnika nakon okončanja terapije.

### *Biotransformacija*

Stroncij se, kao divalentni kation, ne metabolizira. Stroncijev ranelat ne inhibira enzime citokroma P450.

### *Eliminacija*

Eliminacija stroncija ne ovisi ni o vremenu ni o dozi. Efektivno poluvrijeme stroncija je oko 60 sati. Stroncij se izlučuje putem bubrega i gastrointestinalnog sustava. Njegov klirens plazme je oko 12 ml/min (CV 22 %), a bubrežni klirens je oko 7 ml/min (CV 28 %).

## **Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama**

### *Starije osobe*

Podaci o populacijskoj farmakokinetici nisu pokazali povezanost između dobi i prividnog klirensa stroncija u ciljnoj populaciji.

### *Oštećena funkcija bubrega*

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-70 ml/min) klirens stroncija smanjuje se s klirensom kreatinina (oko 30 % smanjenja pri klirensu kreatinina u rasponu od 30 do 70 ml/min), zbog čega raste razina stroncija u plazmi. U ispitivanjima III. faze klirens kreatinina u 85 % ispitanika bio je između 30 i 70 ml/min, a u njih 6 % bio je manji od 30

ml/min na početku ispitivanja i srednji klirens kreatinina iznosio je oko 50 ml/min. Stoga u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati. Nema farmakokinetičkih podataka za osobe s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

#### *Oštećena funkcija jetre*

Nema farmakokinetičkih podataka za osobe s oštećenom funkcijom jetre. Zbog farmakokinetičkih svojstava stroncija ne očekuju se nikakvi učinci.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Kronična peroralna primjena velikih doza stroncijeva ranelata u glodavaca je izazvala nenormalnosti kostiju i zuba, koje su se uglavnom sastojale od sklonosti k spontanim prijelomima i odgođene mineralizacije, a koje su bile reverzibilne nakon prekida liječenja. Ti učinci uočeni su pri koncentracijama stroncija u kosti koje su bile 2-3 puta veće od onih uočenih pri trogodišnjem liječenju u ljudi. Ograničeni su podaci o nakupljanju stroncijevog ranelata u kosturu pri dugotrajnoj izloženosti.

Istraživanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića otkrila su nenormalnosti kostiju i zuba (npr. savijene duge kosti i valovita rebra) u mladunčadi. U štakora su ti učinci nestali 8 tjedana nakon prestanka primjene lijeka.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Procjena rizika koji stroncijev ranelat može imati na okoliš provedena je u skladu s Europskim smjernicama o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš. Stroncijev ranelat ne predstavlja opasnost za okolinu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

aspartam (E951)  
maltodekstrin  
manitol (E421)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

- 3 godine.
- Nakon pripreme u vodi, suspenzija je stabilna 24 sata. Međutim, preporučuje se suspenziju popiti odmah nakon pripreme (vidjeti dio 4.2)

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Papir/polietilen/aluminij/polietilenske vrećice.

*Veličine pakiranja*

Kutije sadrže 7, 14, 28, 56, 84 ili 100 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/288/001

EU/1/04/288/002

EU/1/04/288/003

EU/1/04/288/004

EU/1/04/288/005

EU/1/04/288/006

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21.09.2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21.09.2009.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

**MM/GGGG**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove

<http://www.ema.europa.eu>

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene s ciljem ispitivanja učinkovitosti primjenjenih mjera minimizacije rizika, uključujući opis liječene populacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi, obrasce primjene i kardiovaskularni rizik. Nakon odobrenja plana ispitivanja, godišnja izvješća ovog ispitivanja dostaviti će se sa svakim |

### **Dodatne mjere minimalizacije rizika**

U svakoj zemlji članici u kojoj se PROTELOS nalazi na tržištu, nositelj odobrenja dogovoriti će završni edukacijski program sa nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati da, nakon rasprave i dogovora sa nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice gdje je PROTELOS prisutan na tržištu, svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati PROTELOS dobiju edukacijski paket koji sadrži:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu o lijeku
- Uputu za propisivača i listu provjere
- Karticu s upozorenjima za bolesnike

Uputa za propisivača i lista provjere treba sadržavati slijedeće ključne poruke:

