

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta (*Strontium ranelate*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra paciņa satur arī 20 mg aspartāma (E951)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.

Dzeltenas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Smagas osteoporozes ārstēšana:

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar augstu lūzuma risku, kam ārstēšana ar citām osteoporozes ārstēšanai apstiprinātajām zālēm nav iespējama, piemēram, kontrindikāciju vai nepanesības dēļ. Sievietēm pēc menopauzes stroncija ranelāts samazina mugurkaula skriemeļu un gūžas kaula lūzumu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lēmums parakstīt stroncija ranelātu jābalsta uz kopējo risku vērtējumu katram pacientam individuāli. (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt tikai ārsts ar pieredzi osteoporozes ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir viena paciņa pa 2 g reizi dienā, lietojot iekšķīgi.

Ārstējamās slimības rakstura dēļ stroncija ranelāts paredzēts ilgstošai lietošanai.

Stroncija ranelāta uzsūkšanos mazina pārtika, piens un tā produkti, tādēļ PROTELOS jālieto starp ēdienreizēm. Ņemot vērā lēno uzsūkšanos, PROTELOS jālieto pirms gulētiešanas, vēlams vismaz divas stundas pēc ēšanas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ar stroncija ranelātu ārstētiem pacientiem jāsaņem D vitamīns un kalcija papildterapija, ja uzņemšana ar uzturu nav pietiekama.

Gados vecāki cilvēki

Stroncija ranelāta efektivitāte un drošība pierādīta plašai pieaugušu vīriešu un pēcmenopauzes vecuma sieviešu grupai (līdz pat 100 gadiem iekļaušanas brīdī) ar osteoporozi. Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Stroncija ranelātu nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-70 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kam ir aknu darbības traucējumi, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

PROTELOS lietošanas drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacīnās esošās granulas jālieto suspensijas veidā, kas pagatavota glāzē ar vismaz 30 ml (aptuveni trešo daļu standarta glāzes) ūdens.

Lai gan pētījumi lietošanas laikā parādīja, ka stroncija ranelāts ir stabils suspensijā 24 stundas pēc pagatavošanas, suspensija jāizdzer tūlīt pēc pagatavošanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Esoša vai agrāk bijusi venoza trombembolija (VTE), arī dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija.
- Īslaicīga vai pastāvīga imobilizācija, piemēram, atveseļošanās laikā pēc operācijas vai gultas režīma ilgstošas ievērošanas laikā.
- Šobrīd vai anamnēzē konstatēta koronārā sirds slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.
- Nekontrolēta hipertensija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar sirds išēmiju saistīti notikumi

Nejaušinātos, placebo kontrolētos pētījumos iegūtie apvienotie rezultāti par pacientēm ar pēcmenopauzes osteoporozi norāda uz būtisku miokarda infarkta sastopamības palielināšanos ar PROTELOS ārstētām pacientēm, salīdzinot ar placebo lietotājām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms sākt terapiju pacientam ir jāizvērtē kardiovaskulārais risks.

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāru notikumu riska faktoriem (piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu) stroncija ranelātu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas riska izvērtēšanas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

PROTELOS terapijas laikā ir regulāri, parasti ik pēc 6–12 mēnešiem, jāpārbauda pacientu kardiovaskulārais risks.

Terapija jāpārtrauc, ja pacientam attīstās koronārā sirds slimība, perifēro artēriju slimība vai cerebrovaskulāra slimība vai ja pacientam ir nekontrolēta hipertensija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Venoza trombembolija

3. fāzes placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar stroncija ranelātu bija saistīta ar venozas trombembolijas (VTE), tostarp plaušu embolijas, palielinātu sastopamību gada laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs atrades cēlonis nav zināms. PROTELOS ir kontrindicēts pacientiem ar venozu trombemboliju anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu) un uzmanīgi lietojams pacientiem ar VTE risku. Ārstējot par 80 gadiem vecākus pacientus ar VTE risku, atkārtoti jāizvērtē PROTELOS terapijas turpināšanas nepieciešamība.

PROTELOS lietošana jāpārtrauc pēc iespējas ātrāk, ja pacients ir saslimis vai stāvoklī, kad nepieciešama imobilizācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāveic nepieciešamie profilakses pasākumi. Terapiju drīkst atsākt tikai pēc slimības izzušanas un tad, kad pacients ir pilnīgi kustīgs. Ja parādās VTE, PROTELOS lietošana jāpārtrauc.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā nav datu par kaulu drošību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ārstētiem ar stroncija ranelātu, PROTELOS nav ieteicams lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu). Atbilstoši labai medicīniskai praksei ieteicams periodiski novērtēt nieru darbību pacientiem ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Ārstēšanas turpināšana ar PROTELOS pacientiem, kam rodas smagi nieru darbības traucējumi, jāvērtē individuāli.

Ādas reakcijas

Saistībā ar PROTELOS lietošanu saņemti ziņojumi par tādām dzīvībai bīstamām ādas reakcijām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Pacienti jāinformē par simptomiem un rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem neparādās ādas reakcijas.

Augstākais SJS un TEN attīstības risks ir pirmo ārstēšanas nedēļu laikā, DRESS – parasti pēc aptuveni 3 – 6 nedēļām.

Ja parādās SJS vai TEN simptomi un pazīmes (piemēram, progresējoši ādas izsitumi, bieži ar pūšļiem vai gļotādas bojājumiem), vai DRESS simptomi vai pazīmes (piemēram, izsitumi, drudzis, eozinofilija un sistēmiski bojājumi (piemēram, adenopātija, hepatīts, intersticiāla nefropātija, intersticiāla plaušu slimība)), PROTELOS lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Agrīna diagnozes noteikšana un tūlītēja aizdomās turamo zāļu lietošanas pārtraukšana nodrošina labākus SJS, TEN vai DRESS ārstēšanas rezultātus. Agrīna zāļu lietošanas pārtraukšana ir saistīta ar labāku prognozi. DRESS iznākums ir labvēlīgs vairumā gadījumu, ja PROTELOS lietošana pārtraukta un nepieciešamības gadījumā sākota kortikosteroīdu terapija. Atveseļošanās var būt lēna, un dažos gadījumos pēc kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas ziņots par sindroma atjaunošanos.

Ja pacientam, lietojot PROTELOS, ir attīstījies SJS, TEN vai DRESS, pacients vairs nekad nedrīkst atsākt PROTELOS lietošanu.

