

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica sadrži i 20 mg aspartama (E951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju

Žute granule

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje teške osteoporoze:

- u žena u poslijemenopauzi
- u odraslih muškaraca

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju osteoporoze.

Doziranje

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

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

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka PROTELOS u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Postojeći ili prethodni događaji venske tromboembolije (VTE), uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju.
- Privremena ili trajna imobilizacija zbog npr. oporavka poslije operacije ili produljenog mirovanja u krevetu.
- Dokazana, postojeća ili prethodna ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest u anamnezi.
- Nekontrolirana hipertenzija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardijalni ishemijski događaji

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

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

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

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

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

Venska tromboembolija

U placebo kontroliranim istraživanjima III. faze, terapija stroncijevim ranelatom bila je povezana s godišnjim porastom incidencije venske tromboembolije (VTE), uključivši plućnu emboliju (vidjeti dio 4.8). Uzrok te pojave nije poznat. Primjena PROTELOS-a je kontraindicirana u osoba koje imaju

VTE u anamnezi (vidjeti dio 4.3), a mora se primjenjivati s oprezom u osoba s povećanim rizikom od VTE.

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

Primjena pri oštećenoj funkciji bubrega

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

Kožne reakcije

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

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

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

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

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

Zabilježena je veća incidencija, iako još uvijek rijetka, reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip, SJS ili TEN u bolesnika azijskog porijekla (vidjeti dio 4.8).

U retrospektivnom, farmakogenetičkom ispitivanju parova, aleli HLA-A*33:03 i HLA-B*58:01 identificirani su kao potencijalni genetski čimbenici rizika za SJS/TEN povezan s primjenom stroncijevog ranelata u Han kineskih bolesnika. Kada je to moguće, prije započinjanja liječenja PROTELOS-om u bolesnika Han kineskog podrijetla, može se razmotriti probir na alele HLA-A*33:03 i HLA-B*58:01. Ukoliko je nalaz pozitivan za jedan ili oba alela, ne smije se započeti liječenje PROTELOS-om. Međutim, negativan nalaz kod genotipizacije ovih alela ne isključuje mogućnost pojave SJS/TEN.

Interakcije s laboratorijskim pretragama

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

Pomoćna tvar

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hrana, mlijeko i mliječni proizvodi te lijekovi koji sadržavaju kalcij mogu smanjiti bioraspoloživost stroncijeva ranelata za oko 60-70%. Stoga razmak između uzimanja PROTELOS-a i tih proizvoda mora iznositi najmanje dva sata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

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

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

Nije uočena interakcija s nadopunama vitamina D za peroralnu primjenu.

Tijekom kliničkih istraživanja nije bilo dokaza klinički značajnih interakcija, kao niti značajnog porasta razine stroncija u krvi pri istodobnom uzimanju lijekova za koje se očekivalo da će se u ciljne populacije često propisivati istodobno s PROTELOS-om. Među te se lijekove ubrajaju: nesteroidni protuupalni lijekovi (uključivši acetilsalicilatnu kiselinu), anilidi (npr. paracetamol), H₂-blokatori i inhibitori protonske pumpe, diuretici, digoksin i kardijalni glikozidi, organski nitrati i ostali vazodilatatori za srčane bolesti, blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, selektivni agonisti beta-2-adrenoreceptora, peroralni antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, statini, fibrati i derivati benzodiazepina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni stroncijeva ranelata u trudnica.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Dugoročna sigurnost ocjenjivana je u ispitivanjima III. faze u žena s osteoporozom u poslijemenopauzi, koje su stroncijev ranelat u dozi od 2 g/dan (n=3352) ili placebo (n=3317) uzimale

u trajanju sve do 60 mjeseci. Srednja dob bolesnica pri uključivanju u ispitivanja bila je 75 godina, a 23% uključenih bolesnica bilo je u dobi od 80 do 100 godina.

U analizi zbirnih podataka iz randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja u bolesnica s osteoporozom u poslijemenopauzi, najčešće nuspojave bile su mučnina i proljev, a općenito su se javljale na početku terapije, te među skupinama kasnije nije bilo uočljivih razlika. Terapija je prekidana uglavnom zbog mučnine.

