

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 2 g стронциев ранелат (*Strontium ranelate*).

Помощно вещество с известно действие: Всяко саше съдържа също 20 mg аспартам (E951)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия
Жълти гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на тежка остеопороза:

- при жени в постменопауза
- при възрастни мъже

с висок риск от фрактури, за които лечението с други лекарствени продукти, одобрени за лечение на остеопороза, не е възможно поради, например, противопоказания или непоносимост. При жени в менопауза, стронциев ранелат намалява риска от фрактури на прешлени и бедрена кост (вж. точка 5.1.)

Решението да се предпише стронциев ранелат трябва да се основава на оценка на общите рискове на отделния пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в терапията на остеопороза.

Дозировка

Препоръчваната доза е едно саше 2 g приемано перорално веднъж дневно.

Поради естеството на лекуваното заболяване, стронциевият ранелат е предвиден за дългосрочна употреба.

Абсорбцията на стронциевия ранелат се намалява от храна, мляко и производните му продукти и поради тази причина PROTELOS трябва да се прилага между отделните хранения. Заради бавната абсорбция, PROTELOS трябва да бъде приеман преди лягане, за предпочитане два часа след хранене (вж. точки 4.5 и 5.2).

Пациенти, лекувани със стронциев ранелат трябва да приемат витамин D и калциев добавки, ако диетичният режим е неадекватен.

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността на стронциевия ранелат са установени при широка възрастова група жени след менопауза (до вкл. 100 години), страдащи от остеопороза. Не е необходимо адаптиране на дозата с възрастта.

Пациенти с бъбречно увреждане

Стронциевият ранелат не се препоръчва при болни с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходимо никакво адаптиране на дозата при леко до средно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-70 ml/min) (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като стронциевият ранелат не се метаболизира, не е необходимо никакво адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на PROTELOS при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Гранулите от сашето трябва да се приемат като суспензия в чаша, съдържаща минимум 30 ml (около 1/3 от обема на стандартна чаша) вода.

Въпреки че проучванията по време на употребата му показаха, че стронциевият ранелат е устойчив в суспензия за 24 часа след приготвянето ѝ, суспензията трябва да се изпие веднага след като се приготви.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Настоящи или предишни събития на венозен тромбоемболизъм (VTE), включително дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.

Временно или трайно обездвижване, например в резултат на следоперативно възстановяване или продължително залежаване.

Установена, настояща или анамнеза в миналото за исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и / или мозъчно-съдова болест.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Събития, свързани със сърдечна исхемия

При сборни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания на пациенти с остеопороза в постменопауза, се наблюдава значително увеличение на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с PROTELOS сравнение с плацебо (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат оценени по отношение на сърдечно-съдовия риск.

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани със стронциев ранелат само след внимателно обмисляне (вж. точки 4.3 и 4.8).

По време на лечението с PROTELOS тези сърдечно-съдови рискове трябва редовно да се контролират, обикновено на всеки 6 до 12 месеца.

Лечението трябва да се преустанови, ако пациентът развие исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест, мозъчно-съдова болест или ако е с неконтролирана хипертония (вж. точка 4.3).

Венозен тромбоемболизъм

Във фаза III на плацебо-контролираните проучвания, лечението със стронциев ранелат беше свързано с увеличение на годишната честота на венозен тромбоемболизъм (VTE), включително и белодробен емболизъм (вж. точка 4.8). Причината за това не е известна. PROTELOS е противопоказан при пациенти с анамнеза за венозен тромбоемболизъм (вж. точка 4.3) и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от VTE.

При лечение на пациенти над 80 години, с риск от VTE, необходимостта от продължаване на лечението с PROTELOS трябва да се преоцени. PROTELOS трябва да се спре възможно най-скоро, в случай на заболяване или състояние, което води до обездвижване (вж. точка 4.3) и да се вземат адекватни превантивни мерки. Лечението не трябва да започва отново, докато не отзвучи провокиращото състояние и пациентът не е напълно подвижен. Когато настъпи VTE, PROTELOS трябва да се спре.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При липсата на данни за безопасност по отношение на костите при болни с тежко бъбречно увреждане, лекувани със стронциев ранелат, PROTELOS не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min (вж. точка 5.2). В съответствие с добрата медицинска практика, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция при пациенти с хронично бъбречно увреждане. Продължаването на лечението с PROTELOS при пациенти, развиващи тежко бъбречно увреждане, трябва да се преценява за всеки отделен пациент.

Кожни реакции

Животозастрашаващи кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствено свързан обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)) са докладвани при употреба на PROTELOS.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите и да се следи внимателно за кожни реакции. Най-голям риск за поява на SJS или TEN има през първите седмици на лечението и за DRESS, обикновено след около 3-6 седмици.

Ако са налице симптоми или признаци на SJS или TEN (напр. прогресивен кожен обрив, често с мехури или лезии по лигавиците) или DRESS (напр. обрив, повишена температура, еозинофилия и системни увреждания (напр. аденопатия, хепатит, интерстициална нефропатия, интерстициална белодробна болест), лечението с PROTELOS трябва да бъде прекратено веднага.

Най-добрите резултати в лечението на SJS, TEN или DRESS, се получават при ранна диагностика и прекратяване на приема на всеки подозиран медикамент веднага. Ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Изходът от DRESS в повечето случаи е благоприятен след спирането на PROTELOS и след започване на лечение с кортикостероиди, при необходимост. Възстановяването може да е бавно, като се съобщава за повторна поява на синдрома, при някои случаи на прекратяване на кортикостероидната терапия.