- PROTELOS je indiciran samo za primjenu u bolesnika s teškom osteoporozom s visokim rizikom za nastanak prijeloma, kod kojih liječenje s drugim lijekovima odobrenima za liječenje osteoporoze nije moguće zbog, na primjer, kontraindikacija ili nepodnošenja.
- Započinjanje liječenja PROTELOS-om mora se temeljiti na procjeni ukupnog individualnog rizika za bolesnika.
- Svi bolesnici trebaju biti potpuno obaviješteni da se kardiovaskularni rizik mora redovito pratiti, općenito svakih 6 do 12 mjeseci.
- Kartica s upozorenjima za bolesnike treba se dati svakom bolesniku.
- PROTELOS je kontraindiciran i ne smije se koristiti u bolesnika s :
  - Dokazanom, postojećom ili prethodnom ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti u anamnezi.
  - Nekontroliranom hipertenzijom.
  - Postojećim ili prethodnim događajima venske tromboembolije (VTE), uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju.
  - Privremenom ili trajnom imobilizacijom zbog npr. opravka poslije operacije ili produljenog mirovanja u krevetu.
  - Preosjetljivosti na djelatnu tvar (stroncijev ranelat) ili neku od pomoćnih tvari.
- PROTELOS smije se primjenjivati samo uz oprez u:
  - Bolesnika sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus ili pušenje.
  - Bolesnika s rizikom od VTE. Pri liječenju bolesnika starijih od 80 godina s rizikom od VTE, potrebno je preispitati nastavak liječenja s PROTELOS-om.
- Liječenje se mora prekinuti ili obustaviti u sljedećim situacijama:
  - Ako bolesnik razvije ishemijsku bolest srca, perifernu arterijsku bolest, cerebrovaskularnu bolest ili ako ima nekontroliranu hipertenziju liječenje se mora obustaviti.
  - U slučaju bolesti ili stanja koja dovodi do imobilizacije, liječenje treba što je moguće prije prekinuti.
  - Ukoliko su prisutni simptomi ili znakovi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) ili osipa uzrokovanog lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS) (npr. osip, vrućica, eozinofilija i sustavni simptomi npr. adenopatija, hepatitis, intersticijska nefropatija, intersticijska bolest pluća), treba odmah prekinuti primjenu PROTELOS-a. Ukoliko je bolesnik razvio SJS, TEN ili DRESS za vrijeme primjene PROTELOS-a, kod takvog bolesnika se nikad ne smije ponovno započeti liječenje s PROTELOS-om.
- Upute za propisivače sadržavat će listu provjere koja će podsjetiti propisivače na kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza prije propisivanja te da se podrži redovito praćenje kardiovaskularnog rizika.

Kartica s upozorenjima za bolesnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Važnost pokazivanja kartice s upozorenjima za bolesnike svakom zdravstvenom djelatniku uključenom u njihovo liječenje.
- Kontraindikacije za primjenu PROTELOS-a.
- Ključne znakove i simptome infarkta miokarda, VTE i ozbiljnih kožnih reakcija.
- Kada potražiti hitnu medicinsku pomoć.
- Važnost redovitog praćenja kardiovaskularnog rizika.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju  
stroncijev ranelat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

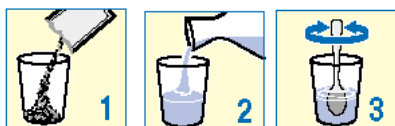
Također sadrži aspartam (E951).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju.  
7 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku



| Tjedan      |                          |
|-------------|--------------------------|
| Ponedjeljak | <input type="checkbox"/> |
| Utorak      | <input type="checkbox"/> |
| Srijeda     | <input type="checkbox"/> |
| Četvrtak    | <input type="checkbox"/> |
| Petak       | <input type="checkbox"/> |
| Subota      | <input type="checkbox"/> |
| Nedjelja    | <input type="checkbox"/> |

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/288/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PROTELOS 2 g

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju  
stroncijev ranelat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

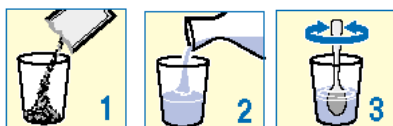
Također sadrži aspartam (E951).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju.  
14 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku



|             | Tjedan<br>1              | Tjedan<br>2              |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Ponedjeljak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Utorak      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Srijeda     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Četvrtak    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Petak       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subota      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nedjelja    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/288/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PROTELOS 2 g

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju  
stroncijev ranelat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