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

Tabelarni prikaz nuspojava

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

Nuspojave su navedene niže i prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Limfadenopatija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)
	Rijetko	Zatajenje koštane srži# Eozinofilija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkolesterolemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
	Manje često	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja
		Poremećaji svijesti
		Gubitak pamćenja
		Omaglica
		Parestezija
	Manje često	Napadaji
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Često	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Venska tromboembolija (VTE)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Bronhalna hiperreaktivnost
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
		Proljev i meke stolice
		Povraćanje
		Bol u abdomenu
		Gastrointestinalna bol
		Gastroezofagealni refluks
		Dispepsija
		Konstipacija
		Flatulencija
	Manje često	Iritacija usne sluznice (stomatitis i/ili ulceracija usta) Suha usta
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis
	Manje često	Povišene serumske transaminaze (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)
Poremećaji kože i potkožnog	Vrlo često	Kožne reakcije preosjetljivosti (osip,

tkiva		pruritus, urtikarija, angioedem) [§]
	Često	Ekcem
	Manje često	Dermatitis
		Alopecija
	Rijetko	Reakcija uzrokovana lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS) (vidjeti dio 4.4)#
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCARs): Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza* (vidjeti dio 4.4)#
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol (spazam mišića, mialgija, bol u kostima, artralgijska bol u ekstremitetima) [§]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Periferni edemi
	Manje često	Pireksija (povezano s kožnim reakcijama preosjetljivosti)
		Malaksalost
Pretrage	Često	Povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u krvi ^a

[§] Učestalost u kliničkim ispitivanjima bila je slična između skupine s lijekom i skupine s placebom.

* U azijskim državama prijavljeno kao rijetko

za nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, gornja granica 95% intervala pouzdanosti nije viša od 3/X gdje X predstavlja ukupni uzorak svih relevantnih kliničkih ispitivanja.

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

Opis odabranih nuspojava

Venska tromboembolija

U ispitivanjima III. faze, godišnja incidencija venske tromboembolije (VTE) zabilježena tijekom 5 godina iznosila je približno 0,7%, s relativnim rizikom od 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) u bolesnika liječenih stroncijevim ranelatom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.4).

Infarkt miokarda

Iz zbirnih podataka iz randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja bolesnika s osteoporozom u poslijemenopauzi primijećen je značajan porast infarkta miokarda kod bolesnika liječenih stroncijevim ranelatom u usporedbi s placebom (1,7% naspram 1,1 %), s relativnim rizikom od 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Zbrinjavanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Stroncijev ranelat *in vitro*:

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

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

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

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

Zahvaljujući kombiniranom djelovanju raspodjele stroncija u kosti (vidjeti dio 5.2) i pojačane apsorpcije stroncija mjerene rendgenski, u usporedbi s kalcijem, povećava se mineralna gustoća kosti (BMD) mjerena dvoenergetskom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (DXA). Dostupni podaci pokazuju da su ti čimbenici bili odgovorni za oko 50 % izmjerene promjene BMD tijekom 3 godine uzimanja PROTELOS-a u dozi od 2 g/dan. To valja imati na umu pri tumačenju promjena BMD pri liječenju PROTELOS-om. U ispitivanjima III. faze, kojima je dokazana djelotvornost PROTELOS -a u sprječavanju prijeloma, izmjerena BMD povećavala se pri uzimanju PROTELOS -a u odnosu na početnu vrijednost za oko 4 % godišnje u slabinskim kralješcima i oko 2 % godišnje u vratu bedrene kosti te se do kraja istraživanja, nakon 3 godine, ovisno o istraživanju, povećala za ukupno 13 % do 15 %, odnosno za 5 % do 6 %, ovisno o istraživanju.

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

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

Klinička djelotvornost

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

Liječenje osteoporoze u poslijemenopauzi:

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

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

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

Tablica 1: Incidencija prijeloma vratne kralježnice i smanjenje relativnog rizika

Ispitivanje	Placebo	PROTELOS	Smanjenje relativnog rizika vs. placebo (95% CI), vrijednost p
SOTI	N=723	N=719	
Novi prijelom kralježnice tijekom 3 godine	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0.001
Novi prijelom kralježnice tijekom 1. godine	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0.001
Novi klinički prijelom kralježnice tijekom 3 godine	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0.001
TROPOS	N=1.823	N=1.817	
Novi prijelom kralježnice tijekom 3 godine	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0.001

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

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

Provedena je i *a posteriori* analiza podskupine bolesnica u ispitivanju TROPOS, koja je bila od osobitog medicinskog interesa i u koje je postojao visok rizik od prijeloma [definiran vrijednostima

BMD vrata bedrene kosti ≤ -3 SD (raspon proizvođača lijeka, jednak je rasponu od $-2,4$ SD prema ljestvici NHANES III) i dobi ≥ 74 godine ($n=1977$, tj. oko 40 % populacije uključene u istraživanje TROPOS)]. U te je skupine PROTELOS tijekom 3 godine liječenja smanjio rizik od prijeloma bedrene kosti za 36 % u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (Tablica 2).