Ако при употребата на PROTELOS, пациентът е развил SJS, TEN или DRESS, PROTELOS никога не трябва да започва отново при този пациент.

С по-висока честота, макар и все още редки, са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включващи кожен обрив, SJS или TEN при пациенти от азиатски произход.

Взаимодействие с лабораторните тестове

Стронцият пречи на колориметричните методи за определяне на концентрациите на калций в кръвта и урината. Следователно в медицинската практика трябва да се използват индуктивно куплирана плазмена атомно-емисионна спектроскопия или атомно абсорбционни спектроскометрични методи, за да се извърши точно изследване на концентрацията на калций в кръвта и урината.

Помощни вещества

PROTELOS съдържа фенилаланин, който може да се окаже вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Храна, мляко и производните му продукти и лекарствени продукти, съдържащи калций, може да намалят бионаличността на стронциевия ранелат с приблизително 60-70%. Ето защо, приемането на PROTELOS и такива продукти трябва да бъде разделено с поне два часа (вж. точка 5.2).

Тъй като двувалентните катиони могат да образуват комплекси с оралните тетрациклинови и хинолонови антибиотици в храносмилателния тракт и по този начин да се намали абсорбцията им, едновременното приемане на стронциевия ранелат с тези лекарствени продукти не се препоръчва. Като предпазна мярка, лечението с PROTELOS трябва да бъде временно прекратено по време на лечение с орални тетрациклинови и хинолонови антибиотици.

In vivo клинично проучване на взаимодействията показва, че приемането на алуминиев и магнезиев хидроксид два часа преди или заедно със стронциев ранелат причинява леко намаление в абсорбцията на стронциевия ранелат (20-25% намаление на AUC). В същото време, абсорбцията бе почти незасегната, когато антиацидното средство е дадено два часа след стронциевия ранелат. Ето защо за предпочитане е антиацидните средства да се приемат поне два часа след PROTELOS. Въпреки това, когато този режим на дозиране не е практичен, поради препоръката за приемане на PROTELOS преди лягане, едновременното им вземане е приемливо.

Никакво взаимодействие не се наблюдава с добавки, съдържащи витамин D, приемани перорално.

При клинични проучвания не бяха открити никакви доказателства за клинични взаимодействия или свързано повишаване на нивата на стронций в кръвта с лекарствени продукти, които са предписвани обикновено заедно с PROTELOS при таргетната популация. Сред тях са: нестероидни противовъзпалителни средства (включително и ацетилсалицилова киселина), анилиди (като парацетамол), H₂-блокери и инхибитори на протонната помпа, диуретици, дигоксин и сърдечни гликозиди, органични нитрати и други съдоразширяващи средства за сърдечни заболявания, блокери на калциевите канали, бета блокери, ACE-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, селективни бета-2 адренорецепторни агонисти, орални антикоагуланти, инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, статини, фибрати и бензодиазепинови производни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на стронциев ранелат при бременни жени.

Изследванията върху животни показват обратими костни промени в поколенията на плъхове и зайци, лекувани с високи дози по време на бременност (вж. точка 5.3). Ако PROTELOS се използва случайно при бременност, приемането му трябва веднага да бъде спряно.

Кърмене

Физико-химичните данни предполагат отделяне на стронциевия ранелат в кърмата. PROTELOS не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при проучванията с животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Стронциевият ранелат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

PROTELOS е изпитван при клинични проучвания, в които са участвали почти 8 000 лица.

Дългосрочната безопасност е оценена при жени след менопауза, страдащи от остеопороза и

лекувани до 60 месеца със стронциев ранелат в доза 2 g/ден (n=3,352) или плацебо (n=3,317) във фаза III на проучванията. Средната възраст е била 75 години при включването в проучването, а 23% от наблюдаваните пациентки са били на възраст между 80 и 100 години.

Не е имало никакви различия в същността на нежеланите реакции между лекуваните групи, независимо дали пациентите са били на възраст под или над 80 години при включването.

Цялостната честота на нежеланите реакции от стронциев ранелат не се различава от плацебо и нежеланите реакции са обикновено слаби и преходни. Най-често срещаните нежелани реакции са гадене и диария, които обикновено са съобщавани в началото на лечението без видима разлика в групите по-нататък. Прекъсването на лечението се дължи предимно на гадене (1,3% и 2,2% съответно при групите с плацебо и стронциев ранелат).

При проучвания от фаза III, годишната честота на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), наблюдавана 5 години е била приблизително 0,7% с относителен риск от 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) при пациенти, лекувани със стронциев ранелат в сравнение с плацебо (вж. точка 4.4)

При сборни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания на пациенти с остеопороза в постменопауза, се наблюдава значително увеличение на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с PROTELOS в сравнение с плацебо (1,7% спрямо 1,1%), с относителен риск от 1,6 (95% CI =[1,07; 2,38]).