Āzijas izcelsmes pacientiem paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp izsitumi uz ādas, SJS vai TEN, ir novērotas biežāk, taču šīs reakcijas aizvien sastopamas reti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

HLA-A*33:03 un HLA-B*58:01 alēles identificētas kā iespējami ģenētiski riska faktori ar stroncija ranelātu saistītam Stīvensa-Džonsona sindromam/ toksiskai epidermālai nekrolīzei hanu etniskajai grupai piederīgiem Ķīnas izcelsmes pacientiem, kuri piedalījās retrospektīvā gadījumu-kontroles farmakoģenētikas pētījumā. Kad iespējams, pirms PROTELOS terapijas uzsākšanas hanu etniskajai grupai piederīgiem Ķīnas izcelsmes pacientiem var apsvērt iespēju veikt skrīningu attiecībā uz HLA-A*33:03 un HLA-B*58:01 alēli. Ja pārbaudēs konstatē vienu vai abas šīs alēles, PROTELOS lietošanu nedrīkst uzsākt. Tomēr arī tad, ja genotipēšanā nekonstatē nevienu no šīm alēlēm, joprojām ir iespējama Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermālas nekrolīzes rašanās.

Mijiedarbība ar laboratoriskajiem testiem

Stroncijs ietekmē kolorimetriskās metodes, ko izmanto kalcija koncentrācijas noteikšanai asinīs un urīnā. Tādēļ medicīniskā praksē jāizmanto induktīvi pārotu plazmas atomu emisijas spektrometrijas vai atomu absorbcijas spektrometrijas metodes, lai nodrošinātu precīzu kalcija koncentrācijas noteikšanu asinīs un urīnā.

Palīgviela

PROTELOS satur aspartāmu, kas ir fenilalanīna avots, kas var nelabvēlīgi ietekmēt cilvēkus ar fenilketonūriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pārtika, piens un piena produkti un kalciju saturošas zāles var mazināt stroncija ranelāta bioloģisko pieejamību par aptuveni 60-70%. Tādēļ PROTELOS vēlams ieņemt vismaz divas stundas pēc šo produktu lietošanas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Tā kā divvērtīgie katjoni veido kompleksu ar iekšķīgi lietotām tetraciklīna (t.i. doksiciklīnu) un hinolonu grupas antibiotikām (t.i. ciprofloksacīnu) kuņģa-zarnu trakta līmenī, šādi mazinot to uzsūkšanos, nav ieteicams lietot stroncija ranelātu vienlaikus ar šīm zālēm. Piesardzības nolūkā

ārstēšana ar PROTELOS jāatliek iekšķīgas ārstēšanas laikā ar tetraciklīnu vai hinolonu grupas antibiotikām.

In vivo klīniskā mijiedarbības pētījumā konstatēja, ka alumīnija un magnija hidroksīdu lietošana divas stundas pirms vai kopā ar stroncija ranelātu izraisīja nelielu stroncija ranelāta uzsūkšanās mazināšanos (AUC samazināšanās par 20-25%), bet uzsūkšanās netika ietekmēta gandrīz nemaz, lietojot antacīdu divas stundas pēc stroncija ranelāta. Tādēļ antacīdus vēlams lietot vismaz divas stundas pēc PROTELOS. Taču, vienlaikus lietošana ir pieņemama, ja šī dozēšanas shēma ir nepraktiska, jo PROTELOS lietošana ieteicama pirms gulētiešanas.

Nav novērota mijiedarbība ar iekšķīgi lietotu D vitamīna papildterapiju.

Klīniskos pētījumos netika gūti pierādījumi par klīniski nelabvēlīgu mijiedarbību vai nozīmīgu stroncija līmeņa palielināšanos asinīs, lietojot kopā ar zālēm, kas varētu tikt bieži parakstītas vienlaikus ar PROTELOS mērķa grupai. Šīs zāles ir nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (tostarp acetilsalicilskābe), anilīdi (piemēram, paracetamols), H₂ blokatori un protonu sūkņa inhibitori, diurētiskie līdzekļi, digoksīns un sirds glikozīdi, organiskie nitrāti un citi vazodilatatori sirds slimību ārstēšanai, kalcija kanālu blokatori, beta blokatori, AKE inhibitori, angiotenzīna II antagonisti, selektīvie beta-2 adrenoreceptoru agonisti, perorālie antikoagulanti, trombocītu agregācijas inhibitori, statīni, fibrāti un benzodiazepīna atvasinājumi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par stroncija ranelāta lietošanu grūtniecēm nav.

Lietojot lielas devas, dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos pierādīta atgriezeniska ietekme uz grūsnības laikā ārstētu žurku un trušu pēcnācēju kauliem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja PROTELOS nejauši lietots grūtniecības laikā, ārstēšana jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Fizikāli – ķīmiskie dati liecina, ka stroncija ranelāts izdalās mātes pienā. Barošanas ar krūti laikā lietot PROTELOS nav atļauts.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav novērota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Stroncija ranelāts neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību apkopojums

PROTELOS ir pētīts klīniskos pētījumos, iesaistot gandrīz 8000 dalībnieku. Ilgstoša drošība vērtēta pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi, kas ārstētas līdz 60 mēnešiem ilgi ar stroncija ranelātu 2 g dienā (n = 3352) vai placebo (n = 3317) 3. fāzes pētījumos. Vidējais vecums bija 75 gadi iekļaušanas brīdī, un 23% iesaistīto pacientu bija 80-100 gadus vecas. Nekonstatēja atšķirības blakusparādību rakstura un biežuma ziņā starp ārstēšanas grupām neatkarīgi no tā, vai pacientes iekļaušanas brīdī bija jaunākas par 80 gadiem vai vecākas.

Nejausināto, ar placebo kontrolēto pētījumu apvienoto datu par pacientēm ar pēcmenopauzes osteoporozi analizē biežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša un caureja, par kurām parasti tika ziņots ārstēšanas sākumā, bez nozīmīgām atšķirībām starp grupām vēlāk. Ārstēšana tika pārtraukta galvenokārt sliktas dūšas dēļ. Blakusparādību būtība un biežums neatšķīrās pacientu grupās, kam iekļaušanas periodā vecums bija virs un zem 80 gadiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ir ziņots par klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas klīniskajā praksē novērotām sekojošām blakusparādībām, saistībā ar stroncija ranelātu.