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

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

Liječenje osteoporoze u muškaraca:

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost stroncija iznosi oko 25 % (raspon: 19-27 %) nakon peroralne doze od 2 g stroncijeva ranelata. Maksimalne se koncentracije u plazmi postižu 3-5 sati nakon primjene jednokratne doze od 2 g. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 tjedna liječenja. Uzimanjem

stroncijeva ranelata s kalcijem ili s hranom smanjuje se bioraspoloživost stroncija za oko 60-70 % u usporedbi s primjenom 3 sata nakon jela. Zbog razmjerno spore apsorpcije stroncija, kalcij i hranu treba izbjegavati i prije i nakon uzimanja PROTELOS-a. Dodaci vitamina D za peroralnu primjenu ne utječu na izloženost stronciju.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-70 ml/min) klirens stroncija smanjuje se s klirensom kreatinina (oko 30 % smanjenja pri klirensu kreatinina u rasponu od 30 do 70 ml/min), zbog čega raste razina stroncija u plazmi. U ispitivanjima III. faze klirens kreatinina u 85 % ispitanika bio je između 30 i 70 ml/min, a u njih 6 % bio je manji od 30 ml/min na početku ispitivanja i srednji klirens kreatinina iznosio je oko 50 ml/min. Stoga u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati. Nema farmakokinetičkih podataka za osobe s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Procjena rizika koji stroncijev ranelat može imati na okoliš provedena je u skladu s Europskim smjernicama o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš.

Stroncijev ranelat ne predstavlja opasnost za okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

aspartam (E951)

maltodekstrin

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka, vidjeti dio 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Papir/polietilen/aluminij/polietilenske vrećice.

Veličine pakiranja

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francuska

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

EU/1/04/288/001
EU/1/04/288/002
EU/1/04/288/003
EU/1/04/288/004
EU/1/04/288/005
EU/1/04/288/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.09.2004.
Datum posljednje obnove: 22.05.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

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

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

Dodatne mjere minimalizacije rizika

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

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

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu o lijeku
- Uputu za propisivača i listu provjere

- Karticu s upozorenjima za bolesnike

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

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

Kartica s upozorenjima za bolesnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju
stroncijev ranelat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

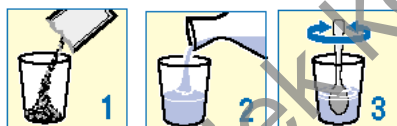
Također sadrži aspartam (E951).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju.
7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku



Tjedan	
Ponedjeljak	☐
Utorak	☐
Srijeda	☐
Četvrtak	☐
Petak	☐
Subota	☐
Nedjelja	☐

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Ako se ne primijeni odmah nakon pripreme, pripravak se mora popiti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

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

EU/1/04/288/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROTELOS 2 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

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

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju
stroncijev ranelat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

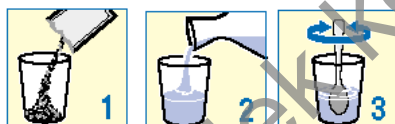
Također sadrži aspartam (E951).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju.
14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku



	Tjedan 1	Tjedan 2
Ponedjeljak	☐	☐
Utorak	☐	☐
Srijeda	☐	☐
Četvrtak	☐	☐
Petak	☐	☐
Subota	☐	☐
Nedjelja	☐	☐

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Ako se ne primijeni odmah nakon pripreme, pripravak se mora popiti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

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

EU/1/04/288/002

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROTELOS 2 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

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

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju
stroncijev ranelat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

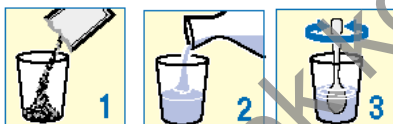
Također sadrži aspartam (E951).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju.
28 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku



	Tjedan 1	Tjedan 2	Tjedan 3	Tjedan 4
Ponedjeljak	☐	☐	☐	☐
Utorak	☐	☐	☐	☐
Srijeda	☐	☐	☐	☐
Četvrtak	☐	☐	☐	☐
Petak	☐	☐	☐	☐
Subota	☐	☐	☐	☐
Nedjelja	☐	☐	☐	☐

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Ako se ne primijeni odmah nakon pripreme, pripravak se mora popiti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

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

EU/1/04/288/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROTELOS 2 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju
stroncijev ranelat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g stroncijeva ranelata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži aspartam (E951).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju.