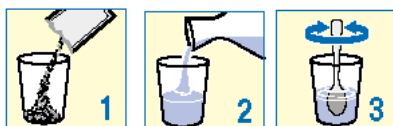
Također sadrži aspartam (E951).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju.  
28 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku



|             | Tjedan<br>1              | Tjedan<br>2              | Tjedan<br>3              | Tjedan<br>4              |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ponedjeljak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Utorak      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Srijeda     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Četvrtak    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Petak       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subota      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nedjelja    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/288/003

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PROTELOS 2 g

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju  
stroncijev ranelat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

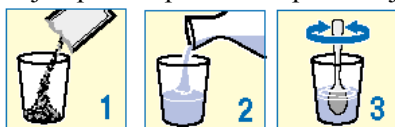
Također sadrži aspartam (E951).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju.  
56 vrećica  
84 vrećica  
100 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/288/004 56 vrećica  
EU/1/04/288/005 84 vrećica(3 pakiranja od 28 vrećica)  
EU/1/04/288/006 100 vrećica

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PROTELOS 2 g

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Vrećica

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju  
stroncijev ranelat.  
Za primjenu kroz usta.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**



**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 g

**6. DRUGO**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju stroncijev ranelat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je PROTELOS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PROTELOS
3. Kako uzimati PROTELOS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PROTELOS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je PROTELOS i za što se koristi**

PROTELOS je ne-hormonski lijek koji se koristi za liječenje teške osteoporoze:

- u žena u poslijemenopauzi
- u muškaraca

s visokim rizikom za nastanak prijeloma, kod kojih drugo liječenje nije moguće. Kod žena u poslijemenopauzi, stroncijev ranelat smanjuje rizik nastanka prijeloma kralježnice i kuka.

#### O osteoporozi

Vaše tijelo stalno razgrađuje staro koštano tkivo i stvara novo. Ako imate osteoporozu, Vaše tijelo razgrađuje više koštanog tkiva nego što proizvede novog, što znači da se koštano tkivo postupno gubi, tako da kosti postaju tanje i krhke. To se osobito često događa ženama u poslijemenopauzi. Mnoge osobe s osteoporozom nemaju nikakvih simptoma, tako da možda ni ne znaju da imaju osteoporozu. No osteoporoza povećava sklonost prijelomima kostiju (frakturama), osobito prijelomima kralježnice, kukova i zapešća

#### Kako djeluje PROTELOS

PROTELOS, koji sadrži djelatnu tvar stroncijev ranelat, pripada skupini lijekova koji se koriste za liječenje bolesti kostiju.

PROTELOS djeluje tako da usporava razgradnju, a pospješuje ponovnu izgradnju kosti čime se smanjuje opasnost od prijeloma. Novostvorena kost je normalne kvalitete.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PROTELOS**

**Nemojte uzimati PROTELOS:**

- ako ste preosjetljivi (alergični) na stroncijev ranelat ili na bilo koji drugi sastojak PROTELOS-a (naveden u dijelu 6).
- ako imate ili ste imali krvni ugrušak (npr. u krvnim žilama u vašim nogama ili plućima).
- ako ste trajno ili privremeno nepokretni tj. vezani za invalidska kolica ili krevet, ili ćete ići na operaciju ili se oporavljate od operacije. Rizik od razvoja venske tromboze (krvni ugrušci u nozi ili plućima) se može povećati u slučaju dužeg mirovanja.
- ako su Vam dokazali ishemijsku bolest srca ili cerebrovaskularnu bolest, npr. dijagnosticiran Vam je srčani udar, moždani udar ili prolazna ishemijska ataka (privremeno smanjenje dotoka krvi u mozak; također znan i kao mali moždani udar), angina pectoris ili začepljenje krvnih žila srca ili mozga.
- ako imate ili ste imali problema s cirkulacijom (periferna arterijska bolest) ili ste imali operaciju arterija Vaših nogu.
- ako imate visoki krvni tlak koji nije dobro reguliran lijekovima.

### **Upozorenja i mjere opreza:**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete PROTELOS:

- ako imate rizik za srčanu bolest, što uključuje visoki krvni tlak, visoku razinu kolesterola, šećernu bolest, pušenje.
- ako imate rizik za nastanak krvnih ugrušaka
- ako imate tešku bolest bubrega.

Vaš liječnik će redovito procjenjivati stanje Vašeg srca i krvnih žila, po pravilu svakih 6 do 12 mjeseci dok god uzimate PROTELOS.