Списък в табличен вид на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени по време на клиничните проучвания и/или при постмаркетинговата употреба на стронциев ранелат:

Нежеланите реакции, определени като нежелани събития, считани като вероятно причинени от лечението със стронциев ранелат във фаза III на проучванията са изброени по – долу със следната условност (честота срещу плацебо): много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (> 1/1 000, <1/100); редки (>1/10 000, <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация (СОК) <i>Категория по честота</i> Нежелана реакция	Процент пациенти имали нежелани реакции	
	Лечение	
	Стронциев ранелат (n=3352)	Плацебо (n=3317)
Психични нарушения: <i>С неизвестна честота:</i> ^a Състояние на обърканост Инсомния	- -	- -
Нарушения на нервната система <i>Чести:</i> Главоболие Нарушения на съзнанието, Загуба на паметта <i>Нечести:</i> Припадъци <i>С неизвестна честота:</i> Парестезия Замайване Световъртеж	3.3% 2.6% 2.5% 0.4% - - -	2.7% 2.1% 2.0% 0.1% - - -
Сърдечни нарушения <i>Чести</i> ^r : Инфаркт на миокарда	1,7%	1,1%
Съдови нарушения		

<i>Чести:</i> Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)	2.7%	1.9%
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>С неизвестна честота:^a</i> Бронхиална хиперреактивност	-	-
Стомашно – чревни нарушения <i>Чести:</i> Гадене Диария Неоформени изпражнения <i>С неизвестна честота:^a</i> Повръщане Коремна болка Възпаление на устната лигавица (стоматит и/или улцерации в устата) Гастроезофагеален рефлукс Диспепсия Запек Флатуленция Сухота в устата	7.1% 7.0% 1.0% - - - - - - -	4.6% 5.0% 0.2% - - - - - -
Хепатобилиарни нарушения <i>С неизвестна честота:^a</i> Повишаване на серумната трансаминаза (придружено с кожни реакции на свръхчувствителност) Хепатит	- -	- -
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Чести:</i> Дерматит Екзема <i>Редки</i> DRESS (вж. точка 4.4) <i>Много редки</i> Тежки кожни нежелани реакции (SCARs): синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза ⁶ (вж. точка 4.4). <i>С неизвестна честота:^a</i> Реакции на свръхчувствителност на кожата (обрив, пруритус, уртикария, ангиоедем) Алоpecia	2.3% 1.8% - -	2.0% 1.4% - -
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>С неизвестна честота:^a</i> Мускулно-скелетни болки (мускулни спазми, миалгия, болка в костите, артралгия и болка в крайниците)	-	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>С неизвестна честота:^a</i> Периферен едем Пирексия (придружена с кожни реакции на свръхчувствителност) Прималяване	- -	- -
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>С неизвестна честота:^a</i> Костно-мозъчна недостатъчност Еозинофилия (придружена с кожни реакции на свръхчувствителност) Лимфаденопатия (придружена с кожни реакции на свръхчувствителност)	- - -	- - -
Изследвания <i>Чести:</i>		

Повишаване на креатинин фосфокиназата в кръвта (КФК) ^b	1.4%	0.6%
---	------	------

^a Постмаркетингов опит

^b Мускулно-скелетна фракция > 3 пъти над горната граница от нормата. В повечето случаи тези стойности спонтанно се връщат към нормалните нива без промяна в лечението.

^c В азиатските страни, съобщени като редки.

[†] В сборни плацебо-контролирани проучвания на пациенти с остеопороза в постменопауза, пациенти лекувани със стронциев ранелат (N = 3803, 11 270 пациенто-години от лечението) в сравнение с плацебо (N = 3769, 11 250 пациенто-години на лечение)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява продължително наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Доказана е добра поносимост в клинично проучване, изследващо многократно приложение на 4 g стронциев ранелат дневно в продължение на 25 дни при здрави жени в менопауза. Еднократното приемане на дози до 11 g от здрави мъже доброволци не причинява никакви особени симптоми.

Лечение

След епизоди на предозиране в хода на клиничните проучвания (до 4 g/ден с максимална продължителност 147 дни) не са наблюдавани свързани с изследването клинични прояви. Приемането на мляко или антиацидни препарати може да спомогне за намаляване на абсорбцията на активното вещество. В случай на значително предозиране може да се обмисли предизвикване на повръщане, за да се отстрани неабсорбираното активно вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания - Други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация. АТС код: M05BX03

Механизъм на действие

In vitro, стронциев ранелат:

- увеличава образуването на кост в костно-тъканни култури както и репликацията на прекурсорите на остеобластите и синтеза на колаген в костно-клетъчни култури;
- намалява резорбцията на костта като намалява диференциацията и резорбтивната активност на остеокластите.

Това води до ребалансиране на костната обмяна в полза на костообразуването.

Активността на стронциевия ранелат е проучена при различни неклинични модели. В частност, при здрави плъхове, стронциевият ранелат увеличава трабекуларната костна маса, броя и дебелината на трабекулите; това води до подобряване на костната здравина.

В костната тъкан на лекувани животни и хора, стронцият основно се адсорбира върху кристалната повърхност и много малко заменя калция от апатитния кристал на новосформираната кост. Стронциевият ранелат не променя характеристиките на костния кристал. На костни биопсии от илиачна кост, получени след 60 месеца лечение със стронциев ранелат 2 g/ден във фаза III на проучванията, не се установяват вредни ефекти върху качеството на костта или минерализацията ѝ. Съчетаният ефект от разпределението на стронция в костта (вж. точка 5.2) и увеличената абсорбция на рентгеновите лъчи от стронция в сравнение с калция води до увеличение на измерената минерална костна плътност (МКП) посредством двойна фотонна рентгенова абсорбциометрия

(ДРА). Наличните данни сочат, че тези фактори допринасят приблизително за 50% от измерените промени в МКП след 3 години лечение с PROTELOS по 2 g/ден. Това трябва да се взема под внимание, когато се интерпретират промените в МКП в хода на лечение с PROTELOS. Във фаза III на проучванията, които демонстрират ефикасността против фрактури на лечението с PROTELOS, измерената средна МКП се увеличава от изходната линия с приблизително 4% годишно при поясните прешлени и 2% годишно при шийката на бедрената кост като достига 13% до 15% и 5% до 6% съответно след 3 години в зависимост от проучването.