56 vrećica

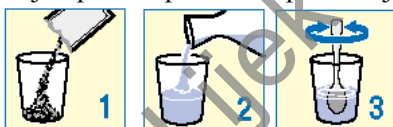
84 vrećica

100 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Rok valjanosti

Ako se ne primijeni odmah nakon pripreme, pripravak se mora popiti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROTELOS 2 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA



3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 g

6. DRUGO

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

PROTELOS 2 g granule za oralnu suspenziju stroncijev ranelat

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je PROTELOS i za što se koristi

PROTELOS je lijek koji se koristi za liječenje teške osteoporoze:

- u žena u poslijemenopauzi
- u odraslih muškaraca

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

O osteoporozi

Vaše tijelo stalno razgrađuje staro koštano tkivo i stvara novo. Ako imate osteoporozu, Vaše tijelo razgrađuje više koštanog tkiva nego što proizvede novog, što znači da se koštano tkivo postupno gubi, tako da kosti postaju tanje i krhke. To se osobito često događa ženama u poslijemenopauzi.

Mnoge osobe s osteoporozom nemaju nikakvih simptoma, tako da možda ni ne znaju da imaju osteoporozu. No osteoporoza povećava sklonost prijelomima kostiju (frakturama), osobito prijelomima kralježnice, kukova i zapešća

Kako djeluje PROTELOS

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PROTELOS

Nemojte uzimati PROTELOS:

- ako ste preosjetljivi (alergični) na stroncijev ranelat ili na bilo koji drugi sastojak PROTELOS-a (naveden u dijelu 6).
- ako imate ili ste imali krvni ugrušak (npr. u krvnim žilama u vašim nogama ili plućima).

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

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete PROTELOS:

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

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

Ukoliko Vam se tijekom liječenja dogodi alergijska reakcija (npr. oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u disanju ili gutanju, kožni osip), morate odmah prekinuti uzimanje PROTELOS -a i potražiti pomoć liječnika (pogledajte dio 4).

Tijekom uzimanja PROTELOS-a prijavljena je pojava moguće po život opasnih osipa na koži (Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i teške reakcije preosjetljivosti (DRESS)).

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

Ukoliko razvijete osip ili ozbiljne kožne simptome (pogledajte dio 4) prestanite uzimati PROTELOS, hitno zatražite savjet liječnika i recite mu da uzimate ovaj lijek.

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

Ako ste azijskog porijekla, možete imati veći rizik nastanka kožnih reakcija.

Rizik od nastanka ovih kožnih reakcija može se predvidjeti kod bolesnika azijskog porijekla, osobito Han Kineza. Veća je vjerojatnost razvoja ozbiljnih kožnih reakcija kod bolesnika koji imaju gen HLA-A*33:03 i/ili HLA-B*58:01 od onih koji ovaj gen nemaju.

Vaš liječnik može vam savjetovati da li je potrebno provesti pretrage krvi prije uzimanja PROTELOS-a.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i PROTELOS:

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

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

Uzimate li lijekove koji sadržavaju kalcij, PROTELOS smijete uzeti tek nakon što prođu najmanje dva sata od uzimanja tih lijekova.

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

Ako morate obaviti pretrage krvi ili mokraće kako biste provjerili razinu kalcija, obavijestite osoblje laboratorija da uzimate PROTELOS budući da on može utjecati na neke metode pretraga.

PROTELOS s hranom i pićem:

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

Trudnoća i dojenje:

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

Upravljanje vozilima i strojevima:

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

PROTELOS sadrži aspartam (E951):

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

3. Kako uzimati PROTELOS

Liječenje smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju osteoporoze.

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

PROTELOS se uzima kroz usta.

Preporučena doza je jedna vrećica od 2 g na dan.

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

Granule iz vrećice uzmite u obliku otopine koju pripravite u čaši koja sadrži najmanje 30 ml (otprilike jedna trećina uobičajene čaše) vode. Pogledajte upute niže. PROTELOS može stupiti u interakciju s mlijekom i mliječnim proizvodima te je stoga važno da PROTELOS miješate isključivo s vodom, kako biste bili sigurni da će ispravno djelovati.



Granule iz vrećice uspite u čašu;



Dodajte vodu;



Miješajte dok se granule ravnomjerno ne rasprše u vodi.

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

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

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

Ako uzmete više PROTELOS-a nego što ste trebali:

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

Ako ste zaboravili uzeti PROTELOS:

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

Ako prestanete uzimati PROTELOS:

Važno je da nastavite uzimati PROTELOS sve dok Vam Vaš liječnik propisuje lijek. PROTELOS može liječiti Vašu tešku osteoporozu samo ako nastavite uzimati lijek.