Blakusparādības ir uzskaitītas tālāk, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Limfadenopātija (saistībā ar paaugstinātas jutības ādas reakcijām)
	Reti	Kaulu smadzeņu mazspēja#
		Eozinofīlija (saistībā ar paaugstinātas jutības ādas reakcijām)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperholesterinēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
	Retāk	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
		Apziņas traucējumi
		Atmiņas zudums
		Reibonis
		Parestēzija
	Retāk	Lēkmes
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Venoza trombembolija (VTE)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Bronhu hiperreaktivitāte
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
		Caureja un mīksti izkārnījumi
		Vemšana
		Sāpes vēderā
		Sāpes kuņģa- zarnu traktā
		Gastroezofageālais atvilkis
		Dispepsija
		Aizcietējums
		Vēdera uzpūšanās
	Retāk	Mutes gļotādas kairinājums (stomatīts un/vai čūlas mutē)
		Sausums mutē
Aknu un/vai žults izvades sistēmas	Bieži	Hepatīts

traucējumi	Retāk	Seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (saistībā ar paaugstinātas jutības ādas reakcijām)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Paaugstinātas jutības ādas reakcijas (izsitumus, niezi, nātreni, angioneirotisku tūsku) [§]
	Bieži	Ekzēma
	Retāk	Dermatīts
		Alopēcija
	Reti	Blakusparādība ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) #
	Ļoti reti	Smagas zāļu izraisītas blakusparādības uz ādas: Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze* (skatīt 4.4 apakšpunktu)#
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu sāpes (muskuļu spazmas, mialģija, kaulu sāpes, artralģija un sāpes ekstremitātēs) [§]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Perifēra tūska
	Retāk	Drudzis (saistībā ar paaugstinātas jutības ādas reakcijām)
		Savārgums
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs ^a

[§]Biežums klīniskajos pētījumos bija līdzīgs zāļu un placebo grupā.

* Āzijas izcelsmes pacientiem aprakstīta reti.

Blakusparādībām, kas netika novērotas klīniskajos pētījumos 95% ticamības intervāla robeža nav augtāka kā 3/X no X, aptverot kopējo parauga apmēru, summējot visu attiecīgo klīnisko pētījumu datus.

^a Kaulu-muskuļu frakcijas palielināšanās > 3 reizes virs augšējās normas robežas. Vairumā gadījumu šīs vērtības spontāni normalizējās, nemainot ārstēšanu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Venoza trombembolija

3. fāzes pētījumos novērotā venozas trombembolijas (VTE) sastopamība gada laikā 5 gadu periodā bija aptuveni 0,7%, ar stroncija ranelātu ārstētām pacientēm relatīvais risks bija 1,4 (95% TI=[1,0 ; 2,0]), salīdzinot ar placebo lietotājām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Miokarda infarkts

Nejaušinātos ar placebo kontrolētos pētījumos iegūtie apvienotie rezultāti par pacientēm ar pēcmenopauzes osteoporozi norāda uz nozīmīgu miokarda infarkta sastopamības pieaugumu ar PROTELOS ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar placebo (1,7 %, salīdzinot ar 1,1 %), relatīvais risks 1,6 (95 % TI = [1,07; 2,38]).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/ riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Labā panesamība pierādīta klīniskā pētījumā, kurā pētīja 4 g stroncija ranelāta dienā atkārtotu lietošanu 25 dienas veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm. Vienreizēja līdz 11 g lielas devas lietošana veselīgiem jauniem brīvprātīgiem vīriešiem neizraisīja īpašus simptomus.

Ārstēšana

Pēc pārdozēšanas epizodēm klīniskos pētījumos (līdz 4 g dienā maksimāli 147 dienas) klīniski nozīmīgas reakcijas nenovēroja.

Piena vai antacīdu lietošana var būt noderīga, lai mazinātu aktīvās vielas uzsūkšanos. Nozīmīgas pārdozēšanas gadījumā var apsvērt vemšanas izraisīšanu, lai izvadītu vēl neuzsūkušos aktīvo vielu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai – citas zāles, kas ietekmē kaula struktūru un mineralizāciju, ATĶ kods: M05BX03

Darbības mehānisms

In vitro stroncija ranelāts:

- palielina kaula veidošanos kaulaudu kultūrā, kā arī osteoblastu prekursoru replikāciju un kolagēna sintēzi kaulu šūnu kultūrā.
- mazina kaula rezorbciju, samazinot osteoklastu diferenciāciju un rezorbējošo darbību. Tas izraisa kaulaudu maiņas līdzsvara atjaunošanos par labu kaulaudu veidošanai.

Stroncija ranelāta aktivitāti pētīja ar dažādiem neklīniskiem modeļiem. Īpaši veselām žurkām stroncija ranelāts palielina trabekulārā kaula masu, trabekulu skaitu un biezumu; tas izraisa kaula izturības uzlabošanos.

Ārstēto dzīvnieku un cilvēku kaulaudos stroncijs tiek adsorbēts galvenokārt uz kristālu virsmas un tikai neredz aizstāj kalciju jaunveidotā kaula apatīta kristālos. Stroncija ranelāts nemaina kaula kristālu īpašības. Zarnu kaula šķautnes biopsijās, kas iegūtas līdz pat 60 mēnešiem pēc ārstēšanas ar stroncija ranelātu 2 g dienā 3. fāzes pētījumos, nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi uz kaula kvalitāti vai mineralizāciju.

Stroncija izplatīšanās kaulos kombinētā ietekme (skatīt 5.2. apakšpunktu) un stroncija pastiprinātā rentgenstaru absorbcija, salīdzinot ar kalciju, ir par iemeslu kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumu palielinājumam, mērot ar divkārtu fotonu rentgenstaru absorbtimetriju (DXA). Pieejamie dati liecina, ka šie faktori veido aptuveni 50% no izmērītām KMB pārmaiņām trīs ārstēšanas gadu laikā ar PROTELOS 2 g dienā. Tas jāņem vērā, interpretējot KMB pārmaiņas ārstēšanas laikā ar PROTELOS. 3. fāzes pētījumos, kuros pierādīta ārstēšanas ar PROTELOS pretlūzumu efektivitāte, izmērītais vidējais KMB, lietojot PROTELOS, palielinājās no sākotnējā līmeņa par 4% gadā mugurkaula jostas daļā un par 2% gadā gūžas kaula kakliņā, sasniedzot pēc 3 gadiem attiecīgi 13-15% un 5-6%, atkarībā no pētījuma.

3. fāzes pētījumos, salīdzinot ar placebo, kaulaudu veidošanās bioķīmisko marķieru (kaulam specifiskas sārmainās fosfatāzes un 1. tipa prokolagēna C-terminālā propeptīda) līmenis palielinājās un kaulaudu rezorbcijas marķieru (C-telopeptīdu serumā un N-telopeptīdu urīnā crosslinks) līmenis mazinājās no 3. ārstēšanas mēneša līdz 3 gadiem ilgi.

Sekundāri stroncija ranelāta farmakoloģiskai iedarbībai novēroja nelielu kalcija un parathormona (PTH) koncentrācijas mazināšanos serumā, fosfora un kopējā sārmainās fosfatāzes līmeņa palielināšanos asinīs bez novērotām klīniskām sekām.