Във фаза III на проучванията, в сравнение с плацебо, биохимичните маркери на образуване на кост (костно-специфична алкална фосфатаза и С-терминален пропептид на проколеген тип I) се увеличават, а тези на костната резорбция (серумен С-телопептид и кръстосано свързан N-телопептид от урината) намаляват след третия месец на лечение до 3 години.

Вторично, поради фармакологичните действия на стронциевия ранелат, са наблюдавани леко намаление на серумното ниво на калция и паратироидния хормон (ПТХ), увеличение на кръвната концентрация на фосфора и активността на общата алкална фосфатаза, без да са наблюдавани клинични последици.

Клинична ефикасност

Остеопорозата се определя като МКП на гръбначен стълб или бедрена кост 2,5 СО под средната стойност на нормалната младежка популация. Остеопорозата след менопаузата се съчетава с няколко рискови фактора, в които се включват ниска костна маса, ниска костна минерална плътност, ранна менопауза, анамнеза за тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Клиничните последици на остеопорозата са фрактурите. Рискът от фрактури се увеличава с броя на рисковите фактори.

Лечение на остеопорозата след менопауза:

Програмата на PROTELOS за проучвания против фрактурите се основава на две плацебо контролирани проучвания – фаза III: проучванията SOTI и TROPOS. В SOTI са включени 1 649 жени след менопауза с установена остеопороза (ниска МКП на поясните прешлени и превалиране на фрактури на прешлени) и средна възраст 70 години. В TROPOS са включени 5 091 жени след менопауза с остеопороза (ниска МКП на бедрена шийка и превалиране на фрактурите при повече от половината от тях) и средна възраст 77 години. Обобщено, в SOTI и TROPOS са включени 1 556 пациента над 80 години в началото на изследването (23,1% от проучваната група). В допълнение към лечението си (2 g/ден стронциев ранелат или плацебо) пациентките получават адаптирани добавки от калций и витамин D и в двете проучвания.

PROTELOS е намалил относителния риск от нови фрактури на прешлени с 41% за 3 години в проучването SOTI (таблица 1). Ефектът е сигнификантен още от първата година. Подобна полза е установена при жени с множествени фрактури в началото на проучването. Отчитайки клинично изявените фрактури на прешлени (определени като фрактури, съчетани с болки в гърба и/или загуба на телесен ръст с поне 1 cm), относителният риск се намалява с 38%. PROTELOS намалява също броят на болните със загуба на височина от поне 1 cm при сравнение с плацебо. Оценката на качеството на живот по специфичната скала QUALIOST, както и скората за усещане на общото здраве от общата скала SF-36 показват ползата от PROTELOS в сравнение с плацебо.

Ефикасността на PROTELOS за намаляване на риска от нови фрактури на прешлени се потвърждава и от проучването TROPOS, включително и при пациентките с остеопороза без фрактури в началото на проучването.

Таблица 1: Честота на пациентките с фрактури на прешлени и намаление на относителния риск

	Плацебо	PROTELOS	Намаление на относителния риск срещу плацебо (CI 95%), стойност на p
SOTI	N=723	N=719	
Нова фрактура на прешлен за период от 3 години	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001

Нова фрактура на прешлен през първата година	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Нова клинично изявена фрактура на прешлен за период от 3 години	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Нова фрактура на прешлен за период от 3 години	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

При пациентки на възраст над 80 години при включването в проучването, обединяващ анализ на проучванията SOTI и TROPOS сочи, че PROTELOS намалява относителния риск от получаване на нови фрактури на прешлени с 32% за период от 3 години (честота 19,1% със стронциев ранелат срещу 26,5% с плацебо).

При *a-posteriori* анализ на пациентките от проучванията SOTI и TROPOS с изходни стойности на МКП на лумбални прешлени и/или бедрена шийка в остеопеничната зона и без фрактура, но с поне 1 допълнителен рисков фактор за фрактура (N=176), PROTELOS намалява риска за първа фрактура на прешлен с 72% за период от 3 години (честота на фрактура на прешлен 3,6% със стронциев ранелат срещу 12,0% с плацебо).

Проведен е *a-posteriori* анализ на подгрупа пациентки от проучването TROPOS от особен медицински интерес и с висок риск от фрактура [определен от скор Т на МКП на бедрена шийка ≤ 3 CO (граница на производител отговарящи на - 2,4 CO, ако се приложи NHANES III) и възраст ≥ 74 години (n=1,977, т.е. 40% от групата проучвана от TROPOS)]. В тази група, лекувана над 3 години, PROTELOS намалява риска от фрактура на шийка на бедро с 36% сравнено с плацебо групата (таблица 2).

Таблица 2: Честота на болни с фрактура на шийка на бедро и намаление на относителния риск при болни с МКП $\leq -2,4$ CO (NHANES III) и възраст ≥ 74 години

	Плацебо	PROTELOS	Намаление на относителния риск сравнено с плацебо, (CI 95%), стойност на p
TROPOS	N=995	N=982	
Фрактура на бедро за период от 3 години	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Лечение на остеопороза при мъже:

Ефикасността на PROTELOS при мъже е демонстрирана при 2-годишно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с основен анализ, след една година при 243 пациенти (популацията с намерение за лечение, 161 пациенти са получавали стронциев ранелат), с висок риск от фрактури (средна възраст 72,7 години; средна стойност на Т-скор на МКП на лумбални прешлени от -2,6%; 28% при преобладаващите гръбначни фрактури).