Ako imate dodatnih pitanja vezano za primjenu ovog lijeka, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

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

Ako Vam se dogodi bilo što od niže navedenog, prekinite sa uzimanjem PROTELOS-a i odmah razgovarajte sa svojim liječnikom:

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- Srčani udar: iznenadna, razarajuća bol u prsištu koja može ići u lijevu ruku, vilicu, želudac, leđa i/ili ramena. Drugi simptomi mogu biti: mučnina/povraćanje, znojenje, nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca, (izrazit) umor i/ili omaglica. Srčani udar se se može često dogoditi u bolesnika s visokim rizikom za bolesti srca. Vaš liječnik Vam neće propisati PROTELOS ako imate visoki rizik.
- Krvni ugrušci u venama: bol, crvenilo, oteklina u nozi, iznenadna bol u prsištu ili poteškoće s disanjem.

Rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- Znakovi teških reakcija preosjetljivosti (DRESS): započinju simptomima sličnim gripi i osipom na licu koji se širi, praćen visokom temperaturom (*manje često*), povišenim razinama jetrenih enzima što se vidi u krvnim pretragama (*manje često*), povećanim brojem određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) (*rijetko*) te povećanim limfnim čvorovima (*manje često*).

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)

- Znakovi potencijalno po život opasnih osipa na koži (Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza): započinje pojavom crvenih pjega poput mete ili kružnih mrlja često sa mjehurićem u sredini na trupu. Dodatni znakovi mogu uključiti vrijed u ustima, grlu, nosu spolovilu i konjuktivitis (crvene i otečene oči). Ovi potencijalno po život opasni kožni osipi su često praćeni simptomima sličnim gripi. Osip može napredovati do toga da su veća područja kože zahvaćena mjehurima ili ljuštenjem.

Druge moguće nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

Svrbež, koprivnjača, kožni osip, angioedem (kao što je oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u disanju ili gutanju), bol u kostima, udovima, mišićima i/ili u zglobovima, grčevi u mišićima.

Često:

Povraćanje, bol u trbuhu, povrat kiseline, probavne tegobe, zatvor, vjetrovi, poteškoće sa spavanjem, upala jetre (hepatitis), otekline na udovima, bronhijalna hiperreaktivnost (simptomi uključuju piskanje, nedostatak zraka i kašalj), povišena razina mišićnih enzima (kreatinin fosfokinaza), povišena razina kolesterola.

Mučnina, proljev, glavobolja, ekcem, poteškoće s pamćenjem, nesvjestica, trnci i bockanje, omaglica, vrtoglavica. Ove su nuspojave bile blage i kratkotrajne pa obično nisu dovodile do toga da bolesnici prekinu liječenje. Ako Vas bilo koja nuspojava zabrine ili je stalno prisutna, porazgovarajte s liječnikom.

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

Napadaji, iritacija usne šupljine (kao npr. vrijed u ustima ili upala desni), gubitak kose, osjećaj smetenosti, loše osjećanje, suha usta, iritacija kože.

Rijetko:

Smanjena proizvodnja krvnih stanica u koštanoj srži.

Ukoliko ste prestali uzimati lijek zbog reakcija preosjetljivosti, nemojte ponovo uzimati PROTELOS.

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati PROTELOS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PROTELOS sadrži

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

Kako PROTELOS izgleda i sadržaj pakiranja

PROTELOS je dostupan u vrećicama koje sadrže žute granule za pripremu oralne suspenzije. PROTELOS je pakiran u kutijama sa 7, 14, 28, 56, 84 ili 100 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

Proizvođači

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

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Varšava
ul. Annopol 6B
Poljska

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

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

Servier Laboratoires OÜ
Tel : +372 664 040

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

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

Servier 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

Uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Prilog IV
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća o zatraženom neintervencijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet (engl. *Post-authorisation safety study*, PASS) za gore spomenuti lijek, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Završno izvješće o PASS ispitivanju koje je podnio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu je s njegovom obavezom provođenja PASS ispitivanja radi procjene rizika od nastanka ozbiljnih kardioloških poremećaja, kako je zadano tijekom postupka EMA/112925/2014 vođenom prema članku 20.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke završnog izvješća o PASS ispitivanju, PRAC smatra da su izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka rezultata ispitivanja gore spomenutog lijeka, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika gore spomenutog lijeka nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CHMP-a da je potrebna izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za gore spomenuti lijek.