Klīniskā efektivitāte

Osteoporoze tiek definēta kā mugurkaula vai gūžas KMB 2,5 SD vai vairāk zem veselas jaunu cilvēku populācijas vidējās vērtības. Ar pēcmenopauzes osteoporozi ir saistīti vairāki riska faktori, tostarp maza kaulaudu masa, zems kaulu minerālais blīvums, agrīna menopauze, smēķēšana anamnēzē un osteoporoze ģimenes anamnēzē. Osteoporozes klīniskās sekas ir lūzumi. Lūzumu risks palielinās līdz ar riska faktoru skaitu.

Pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšana:

PROTELOS pretlūzumu pētījumu programma bija veidota no diviem placebo kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem: SOTI pētījuma un TROPOS pētījuma. SOTI pētījumā bija iekļautas 1649 pēcmenopauzes vecuma sievietes ar pierādītu osteoporozi (zems mugurkaula jostas daļas KMB un prevalējošs mugurkaula skriemeļu lūzums) un vidējo vecumu 70 gadu. TROPOS pētījumā bija iesaistīta 5091 pēcmenopauzes vecuma sieviete ar osteoporozi (zems gūžas kaula kakliņa KMB un prevalējošs lūzums vairāk nekā pusei no viņām) un vidējo vecumu 77 gadi. Kopā SOTI un TROPOS pētījumos bija iesaistītas 1556 pacientes vecākas par 80 gadiem iekļaušanas brīdī (23,1% pētījuma populācijas). Papildus ārstēšanai (2 g stroncija ranelāta dienā vai placebo) pacientes saņēma pielāgotu kalcija un D vitamīna papildterapiju abos pētījumos.

PROTELOS samazināja jauna mugurkaula skriemeļu lūzuma relatīvo risku par 41% 3 gadu laikā SOTI pētījumā (1. tabula). Iedarbība bija nozīmīga no pirmā gada. Līdzīga labvēlīga ietekme pierādīta sievietēm ar vairākiem lūzumiem pētījuma sākumā. Attiecībā uz klīniskiem mugurkaula skriemeļu lūzumiem (definēti kā lūzumi, kas saistīti ar sāpēm mugurā un/vai ķermeņa garuma zudumu par vismaz 1 cm), relatīvais risks samazinājās par 38%. PROTELOS samazināja arī pacienšu skaitu, kam ķermeņa garums samazinājās par vismaz 1 cm, salīdzinot ar placebo lietošanu. Dzīves kvalitātes novērtējums pēc QUALIOST specifiskās skalas, kā arī SF-36 vispārējās skalas vispārējais veselības uztveres vērtējums liecināja par PROTELOS labvēlīgu ietekmi, salīdzinot ar placebo.

PROTELOS efektivitāte jauna mugurkaula skriemeļu lūzuma riska mazināšanās tika apstiprināta TROPOS pētījumā, tostarp osteoporotiskām pacientēm bez lūzumiem kaulu trausluma dēļ pētījuma sākumā.

1. tabula: pacienšu ar mugurkaula skriemeļu lūzumu sastopamība un relatīvā riska samazināšanās

Pētījums	Placebo	PROTELOS	Relatīvā riska samazināšanās, salīdzinot ar placebo (95% TI), p raksturlielums
SOTI	N = 723	N = 719	
Jauns mugurkaula skriemeļu lūzums 3 gadu laikā	32,8%	20,9%	41% (27 – 52), p < 0,001
Jauns mugurkaula skriemeļu lūzums 1. gada laikā	11,8%	6,1%	49% (26 – 64), p < 0,001
Jauns klīniskais mugurkaula skriemeļu lūzums 3 gadu laikā	17,4%	11,3%	38% (17 – 53), p < 0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Jauns mugurkaula skriemeļu lūzums 3 gadu laikā	20,0%	12,5%	39% (27 – 49), p < 0,001

Pacientēm, kas bija vecākas par 80 gadiem iekļaušanas brīdī, SOTI un TROPOS pētījumu apkopotā analīze liecināja, ka PROTELOS trīs gadus ilgas ārstēšanas laikā samazināja jaunu mugurkaula skriemeļu lūzumu relatīvo risku par 32% (sastopamība 19,1%, lietojot stroncija ranelātu, salīdzinot ar 26,5%, lietojot placebo).

No SOTI un TROPOS pētījumiem apkopoto pacientu ar sākotnējo mugurkaula jostas daļas / vai gūžas kaula kakliņa KMB osteopēniskā līmenī un bez prevalējoša lūzuma, bet vismaz ar vienu papildus lūzuma risku (N = 176) *a-posteriori* analīze liecina, ka PROTELOS samazināja pirmā mugurkaula skriemeļu lūzuma risku par 72% 3 gadu laikā (mugurkaula lūzuma sastopamība 3,6%, lietojot stroncija ranelātu, pret 12,0%, lietojot placebo).

A-posteriori analīzi veica pacientu apakšgrupai no TROPOS pētījuma, par kurām bija īpaša medicīniska interese un kam bija augsts lūzuma risks [definēts kā gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums ≤ -3 SD (ražotāja norādītās robežas atbilst $-2,4$ SD, izmantojot NHANES III) un ar vecumu ≥ 74 gadi (n = 1977, t.i. 40% TROPOS pētījuma populācijas)]. Šai grupā trīs ārstēšanas gadu laikā PROTELOS samazināja gūžas lūzuma risku par 36%, relatīvi salīdzinot ar placebo grupu (2. tabula).

2. tabula: pacientu sastopamība ar gūžas lūzumu un relatīvā riska mazināšanās pacientēm ar KMB $\leq -2,4$ SD (NHANES III) un vecumu ≥ 74 gadi

Pētījums	Placebo	PROTELOS	Relatīvā riska samazināšanās, salīdzinot ar placebo (95%TI), p raksturlielums
TROPOS	N = 995	N = 982	
Gūžas lūzums 3 gadu laikā	6,4%	4,3%	36% (0 – 59), p = 0,046

Osteoporozes ārstēšana vīriešiem

PROTELOS efektivitāte vīriešiem ar osteoporozi pierādīta 2 gadu, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kura galvenā analīze tika veikta pēc viena gada 243 pacientiem (ārstēt paredzēto pacientu populācija, 161 pacients saņēma stroncija ranelātu) ar augstu lūzuma risku (vidējais vecums 72,7 gadi; vidējais jostas vietas KMB T-raksturlielums $-2,6$; 28% pārsvarā mugurkaula skriemeļu lūzums). Visi pacienti saņēma ikdienas kalciju (1000 mg) un D vitamīna (800 SV) papilddevu. Statistiski nozīmīgu KMB palielināšanos novēroja jau pēc sešiem PROTELOS terapijas mēnešiem, salīdzinot ar placebo.