Всички пациенти са получавали допълнително калций (1000 mg) дневно и витамин D (800 UI).

Статистически значимо повишаване на МКП е наблюдавано най-рано 6 месеца след започването на лечението с PROTELOS срещу плацебо.

След 12 месеца е наблюдавано статистическо значимо повишаване на средните стойности на МКП на лумбални прешлени, основен критерий за ефикасност (E(SE)=5,32%(0,75); 95%CI=[3,86; 6,79]; p<0,001), подобно на наблюдаваното при основните фаза III проучвания за антифрактурно действие, проведени при жени в постменопауза.

Статистическо значимо повишаване на МКП на бедрената шийка и общо МКП на бедрена кост (p<0,001) е наблюдавано след 12 месеца.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с PROTELOS във всички подгрупи на педиатричната популация при остеопороза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Стронциевият ранелат се състои от 2 атома стабилен стронций и 1 молекула ранелинова киселина, органичната част, която позволява най – добрия компромис в смисъл на молекулно тегло, фармакокинетика и поносимост на лекарствения продукт. Фармакокинетиката на стронция и ранелиновата киселина са изследвани върху здрави младежи и здрави жени след менопауза, както и при дълготрайна експозиция от мъже с остеопороза и жени в постменопауза с остеопороза, включително и в напреднала възраст.

Поради високата ѝ полярност, абсорбцията, разпределението и свързването с плазмените протеини на ранелиновата киселина са ниски. Не се наблюдава кумулация на ранелиновата киселината и няма доказателства за метаболизъм при животни и хора. След като се абсорбира ранелиновата киселина бързо се отделя непроменена през бъбреците.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на стронций е около 25% (границы 19-27%) след перорална доза 2 g стронциев ранелат. Максималната плазмена концентрация се достига 3 до 5 часа след единична доза от 2 g. Стационарно състояние се достига след 2 седмици лечение. Приемането на стронциев ранелат с калций или храна намалява бионаличността на стронций с приблизително 60-70% в сравнение с приемането 3 часа след хранене. Поради сравнително бавната абсорбция на стронция, приемането на храна и калций трябва да се избягва преди и след приемането на PROTELOS. Добавянето перорално на витамин D не влияе върху експозицията на стронций.

Разпределение

Стронцият има обем на разпределение приблизително 1 l/kg. Свързването на стронция с плазмените протеини на човека е ниско (25%) и стронцият има висок афинитет към костната тъкан. Измерването на концентрацията на стронций в биопсии от илиачна кост от болни лекувани до 60 месеца със стронциев ранелат 2 g/ден сочат, че костната концентрация на стронций може да достигне плато след около 3 години лечение. Липсват данни при болни, за демонстриране на кинетиката на елиминиране на стронция от костта след спиране на лечението.

Биотрансформация

Като двувалентен катион, стронцият не се метаболизира. Стронциевият ранелат не инхибира цитохром P450 ензимите.

Елиминиране

Елиминирането на стронция не зависи от доза и време. Ефективният полуживот на стронция е около 60 часа. Екскрецията на стронций се осъществява през бъбреците и храносмилателния тракт. Плазменият му клирънс е приблизително 12 ml/min (CV 22%) и бъбречния клирънс е приблизително 7 ml/min (CV 28%)

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Хора в напреднала възраст

Данните от фармакокинетиката при хора не показват връзка между възраст и привидния клирънс на стронция в таргетната популация.

Бъбречно увреждане

При болни с леко до средно тежко увреждане на бъбречната функция (30-70 ml/min креатининов клирънс), клирънсът на стронция намалява при намаляване на креатининовия клирънс (приблизително 30% намаление при стойности на креатининовия клирънс между 30 и 70 ml/min) и така предизвиква увеличение на плазмените нива на стронция. В проучванията – фаза III, 85% от пациентите имат креатининов клирънс между 30 и 70 ml/min и 6% под 30 ml/min в началото, като средният креатининов клирънс е около 50 ml/min. Следователно не се налага адаптиране на дозата при болни с леко и средно тежко увреждане на бъбреците.

Няма данни за фармакокинетика при болни с тежко увреждане на бъбреците (креатининов клирънс под 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Няма данни за фармакокинетика при болни с чернодробно увреждане. Поради фармакокинетичните свойства на стронция ефекти не се очакват.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Хроничното перорално приемане на стронциев ранелат във високи дози при гризачи индуцира костни и зъбни аномалии, състоящи се основно от спонтанни фрактури и забавена минерализация, които са обратими след прекратяване на лечението. Тези действия се съобщават при нива на стронций 2-3 пъти по-високи от нивото на стронций при хора до 3 години лечение. Данните за скелетното натрупване на стронциев ранелат при дългосрочна експозиция са ограничени.

Изследванията на токсичността при развитието при плъхове и зайци водят до аномалии на костите и зъбите (например: изкривени дълги кости и вълнообразни ребра) в поколението. При плъхове тези ефекти са обратими 8 седмици след прекратяване на лечението.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда на стронциев ранелат е проведена в съответствие с Европейските указания за ERA.

Стронциев ранелат не представлява риск за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аспартам (E951)

Малтодекстрин

Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

Веднъж разтворена във вода, суспензията е стабилна 24 часа. Все пак е препоръчително суспензията да се изпие веднага след приготвянето ѝ (вж. т. 4.2).