Ukoliko Vam se tijekom liječenja dogodi alergijska reakcija (npr. oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u disanju ili gutanju, kožni osip), morate odmah prekinuti uzimanje PROTELOS -a i potražiti pomoć liječnika.

Tijekom uzimanja PROTELOS-a prijavljena je pojava moguće po život opasnih osipa na koži (Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i teške reakcije preosjetljivosti (DRESS)). Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza započinju pojavom crvenih pjega poput mete ili kružnih mrlja često sa mjehurićem u sredini na trupu. Dodatnim znakovi na koje treba obratiti pažnju su vrijed u ustima, grlu, nosu, spolovilu i konjunktivitis (crvene i otečene oči). Ovi potencijalno po život opasni kožni osipi su često praćeni sa simptomima sličnim gripi. Osip može napredovati do toga da su veća područja kože zahvaćena mjehurima ili ljuštenjem.

DRESS započinje simptomima sličnim gripi i osipom na licu koji se širi, praćen visokom temperaturom, povišenim razinama jetrenih enzima u krvi i povećanim brojem određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija), te povećanim limfnim čvorovima.

Najveći rizik od pojave ozbiljnih kožnih reakcija je tijekom prvih tjedana liječenja za razvoj Stevens-Johnson-ov sindroma i toksične epidermalne nekrolize, i obično oko 3-6 tjedana za razvoj DRESS-a.

Ukoliko ste razvili simptome Stevens-Johnson-ov sindroma ili toksične epidermalne nekrolize ili DRESS-a tijekom primjene PROTELOS-a, ne smijete nikad više ponovo započeti liječenje PROTELOS-om.

Ukoliko ste razvili osip ili gore nabrojane kožne simptome prestanite uzimati PROTELOS, hitno zatražite savjet liječnika i recite mu da uzimate ovaj lijek.

Ako ste azijskog porijekla, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja PROTELOS -a budući da možete imati veći rizik nastanka kožnih reakcija.

### **Djeca i adolescenti**

PROTELOS nije namijenjen za primjenu u djece i mladeži (mlađih od 18 godina).

### **Drugi lijekovi i PROTELOS:**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako morate uzimati kroz usta tetracikline ili kinolone (dvije vrste antibiotika), morate prestati uzimati PROTELOS. PROTELOS smijete ponovno početi uzimati nakon što ste prestali uzimati te antibiotike. Ako u svezi toga niste sigurni, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

- Uzimate li lijekove koji sadržavaju kalcij, PROTELOS smijete uzeti tek nakon što prođu najmanje dva sata od uzimanja tih lijekova.
- Uzimate li antacide (lijekovi protiv žgaravice), smijete ih uzeti tek nakon što prođu najmanje dva sata od uzimanja PROTELOS-a. Ako to nije moguće, prihvatljivo je da oba lijeka uzmete u isto vrijeme.

#### **PROTELOS s hranom i pićem:**

Hrana, mlijeko i mliječni proizvodi smanjuju apsorpciju stroncijeva ranelata. Preporučuje se da PROTELOS uzimate između obroka, po mogućnosti u vrijeme odlaska na spavanje, najmanje dva sata nakon jela, obroka mlijeka, mliječnih proizvoda ili nakon uzimanja dodataka kalcija.

#### **Trudnoća i dojenje:**

Nemojte uzimati PROTELOS u trudnoći ili kada dojite. Ako ga zabunom počnete uzimati tijekom trudnoće ili dojenja, odmah ga prestanite uzimati i razgovarajte sa svojim liječnikom.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima:**

Nije vjerojatno da će PROTELOS utjecati na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

#### **PROTELOS sadrži aspartam:**

Ako imate fenilketonuriju (rijedak nasljedni poremećaj metabolizma), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

### **3. Kako uzimati Protelos**

Liječenje treba započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju osteoporoze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

PROTELOS se uzima kroz usta.

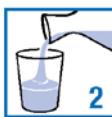
Preporučena doza je jedna vrećica od 2 g na dan.

Preporučuje se PROTELOS uzimati u vrijeme odlaska na spavanje, barem 2 sata nakon večere. Želite li, možete prileći odmah nakon što ste uzeli PROTELOS .

Granule iz vrećice uzmite u obliku otopine koju pripravite u čaši vode (vidjeti uputu niže). PROTELOS može stupiti u interakciju s mlijekom i mliječnim proizvodima te je stoga važno da PROTELOS miješate isključivo s vodom, kako biste bili sigurni da će ispravno djelovati.