12 mēnešu laikā novēroja statistiski nozīmīgu galvenā efektivitātes kritērija - vidējā mugurkaula jostas daļas KMB palielināšanos (E (SE) = 5,32% (0,75); 95% TI = [3,86 ; 6,79]; $p < 0,001$), kas bija līdzīga tai, kas novērota pivotālos pretlūzumu III fāzes pētījumos, veiktos pēcmenopauzes vecuma sievietēm. Statistiski nozīmīgu augststilba kaula kakliņa KMB un kopējo gūžas kaula KMB palielināšanos ($p < 0,001$) novēroja pēc 12 mēnešiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus PROTELOS visās pediatriskās populācijās apakšgrupās osteoporozes gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Stroncija ranelāts ir veidots no diviem stabila stroncija atomiem un vienas ranelīnskābes molekulas, organiskā daļa nodrošina labāko kompromisu molekulārās masas, farmakokinētikas un zāļu pieņemamības ziņā. Stroncija un ranelīnskābes farmakokinētika novērtēta veselīgiem jauniem vīriešiem un veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kā arī ilgstošas lietošanas laikā vīriešiem ar osteoporozi un pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi, tostarp gados vecākām sievietēm.

Izteiktās polaritātes dēļ ranelīnskābes uzsūkšanās, izkliede un saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir vāja. Nenotiek ranelīnskābes uzkrāšanās un nav pierādījumu par tās metabolismu dzīvniekiem un cilvēkiem. Pēc uzsūkšanās ranelīnskābe tiek ātri eliminēta neizmainītā veidā caur nierēm.

Uzsūkšanās

Stroncija absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc 2 g stroncija ranelāta iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 25% (19-27%). Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3-5 stundas pēc vienreizējas 2 g devas lietošanas. Līdzsvara līmenis tiek sasniegts pēc divām ārstēšanas nedēļām. Stroncija ranelāta lietošana kopā ar kalciju vai pārtiku mazina stroncija bioloģisko pieejamību par aptuveni 60-70%, salīdzinot ar lietošanu trīs stundas pēc ēšanas. Relatīvi lēnās stroncija uzsūkšanās dēļ jāizvairās no pārtikas un kalcija lietošanas gan pirms, gan pēc PROTELOS lietošanas. Iekšķīga papildterapija ar D vitamīnu neietekmē stroncija iedarbību.

Izkliede

Stroncija izklijas tilpums ir aptuveni 1 l/kg. Stroncija saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir vāja (25%) un stroncijam piemīt augsta afinitāte pret kaulaudiem. Veicot stroncija koncentrācijas mērījumus zarnu kaula šķautnes biopsijās, kas ņemtas pacientēm, kas līdz 60 mēnešiem ilgi ārstētas ar stroncija ranelātu 2 g dienā, konstatēts, ka stroncija koncentrācija kaulā var sasniegt plato pēc aptuveni 3 ārstēšanas gadiem. Nav datu par pacientēm, lai noteiktu stroncija eliminācijas kinētiku no kauliem pēc terapijas pārtraukšanas.

Biotransformācija

Kā divvērtīgs katjons stroncijs netiek metabolizēts. Stroncija ranelāts nenomāc citohroma P450 enzīmus.

Eliminācija

Stroncija eliminācija ir neatkarīga no laika un devas. Stroncija efektīvais pusperiods ir aptuveni 60 stundu. Stroncija izvadīšana notiek caur nierēm un kuņģa-zarnu traktu. Tā plazmas klīrenss ir aptuveni 12 ml/min (SK 22%), un tā nieru klīrenss ir aptuveni 7 ml/min (SK 28%).

Farmakokinētika īpašās populācijās

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas dati neliecina par sakarību starp vecumu un stroncija šķīstamo klīrensu mērķa populācijā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-70 ml/min) stroncija klīrenss samazinās līdz ar kreatinīna klīrensa mazināšanos (samazināšanās par aptuveni 30%, ja kreatinīna klīrenss ir 30-70 ml/min) un līdz ar to izraisa stroncija līmeņa palielināšanos plazmā. 3. fāzes pētījumos 85% pacientu kreatinīna klīrenss bija 30-70 ml/min un 6% – mazāk par 30 ml/min iekļaušanas brīdī, un vidējais kreatinīna klīrenss bija aptuveni 50 ml/min. Tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav farmakokinētikas datu pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Nav farmakokinētikas datu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Stroncija farmakokinētisko īpašību dēļ ietekme nav gaidāma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Stroncija ranelāta hroniska iekšķīga lietošana lielās devās grauzējiem izraisīja kaulu un zobu patoloģijas, kas ietver galvenokārt spontānus lūzumus un aizkavētu mineralizāciju, un tās bija atgriezeniskas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Par šo ietekmi tika ziņots, ja stroncija līmenis kaulos bija 2-3 reizes augstāks nekā stroncija līmenis kaulos līdz 3 gadiem ilgi ārstētiem pacientiem. Dati par stroncija ranelāta uzkrāšanos kaulos ilgstošas lietošanas laikā ir ierobežoti.

Attīstības toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem izraisīja kaulu un zobu anomālijas (piemēram, izliektus garos kaulus un nelīdzenas ribas) pēcnācējiem. Žurkām šī iedarbība bija atgriezeniska astoņas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Vides riska novērtējums (VRN)

Stroncija ranelāta radītā vides riska novērtējums ir veikts saskaņā ar Eiropas vadlīnijām par VRN. Stroncija ranelāts neapdraud vidi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Aspartāms (E951)
Maltodekstrīns
Mannīts (E421)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

- 3 gadi.
- Pēc sagatavošanas ar ūdeni, suspensija ir stabila 24 stundas. Tomēr ieteicams suspensiju izdzert tūlīt pēc tās pagatavošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Papīra/polietilēna/alumīnija/polietilēna paciņas.

Iepakojuma lielumi

7, 14, 28, 56, 84 vai 100 paciņas kastītēs.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 21. septembrī

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ievieši grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu pasākumi riska mazināšanai

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) katrā dalībvalstī, kur ir pieejams PROTELOS, ar attiecīgās valsts kompetento iestādi jānosaka galīgā izglītojošā programma.

Pēc pārrunu procesa un saskaņošanas ar attiecīgās valsts kompetento RAĪ jānodrošina, lai visās valstīs, kur ir pieejams PROTELOS, visi ārsti, kuri varētu parakstīt PROTELOS, saņemtu šādu izglītojošo materiālu komplektu:

- zāļu aprakstu;
- lietošanas instrukciju;
- norādījumus un kontrolesarakstu personai, kas paraksta zāles;
- pacienta brīdinājuma kartiņu.