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение

6.5 Данни за опаковката

Хартия/полиетилен/алуминий/полиетиленови сашета

Размери на опаковките

Кутии, съдържащи 7, 14, 28, 56, 84 или 100 сашета

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 21/09/2004

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 21/09/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е с ограничен режим на лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EUDR списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Когато подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение да се извършат постмаркетингови мерки**

ПРУ трябва да извърши по-долу изброените мерки, в рамките на посочения срок:

Описание
Неинтервенционално проучване за безопасност, за да се оцени ефективността на прилаганите мерки за минимизиране на риска, включващо описание на лекуваната популация от пациенти при ежедневните схеми на употреба в клиничната практика и на сърдечносъдовия риск. След одобряването на протокола следва да се представят годишни доклади от проучването в

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Във всяка държава членка, в която PROTELOS се предлага на пазара, притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува окончателна обучителна програма с националния компетентен орган.

След обсъждане и съгласуване с националния компетентен орган във всяка държава членка, в която PROTELOS се предлага на пазара, ППУ трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват PROTELOS, са получили следния обучителен пакет:

- кратка характеристика на продукта
- листовка за пациента
- ръководство и контролен лист за предписващите специалисти
- сигнална карта на пациента

Ръководството и контролният лист за предписващите специалисти трябва да съдържат следните ключови послания:

- PROTELOS е показан само за употреба при пациенти с тежка остеопороза и висок риск от фрактура, при които е невъзможно лечение с други лекарствени продукти, одобрени за лечението на остеопороза, например, поради наличието на противопоказания или непоносимост.
- започването на лечение с PROTELOS трябва да се основава на оценка на цялостния риск за отделния пациент.
- всички пациенти трябва да бъдат подробно осведомени, че се препоръчва сърдечносъдовите рискове да се проследяват редовно на всеки 6–12 месеца.
- на всеки пациент трябва да се даде сигнална карта на пациента.
- PROTELOS е противопоказан и не трябва да се използва при пациенти с:
 - установени, настоящи или минали данни за исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдово заболяване;
 - неконтролирана хипертония;
 - настоящи или предишни венозни тромбоемболични събития (VTE), включително дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм;
 - временно или постоянно обездвижване поради, например, следхирургично възстановяване или дълго залежаване.
 - свръхчувствителност към активната съставка (стронциев ранелат) или към някои от помощните вещества.
- PROTELOS трябва да се прилага много предпазливо при:
 - пациенти със значителни рискови фактори за сърдечносъдови събития като високо кръвно налягане, хиперлипидемия, захарен диабет или тютюнопушене.
 - пациенти с риск от VTE. Когато се лекуват пациенти с риск от VTE, които са на възраст над 80 години, нуждата от продължително лечение с PROTELOS трябва да се преоцени.
- Лечението трябва да се преустанови или спре в следните ситуации:
 - лечението трябва да се преустанови, ако пациентът развие исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест или мозъчносъдово заболяване, както и ако високото кръвно налягане не може да бъде овладяно.
 - лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо в случай на заболяване или състояние, водещи до обездвижване.
 - лечението с PROTELOS трябва да бъде преустановено незабавно, ако се появят симптоми или признаци на синдрома на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson Syndrome-SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) или медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (напр. обрив, треска, еозинофилия и системно засягане, напр. аденопатия, хепатит, интерстициална нефропатия, интерстициална белодробна болест). Ако пациентът е развил SJS,

TEN или DRESS при употребата на PROTELOS, лечението с PROTELOS не трябва да се подновява.

- Ръководството за предписващите специалисти ще включва контролен лист, чиято цел е да се напомни за противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки преди предписването на медикамента и да се подпомогне редовното проследяване за сърдечно-съдов риск.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- това, че е важно сигналната карта на пациента да се показва на всеки медицински специалист, участващ в лечението на пациента.
- противопоказанията за лечение с PROTELOS.
- основни признаци и симптоми за инфаркт на миокарда, ВТЕ и сериозни кожни реакции.
- кога да се потърси спешна консултация с лекар.
- значението на редовното проследяване за сърдечно-съдов риск.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия
Стронциев ранелат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2 g стронциев ранелат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

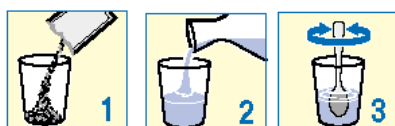
Съдържа също аспартам (Е 951).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката



Седмица	
Понеделник	☐
Вторник	☐
Сряда	☐
Четвъртък	☐
Петък	☐
Събота	☐
Неделя	☐

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/288/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ПРОТЕЛОС 2 г

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия
Стронциев ранелат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2 g стронциев ранелат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

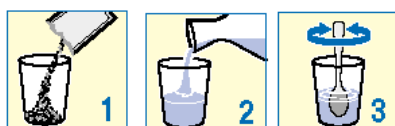
Съдържа също аспартам (Е 951)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката



	Седмица	
	1	2
Понеделник	☐	☐
Вторник	☐	☐
Сряда	☐	☐
Четвъртък	☐	☐
Петък	☐	☐
Събота	☐	☐
Неделя	☐	☐

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/288/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ПРОТЕЛОС 2 г

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия
Стронциев ранелат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2 g стронциев ранелат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

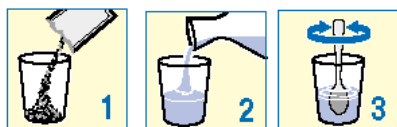
Съдържа също аспартам (Е 951).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
28 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката



	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4
Понеделник	☐	☐	☐	☐
Вторник	☐	☐	☐	☐
Сряда	☐	☐	☐	☐
Четвъртък	☐	☐	☐	☐
Петък	☐	☐	☐	☐
Събота	☐	☐	☐	☐
Неделя	☐	☐	☐	☐