Granule iz vrećice uspite u čašu;



Dodajte vodu;



Miješajte dok se granule ravnomjerno ne rasprše u vodi.

Odmah ispijte. Otopina ne smije stajati duže od 24 sata prije nego ju popijete. Ako lijek zbog nekog razloga ne možete popiti odmah, ne zaboravite ga ponovno promiješati prije nego ga popijete.

Vaš će Vam liječnik možda savjetovati da uz PROTELOS uzimate i nadopunu kalcija i vitamina D. Nadopunu kalcija nemojte uzimati istodobno s PROTELOS-om u vrijeme odlaska na spavanje.

Liječnik će Vam reći kako dugo morate uzimati PROTELOS. Lijek protiv osteoporoze obično treba uzimati dugo vremena. Važno je da PROTELOS uzimate onoliko dugo koliko Vam je liječnik odredio.

#### **Ako uzmete više PROTELOS-a nego što ste trebali:**

Uzmete li previše vrećica PROTELOS-a, kažite to svome liječniku ili ljekarniku. Možda će Vam savjetovati da pijete mlijeko ili uzmete antacide, kako biste smanjili apsorpciju djelatnog sastojka.

#### **Ako ste zaboravili uzeti PROTELOS:**

Nemojte uzeti dvostruku dozu da nadomjestite onu propuštenu. Jednostavno u predviđeno vrijeme uzmite iduću dozu.

## **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene moguće nuspojave, razvrstane prema učestalosti prema sljedećoj podjeli:

vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

rijetko: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

vrlo rijetko: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

#### *Često:*

Srčani udar može se dogoditi često kod bolesnika s visokim rizikom za nastanak srčanih bolesti. Vaš liječnik neće Vam propisati PROTELOS ako ste u osobitom riziku.

Krvni ugrušci. Znakovi krvnog ugruška uključuju bolno oticanje noge, iznenadnu bol u prsnoj koži ili otežano disanje. Odmah posjetite liječnika ukoliko imate ijedan od ovih simptoma.

Mučnina, proljev, glavobolja, nadražaj kože, poteškoće s pamćenjem, nesvjestica.

Ovi su učinci bili blagi i kratkotrajni pa obično nisu doveli do toga da bolesnici prekinu liječenje.

Ako Vas bilo koja nuspojava zabrine ili je stalno prisutna, porazgovarajte s liječnikom.

#### *Manje često:*

Napadaji.

#### *Rijetko:*

Teške reakcije preosjetljivosti (DRESS: vidjeti dio. 2)

#### *Vrlo rijetko:*

Prijavljeni su moguće po život opasni osipi (Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) (vidjeti dio 2).

#### *Nepoznato:*

Povraćanje, bol u trbuhu, povrat kiseline, probavne tegobe, zatvor, vjetрови, suha usta, trnci i bockanje, omaglica, vrtoglavica, poteškoće sa spavanjem, upala jetre (hepatitis), iritacija usne šupljine (kao npr. vrijed u ustima ili upala desni), bol u kostima, mišićima i/ili u zglobovima, mišićni grčevi, gubitak kose, smanjena proizvodnja krvnih stanica u koštanoj srži, svrbež, koprivnjača, pojava mjehurića, angioedem (oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u gutanju ili disanju), otekline na rukama ili nogama, malaksalost, osjećaj smetenosti, bronhijalna hiperreaktivnost (simptomi uključuju piskanje, nedostatak zraka i kašalj).

Ukoliko ste prestali uzimati lijek zbog reakcija preosjetljivosti, ne smijete ponovo započeti uzimanje PROTELOS-a

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

## **5. Kako čuvati PROTELOS**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon pripreme u vodi, suspenzija je stabilna 24 sata. Međutim, preporučuje se suspenziju popiti odmah nakon njene pripreme (vidjeti dio 3.)

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što PROTELOS sadrži**

- Djelatna tvar je stroncijev ranelat. Jedna vrećica sadržava 2 g stroncijeva ranelata.
- Pomoćne tvari su: aspartam (E951), maltodekstrin i manitol (E 421).

### **Kako PROTELOS izgleda i sadržaj pakiranja**

PROTELOS je dostupan u vrećicama koje sadrže žute granule za pripremu oralne suspenzije.

PROTELOS je pakiran u kutijama sa 7, 14, 28, 56, 84 ili 100 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 640 00 07

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland****Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

Galepharma Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel. +371 67502039

**United Kingdom**

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

**Uputa je zadnji puta revidirana u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.