Izrakstīšanas norādījumos un kontrolsarakstā jābūt ietvertai šādai galvenajai informācijai.

- PROTELOS indicēts lietošanai tikai pacientiem ar smagu osteoporozi ar augstu lūzuma risku, kam ārstēšana ar citām osteoporozes ārstēšanai apstiprinātajām zālēm nav iespējama, piemēram, kontrindikāciju vai nepanesības dēļ.
- Lēmumu sākt ārstēšanu ar PROTELOS var pieņemt pēc kopējā riska izvērtēšanas katram pacientam individuāli.
- Visi pacienti pilnībā jāinformē par to, ka regulāri, parasti ik pēc 6–12 mēnešiem, jāpārbauda kardiovaskulārais risks.
- Katram pacientam jāizsniedz brīdinājuma kartiņa.
- PROTELOS ir kontrindicēts un nav lietojams pacientiem:
 - ar šobrīd esošu vai anamnēzē konstatētu koronāro sirds slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību;
 - ar nekontrolētu hipertensiju;
 - kam ir vai iepriekš ir bijusi venoza tromboembolija (VTE), arī dziļo vēnu tromboze vai plaušu embolija;
 - ar pārejošu vai pastāvīgu imobilizāciju, piemēram, atveseļošanās periodā pēc ķirurģiskas operācijas vai saistībā ar ilgstošu gultas režīmu;
 - kam ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (stroncija ranelāts) vai jebkuru no palīgvielām.
- PROTELOS jālieto piesardzīgi:
 - pacientiem ar būtiskiem kardiovaskulāru notikumu riska faktoriem, piemēram, ar hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu vai smēķēšanu;
 - pacientiem ar VTE risku. Ārstējot VTE riskam pakļautos pacientus vecumā virs 80 gadiem, atkārtoti jāvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar PROTELOS.
- Ārstēšana jāpārtrauc šādos gadījumos.
 - Ārstēšana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās koronārā sirds slimība, perifēro artēriju slimība vai cerebrovaskulāra slimība vai nekontrolētas hipertensijas gadījumā.
 - Ārstēšana jāpārtrauc nekavējoties, ja rodas slimība vai stāvoklis, kā rezultātā iestājas kustību nespēja.
 - Ja ir Stīvensa-Džonsona sindroma (SDŽS), toksiskas epidermālās nekrolīze (TEN) vai zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) simptomi (piem., izsitumi, drudzis, eozinofilija un sistēmiska iesaiste, piemēram, adenopātija, hepatīts, intersticiāla nefropātija, intersticiāla plaušu slimība), ārstēšana ar PROTELOS nekavējoties jāpārtrauc. Ja pacientam, lietojot PROTELOS, ir attīstījusies SDŽS, TEN vai DRESS, pacients vairs nekad nedrīkst atsākt PROTELOS lietošanu.
- Izrakstīšanas norādījumos būs kontrolsaraksts, lai atgādinātu ārstiem par kontrindikācijām, brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem pirms zāļu parakstīšanas un lai atbalstītu regulāru kardiovaskulārā riska monitoringu.

Pacienta brīdinājuma kartiņā jābūt ietvertai šādai galvenajai informācijai.

- Cik svarīgi ir uzraudzīt pacienta brīdinājuma kartiņu visiem ārstēšanā iesaistītajiem veselības aprūpes speciālistiem.
- Kontrindikācijas ārstēšanai ar PROTELOS.
- Miokarda infarkta, VTE un būtisku ādas reakciju svarīgākās pazīmes un simptomi.
- Kad nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.
- Cik svarīgi ir regulāri monitorēt kardiovaskulāro risku.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
Strontium ranelate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī aspartāmu (E951).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
7 paciņas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.



Nedēļa	
Pirmdiena	☐
Otrdiena	☐
Trešdiena	☐
Ceturtdiena	☐
Piektdiena	☐
Sestdiena	☐
Svētdiena	☐

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Ja pēc sagatavošanas zāles nevar izlietot nekavējoties, tās jāizlieto 24 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/288/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROTELOS 2g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
Strontium ranelate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī aspartāmu (E951).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
14 paciņas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.



Nedēļa		
	1	2
Pirmdiena	☐	☐
Otrdiena	☐	☐
Trešdiena	☐	☐
Ceturtdiena	☐	☐
Piektdiena	☐	☐
Sestdiena	☐	☐
Svētdiena	☐	☐

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Ja pēc sagatavošanas zāles nevar izlietot nekavējoties, tās jāizlieto 24 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/288/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROTELOS 2 g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
Strontium ranelate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

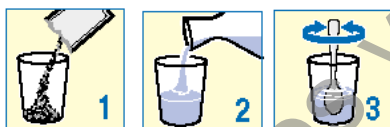
Satur arī aspartāmu (E951).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
28 paciņas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.



	Nedēļa	Nedēļa	Nedēļa	Nedēļa
	1	2	3	4
Pirmdiena	☐	☐	☐	☐
Otrdiena	☐	☐	☐	☐
Trešdiena	☐	☐	☐	☐
Ceturtdiena	☐	☐	☐	☐
Piektdiena	☐	☐	☐	☐
Sestdiena	☐	☐	☐	☐
Svētdiena	☐	☐	☐	☐

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Ja pēc sagatavošanas zāles nevar izlietot nekavējoties, tās jāizlieto 24 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/288/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROTELOS 2 g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
Strontium ranelate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī aspartāmu (E951).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.

56 paciņas

84 paciņas

100 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Ja pēc sagatavošanas zāles nevar izlietot nekavējoties, tās jāizlieto 24 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/288/004 56 paciņas
EU/1/04/288/005 84 paciņas (3 pakas pa 28 paciņām)
EU/1/04/288/006 100 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROTELOS 2 g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.
Strontium ranelate.
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 g

6. CITA

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

PROTELOS 2 g granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai *Strontium ranelate*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PROTELOS un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PROTELOS lietošanas
3. Kā lietot PROTELOS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PROTELOS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PROTELOS un kādam nolūkam tās lieto

PROTELOS 2 g ir līdzeklis smagas osteoporozes ārstēšanai:

- pēcmenopauzes vecuma sievietēm,
- pieaugušiem vīriešiem,

ar augstu lūzuma risku, kam nav iespējama cita alternatīva terapija. Pēcmenopauzes vecuma sievietēm stroncija ranelāts samazina mugurkaula skriemeļu un gūžas kaula lūzumu risku.