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/288/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарствения продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ПРОТЕЛОС 2 г

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия
Стронциев ранелат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2 g стронциев ранелат

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

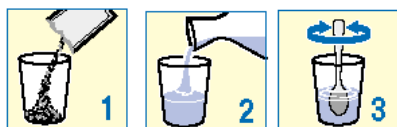
Съдържа също аспартам (Е 951)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия
56 сашета
84 сашета
100 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/288/004 56 сашета
EU/1/04/288/005 84 сашета (3 опаковки по 28)
EU/1/04/288/006 100 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ПРОТЕЛОС 2 г

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия.
Стронциев ранелат
За перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ



3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 g

6. ДРУГО

Преди употреба прочетете листовката

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

PROTELOS 2 g гранули за перорална суспензия Strontium ranelate (Стронциев ранелат)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Може да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PROTELOS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROTELOS
3. Как да приемате PROTELOS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PROTELOS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PROTELOS и за какво се използва

PROTELOS е нехормонално лекарство, използвано за лечение на тежка остеопороза:

- при жени в менопауза,
- при мъже

с висок риск от фрактури, за които други алтернативни лечения не са възможни. При жени в менопауза стронциевият ранелат намалява риска от фрактура на гръбначния стълб и бедрото.

За остеопорозата

Вашето тяло непрекъснато разрушава старата костна тъкан и създава нова. Ако страдате от остеопороза, тялото разрушава повече костна тъкан, отколкото изгражда и така постепенно се наблюдава загуба на костна тъкан и костите Ви стават по-тънки и по-крехки. Това е често срещано при жени след менопаузата.

При много хора с остеопороза не се наблюдават никакви симптоми и дори е възможно да не знаете, че страдате от остеопороза. В същото време, обаче, остеопорозата Ви прави по-податливи на фрактури /костни счупвания/, особено на гръбнака, бедрата и китките.

Как действа PROTELOS

PROTELOS, който съдържа веществото стронциев ранелат, принадлежи към група лекарства, използвани за лечение на костни заболявания.

PROTELOS намалява разрушаването на костите и стимулира тяхното възобновяване и по този начин намалява риска от фрактури. Новосъздадената костна тъкан е с нормално качество.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROTELOS

Не приемайте PROTELOS

- ако сте алергични към стронциев ранелат или някоя от останалите съставки на PROTELOS (изброени в точка 6).
- ако имате или сте имали кръвен съсирек (например, в кръвоносните съдове на краката или белите дробове).
- ако сте обездвижена, постоянно или за известно време, като например в инвалидна количка, или лежашо болна или ако Ви предстои операция или се възстановявате от операция. В случай на трайно обездвижване, рискът от венозна тромбоза (кръвни съсиреци в краката или белите дробове), може да се увеличи.
- ако имате установена исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, напр. сте били диагностицирани с инфаркт, инсулт или преходна исхемична атака (временно намаляване на притока на кръв към мозъка, известен също като "мини-инсулт"), болки в сърдечната област, или запушвания на кръвоносните съдове на сърцето или мозъка.
- ако имате или сте имали проблеми с циркулацията на кръвта (периферна артериална болест) или ако сте имали операция на артериите на краката си.
- ако имате неконтролирано от лечението високо кръвно налягане.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете PROTELOS

- ако сте изложени на риск от сърдечно-съдови заболявания, това включва високо кръвно налягане, висок холестерол, диабет, тютюнопушене.
- ако сте изложен на риск от образуване на кръвни съсиреци
- ако имате тежка бъбречна недостатъчност.

Вашият лекар ще оценява редовно състоянието на сърцето и кръвоносните съдове, обикновено на всеки 6 до 12 месеца докато приемате PROTELOS.

Ако по време на лечението получите алергична реакция (като подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане, кожен обрив) трябва незабавно да прекратите приема на PROTELOS и да потърсите лекарски съвет.

Потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и тежки реакции на свръхчувствителност (лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром)) са докладвани при употребата на PROTELOS.

Синдромът на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза се появяват първоначално като червеникави петна, подобни на мишена или кръгли петна, често с мехури в центъра, разположени по тялото. Да се търсят и допълнителните признаци, като язви в устата, гърлото, носа, половите органи и конюнктивит (зачервени и подути очи). Тези потенциално животозастрашаващи кожни обриви, често са придружени от грипозни симптоми. Обривът може да прогресира до обширно разпространени мехури или лющене на кожата.

DRESS се появява първоначално като грипозни симптоми и обрив по лицето, последвани от разпространяване на обрива и повишена температура, повишени нива на чернодробните ензими, наблюдавани при изследване на кръвта и повишаване броя на един тип бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли.

Рискът от възникване на сериозни кожни реакции е най-голям през първите седмици на лечението за синдрома на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза и за DRESS синдром, обикновено около 3-6 седмица.

Ако сте развили синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза или DRESS синдром при употребата на PROTELOS, Вие никога повече не трябва да започвате отново лечение с PROTELOS.

Ако Вие развиете обрив или някои от тези кожни симптоми, спрете приема на PROTELOS, потърсете спешно съвет от лекар и му кажете, че приемате това лекарство.

Ако сте от азиатски произход, говорете с Вашия лекар преди да приемете PROTELOS, тъй като може да сте изложени на по-висок риск от кожни реакции.

Деца и юноши

PROTELOS не е предназначен за употреба при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и PROTELOS

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете каквито и да било други лекарства.

- Трябва да спрете да приемате PROTELOS, ако се налага да приемате перорално тетрациклини или хинолони (два вида антибиотици). Можете отново да приемате PROTELOS, когато приключите приема на тези антибиотици. Ако не сте сигурни за това, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако приемате лекарства, съдържащи калций, трябва да изчаквате поне 2 часа преди да приемете PROTELOS.
- Ако приемате антиацидни средства (лекарства против киселини в стомаха), трябва да ги приемате поне 2 часа след PROTELOS. Ако това е невъзможно, допуска се приемането на двете лекарства едновременно.

PROTELOS с храни и напитки

Храна, мляко и млечни продукти намаляват абсорбцията на стронциевия ранелат. Препоръчва се да приемате PROTELOS между отделните хранения, за предпочитане преди лягане, поне два часа след храна, мляко, млечни продукти или калциеви добавки.

Бременност и кърмене

PROTELOS не трябва да се приема по време на бременност или ако кърмите. Ако го вземете случайно по време на бременност или кърмене, веднага спрете да го приемате и говорете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е PROTELOS да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

PROTELOS съдържа аспартам:

Ако страдате от фенилкетонурия (рядко срещано, наследствено нарушение на метаболизма), говорете с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате PROTELOS

Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в терапията на остеопороза.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

PROTELOS е за перорално приложение.

Препоръчаната доза е едно саше от 2 g всеки ден.

Препоръчва се да приемате PROTELOS преди лягане за предпочитане поне 2 часа след вечеря. Може да си легнете веднага след приемането на PROTELOS, ако желаете.

Приемайте гранулите, съдържащи се в сашетата, разтворени в чаша с вода (вижте инструкциите по-долу). PROTELOS може да взаимодейства с мляко и млечни продукти, така че е важно да разтваряте PROTELOS само с вода, за да сте сигурни, че ще Ви действа правилно.



Изсипете гранулите от сашето в чаша;



Добавете вода;



Разбъркайте, докато гранулите окончателно се разтворят във водата;

Изпийте веднага. Не трябва да престоява повече от 24 часа, преди да го изпиете. Ако поради някаква причина не можете да изпиете лекарството веднага, задължително го разбъркайте отново преди да го изпиете.

Възможно е Вашият лекар да ви посъветва да приемате калций и витамин D като добавки освен PROTELOS. Не приемайте калциевите добавки преди лягане, в същото време като PROTELOS.

Вашият лекар ще ви каже колко дълго време трябва да приемате PROTELOS. Лечението на остеопорозата обикновено изисква дълъг период. Важно е да продължите приемането на PROTELOS за толкова време, колкото е предписано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза PROTELOS

Ако приемете прекалено много сашета PROTELOS, кажете на Вашия лекар или фармацевт. Те може да Ви посъветват да пиете мляко или антиацидни средства, за да намалите абсорбцията на активната съставка.

Ако сте пропуснали да приемете PROTELOS

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравените индивидуални дози. Просто продължете със следващата доза, в обичайното време.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на изброените нежелани реакции е определена като се използва следната установена практика:

много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека

чести: могат да засегнат до 1 на 10 човека

нечести: могат да засегнат до 1 на 100 човека

редки: могат да засегнат до 1 на 1000 човека

много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 човека

с неизвестна честота: от наличните данни не може да се направи оценка.

Чести:

Сърдечен удар може да настъпи често при пациенти с висок риск от сърдечно заболяване. Вашият лекар няма да Ви предпише PROTELOS, ако сте изложени на определен риск.

Кръвни съсиреци. Признаците на кръвен съсирек включват болезнено подуване на крака, внезапна болка в гърдите или затруднено дишане. Отидете на лекар веднага, ако имате някой от тези симптоми.

Гадене, диария, главоболие, дразнене на кожата, проблеми с паметта, припадъци. Тези ефекти, обаче, са леки и краткотрайни и обикновено не довеждат до прекратяване лечението на пациента. Обърнете се към Вашия лекар, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или не отшумяват.

Нечести:

Гърчове.

Редки:

Тежки реакции на свръхчувствителност (DRESS: виж точка 2)

Много редки:

Наблюдавани са потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза) (виж точка 2).

С неизвестна честота:

Повръщане, коремна болка, рефлукс, лошо храносмилане, запек, газове, сухота в устата, мравучкане и изтръпване, замайване, виене на свят, нарушения на съня, възпаление на черния дроб (хепатит), възпаление на устата (като язви в устата и възпаление на венците), костни, мускулни и/или ставни болки, мускулни крампи, косопад, намаляване на образуването на кръвни клетки в костния мозък, сърбеж, копривна треска, обрив, ангиоедем (като подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане), подуване на крайниците, общо неразположение, чувство на обърканост, бронхиална хиперреактивност (симптоми като хриптене, недостиг на въздух и кашлица).

Ако сте спрели лечението поради реакции на свръхчувствителност, не приемайте PROTELOS отново.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PROTELOS

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан на кутията и сашето след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Веднъж разтворен във вода суспензията е стабилна 24 часа. Все пак е препоръчително суспензията да се изпие веднага след приготвянето ѝ (вижте т.3).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PROTELOS

- Активното вещество е стронциев ранелат. Всяко саше съдържа 2g стронциев ранелат.
- Другите съставки са: аспартам (E 951), малтодекстрин, манитол (E 421).

Как изглежда PROTELOS и какво съдържа опаковката

PROTELOS се предлага в сашета, съдържащи жълти гранули за перорална суспензия. PROTELOS се предлага в кутии по 7, 14, 28, 56, 84 или 100 сашета. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 640 00 07

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.