Par osteoporozi

Organisms pastāvīgi noārda vecos kaulus un veido jaunus kaulaudus. Ja Jums ir osteoporoze, organisms noārda vairāk kaulaudu nekā veido, tādēļ pakāpeniski notiek kaulaudu zudums, un kauli kļūst plānāki un trausli. Tas īpaši bieži vērojams sievietēm pēc menopauzes.

Daudziem cilvēkiem ar osteoporozi nav simptomu, un Jūs pat varat nezināt, ka Jums tā ir. Tomēr osteoporoze palielina lūzumu, īpaši mugurkaula, gūžas un plaukstas pamata lūzumu iespēju.

Kā PROTELOS darbojas

PROTELOS, kas satur vielu, ko sauc par stroncija ranelātu, pieder pie zāļu grupas, ko izmanto kaulu slimību ārstēšanai.

PROTELOS darbojas, samazinot kaulaudu noārdīšanos un stimulējot kaulaudu atjaunošanos.

Jaunizveidotais kauls ir normālas kvalitātes.

2. Kas Jums jāzina pirms PROTELOS lietošanas

Nelietojiet PROTELOS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret stroncija ranelātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai agrāk bijis asins trombs (piemēram, kāju vai plaušu asinsvados);
- ja esat pastāvīgi vai uz kādu laiku imobilizēts, piemēram, pārvietojaties ratiņkrēslā vai Jums jāievēro gultas režīms, vai Jums paredzēta operācija, vai atveseļojaties pēc operācijas. Vēnu trombozes (asins trombu kājās vai plaušās) risks ilgstošas imobilizācijas laikā var būt lielāks;

- ja Jums ir diagnosticēta koronārā sirds slimība vai cerebrovaskulārā slimība, piemēram, ja Jums ir bijusi sirdslēkme, insults vai tranzitora išēmijas lēkme (īslaicīgi samazināta asiņu plūsma galvas smadzenēs, saukta arī kā “mikroinsults”), stenokardija vai nosprostoti asinsvadi, kas apgādā sirdi vai galvas smadzenes;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši asinsrites traucējumi (perifēro artēriju slimība) vai, ja Jums ir operētas kāju artērijas;
- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens, kas netiek kontrolēts ar zālēm.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms PROTELOS lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir sirds slimības risks, piemēram, augsts asinsspiediens, augsts holesterīna līmenis, diabēts, vai arī Jūs smēķējat;
- ja Jums ir asins trombu veidošanās risks;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;

Kamēr Jūs lietosiet PROTELOS, Jūsu ārsts regulāri, parasti ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem, pārbaudīs Jūsu sirds un asinsvadu stāvokli.

Ārstēšanas laikā, ja Jums ir nopietna alerģiska reakcija (tāda kā sejas, mēles vai rīkles pietūkums, elpošanas vai rīšanas grūtības, ādas izsitumi), Jums ir nekavējoties jāpārtrauc PROTELOS lietošana un jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4. punktu).

Saistībā ar PROTELOS lietošanu ir saņemti ziņojumi par potenciāli dzīvībai bīstamām ādas reakcijām (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS)).

Vislielākais smagu ādas reakciju attīstības risks Stīvensa-Džonsona sindroma, un toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumos – pirmajās ārstēšanas nedēļās, DRESS sindroma gadījumā – parasti pēc aptuveni 3 – 6 nedēļām.

Ja Jums parādās izsitumi vai smagu ādas reakciju simptomi (skatīt 4. punktu), pārtrauciet PROTELOS lietošanu, steidzami vērsieties pie ārsta un informējiet viņu, ka lietojat šīs zāles.

Ja lietojot PROTELOS, Jums ir attīstījies Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze, vai DRESS, Jūs vairs nekad nedrīkstat atsākt ārstēšanos ar PROTELOS.

Ja esat Āzijas izcelsmes, Jums var būt lielāks ādas reakciju risks.

Šādu ādas reakciju risku Āzijas, it īpaši hanu etniskajai grupai piederīgiem Ķīnas izcelsmes pacientiem, var prognozēt. Pacienti ar HLA-A*33:03 un/vai HLA-B*58:01 gēniem ir lielāka nopietnu ādas reakciju rašanās iespējamība nekā pacientiem, kuriem nav šādu gēnu.

Jūsu ārstam jāvar sniegt informāciju, vai pirms PROTELOS lietošanas ir nepieciešams veikt asins analīzi.

Bērni un pusaudži

PROTELOS nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un PROTELOS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jums jāpārtrauc PROTELOS lietošana, ja Jums iekšķīgi jālieto tetraciklīni, piemēram, doksiciklīns vai hinoloni, piemēram, ciprofloksacīns (divu veidu antibiotikas). Jūs varat atkal lietot PROTELOS, kad esat pabeidzis lietot šīs antibiotikas. Šaubu gadījumā jautājiet padomu ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūs lietojat kalciju saturošas zāles, PROTELOS Jūs drīkstat lietot agrākais pēc divām stundām.

Ja Jūs lietojat antacīdus (zāles dedzināšanas mazināšanai), Jums tās jālieto vismaz divas stundas pēc PROTELOS. Ja tas nav iespējams, varat lietot abas zāles vienlaikus.

Ja Jums ir nepieciešams veikt asins vai urīna analīzes, lai noteiktu kalcija līmeni, Jums jāinformē laboratorijas darbinieks, ka lietojat PROTELOS, jo tas var ietekmēt dažas testu metodes.

PROTELOS kopā ar uzturu un dzērienu

Pārtika, piens un piena produkti mazina stroncija ranelāta uzsūkšanos. PROTELOS ieteicams lietot starp ēdienreizēm, vēlams pirms gulētiešanas, vismaz divas stundas pēc pārtikas, piena un tā produktu vai kalcija papildterapijas lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

PROTELOS nedrīkst lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā. Ja esat to nejausi lietojusi grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā, nekavējoties pārtrauciet lietošanu un konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

PROTELOS visticamāk neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

PROTELOS satur aspartāmu (E951)

Ja Jums ir fenilketonūrija (reti sastopams, iedzimts vielmaiņas traucējums), konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot PROTELOS

Ārstēšanu drīkst uzsākt tikai ārsts ar pieredzi osteoporozes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidribu gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

PROTELOS paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva ir viena 2 g paciņa dienā.

PROTELOS ieteicams lietot pirms gulētiešanas, vislabāk 2 stundas pēc vakariņām. Jūs varat uzreiz atgulties pēc PROTELOS lietošanas, ja vēlaties.

Ieņemiet paciņā esošās granulas suspensijas veidā, kas pagatavota glāzē, kas satur vismaz 30 ml (aptuveni viena trešdaļa no standarta izmēra glāzes) ūdens. Skatīt norādījumus tālāk. PROTELOS var mijiedarboties ar pienu un piena produktiem, tādēļ ir svarīgi, lai Jūs sajauktu PROTELOS tikai ar ūdeni, lai nodrošinātu tā pilnvērtīgu darbību.



1 Izberiet granulas no paciņas glāzē.



2 Pievienojiet ūdeni.



3 Maisiet, līdz granulas ir vienmērīgi izkliedētas ūdenī.

Izderiet nekavējoties. Jūs nedrīkstat uzglabāt suspensiju ilgāk par 24 stundām pirms izdzeršanas. Ja kāda iemesla dēļ nevarat izdzert šīs zāles uzreiz, pirms dzeršanas tās atkal noteikti samaisiet.

Ārsts var Jums ieteikt papildus PROTELOS lietot kalciju un D vitamīnu. Nelietojiet kalcija papildterapijas līdzekļus pirms gulētiešanas vienlaikus ar PROTELOS.

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jāturpina lietot PROTELOS. Osteoporozes ārstēšana parasti ir nepieciešama ilgstoši. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu lietot PROTELOS, tik ilgi, cik ārsts paraksta šīs zāles.

Ja esat lietojis PROTELOS vairāk nekā noteikts:

Ja esat lietojis vairāk PROTELOS paciņu nekā ir nozīmējis Jūsu ārsts, pasakiet to ārstam vai farmaceitam. Viņi var Jums ieteikt dzert pienu vai lietot antacīdus, lai samazinātu aktīvās vielas uzsūkšanos.

Ja esat aizmirsis lietot PROTELOS:

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Vienkārši turpiniet lietošanu, ieņemot nākamo devu parastā laikā.

Ja pārtraucat lietot PROTELOS:

Ir svarīgi lietot PROTELOS tik ilgi, kamēr Jūsu ārsts Jums to nozīmē. PROTELOS var izārstēt smagu osteoporozi tikai tad, ja Jūs to turpiniet lietot.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot PROTELOS un nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja Jums rodas kādas no šādām blakusparādībām:

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Sirdslēkme: pēkšņas spiedošas sāpes krūšu kurvī, kas var izstarot arī Jūsu kreiso roku, žokli, vēderu, muguru un /vai plecu. Citi simptomi var būt slikta dūša, vemšana, svīšana, elpas trūkums, sirdsklauves, (izteikts) nogurums un /vai reibonis. Pacienti ar augstu sirds slimību risku sirdslēkme var rasties bieži. Ja Jums ir šāds risks, Jūsu ārsts Jums neparakstīs PROTELOS.
- Asins trombi vēnās: sāpes, apsārtums, kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana.

Reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS): sākumā izpaužas kā gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, pēc tam plašāki izsitumi ar paaugstinātu temperatūru (*retāk*), asins analīžu rezultātos ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis (*retāk*) un palielināts noteikta veida balto asinsķermenīšu skaits (eozinofīlija) (*reti*), un palielināti limfmezgli (*retāk*).

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Potenciāli dzīvībai bīstami ādas izsitumi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze): sākotnēji parādās uz ķermeņa kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai cirkulāri laukumi, bieži ar pūslīti centrā. Papildus pazīmes ir čūlas mutē, rīklē, degunā, uz ārējiem dzimumorgāniem un konjunktīvās (acu apsārtums un pietūkums). Kopā ar šiem potenciāli dzīvībai bīstamiem ādas izsitumiem bieži novērojami arī gripai līdzīgi simptomi. Izsitumiem progresējot, var veidoties plaša apmēra izčūlošana vai ādas atslāņošanās.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

Nieze, nātrene, ādas nieze, angioedēma (piemēram, sejas, mēles vai rīkles tūska, kā arī apgrūtināta elpošana vai rīšana), kaulu, ekstremitāšu, muskuļu un/vai locītavu sāpes, muskuļu krampji.

Bieži:

Vemšana, sāpes vēderā, atvilnis, gremošanas traucējumi, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, miega traucējumi, aknu iekaisums (hepatīts), ekstremitāšu tūska, bronhiālā hiperreaktivitāte (tādi simptomi

kā sēkšana, elpas trūkums un klepus), muskuļu enzīma līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīnfosfokināzes), paaugstināts holesterīna līmenis. Slikta dūša, caureja, galvas sāpes, ekzēma, atmiņas traucējumi, apjukuma sajūta, durstīšanas sajūta, reibonis, vertigo. Tomēr šīs parādības bija vieglas un īslaicīgas un parasti pacientēm ārstēšanās nebija jāpārtrauc. Ja kādas no šīm parādībām kļūst traucējošas vai nepāriet, konsultējieties ar savu ārstu.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Krampji, mutes kairinājums (piemēram, čūlas mutes dobumā un smaganu iekaisums), matu izkrišana, apjukuma sajūta, slikta pašsajūta, sausums mutē, ādas karinājums.

Reti:

Samazināta asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs.

Ja esat pārtraucis ārstēšanu paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, PROTELOS atkārtoti nedrīkst lietot.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PROTELOS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc sagatavošanas ar ūdeni, suspensija ir stabila 24 stundas. Tomēr ieteicams suspensiju izdzert tūlīt pēc tās pagatavošanas (skatīt 3. sadaļu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PROTELOS satur

- Aktīvā viela ir stroncija ranelāts. Katra paciņa satur 2 g stroncija ranelāta.
- Citas sastāvdaļas ir aspartāms (E 951), maltodekstrīns, mannīts (E 421).

PROTELOS ārējais izskats un iepakojums:

PROTELOS ir pieejams paciņās, kas satur dzeltenas granulas iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai. PROTELOS ir iepakots kastītēs pa 7, 14, 28, 56, 84 vai 100 paciņām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex

Francija

Ražotājs (i)

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

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par nosacījuma neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (PASS) gala ziņojumu iepriekšminētajām zālēm, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais PASS gala ziņojums atbilst 20. panta procedūrā EMA/112925/2014 noteiktajām saistībām veikt PASS, lai novērtētu nopietnu sirdsdarbības traucējumu risku.

Tāpēc, ņemot vērā PASS gala ziņojumā pieejamus datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas reģistrācijas apliecības nosacījumos ir pamatotas.

CHMP piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pētījuma rezultātiem iepriekšminētajām zālēm, CHMP uzskata, ka šo zāļu ieguvuma un riska līdzsvars ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP uzskata, ka iepriekšminētajām zālēm ir jāmaina reģistrācijas nosacījumi.