

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
każda saszetka zawiera również 20 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Żółty granulat

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkiej osteoporozy:

- u kobiet po menopauzie,
- u dorosłych mężczyzn,

z dużym ryzykiem złamań, u których leczenie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w leczeniu osteoporozy nie jest możliwe, np. z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. U kobiet po menopauzie ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa i biodra (patrz punkt 5.1).

Decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu osteoporozy.

Dawkowanie

Zalecaną dawką jest jedna saszetka 2 g raz na dobę doustnie.

Z uwagi na przebieg leczonej choroby, ranelinian strontu jest przeznaczony do leczenia długotrwałego.

Absorpcja ranelinianu strontu może być zmniejszona przez pokarm, mleko i produkty mleczne, dlatego też PROTELOS powinien być stosowany pomiędzy posiłkami.

Aby zapewnić powolną absorpcję, produkt PROTELOS powinien być stosowany wieczorem, przed snem, przynajmniej 2 godziny po jedzeniu (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci leczeni ranelinianem strontu powinni otrzymywać witaminę D oraz preparaty uzupełniające wapń, jeżeli jego podaż w diecie jest niewystarczająca.

Pacjenci w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo ranelinianu strontu zostało potwierdzone dla szerokiego przedziału wiekowego (do 100 lat w momencie włączenia) u dorosłych mężczyzn i kobiet po menopauzie z osteoporozą. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od wieku.

Zaburzenie czynności nerek

Nie zaleca się stosowania ranelinianu strontu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-70 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego PROTELOS u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Granulat z saszetek musi być przyjmowany jako zawiesina w szklance zawierającej co najmniej 30 ml (około 1/3 standardowej szklanki) wody. Pomimo że badania wykazały, że ranelinian strontu jest stabilny w postaci zawiesiny przez 24 godziny po sporządzeniu, to zawiesina powinna być wypita natychmiast po sporządzeniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, ang. *Venous thromboembolism events*), w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna.
- Tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej.
- Czynna lub w wywiadzie zdiagnozowana choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia niedokrwienne serca

W zbiorczych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, istotnie zwiększoną częstość zawału serca obserwowano u pacjentek leczonych produktem PROTELOS w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy oceniać pacjentów w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palący tytoń), powinni być leczeni ranelinianem strontu tylko po dokładnym rozważeniu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Podczas leczenia produktem PROTELOS należy regularnie, na ogół co 6 do 12 miesięcy, monitorować ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej.

Leczenie należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych, choroba naczyń mózgowych lub jeśli nie można kontrolować nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy, leczenie ranelinianem strontu było związane ze zwiększeniem występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu roku, włączając zatorowość płucną (patrz punkt 4.8). Przyczyna tych zmian nie jest znana. PROTELOS jest przeciwwskazany u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i należy stosować go z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem VTE.

W przypadku leczenia pacjentów powyżej 80 lat z ryzykiem VTE, należy ponownie ocenić konieczność kontynuowania terapii produktem PROTELOS. Stosowanie produktu PROTELOS należy przerwać jak najszybciej w przypadku choroby lub stanu prowadzącego do unieruchomienia pacjenta (patrz punkt 4.3) oraz należy podjąć odpowiednie czynności zapobiegawcze. Terapii nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu ustąpienia tego stanu oraz całkowitego uruchomienia pacjenta. Jeśli wystąpi żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, należy przerwać stosowanie produktu PROTELOS.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Z powodu braku danych dotyczących wpływu na kości u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek leczonych ranelinianem strontu, PROTELOS nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę dobrą praktykę medyczną, należy wykonywać okresowe badania oceniające czynność nerek u pacjentów z przewlekłym zaburzeniem ich czynności. Kontynuację leczenia produktem PROTELOS u pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zaburzenie czynności nerek należy rozważać indywidualnie.

Reakcje skórne

Po zastosowaniu produktu PROTELOS donoszono o wystąpieniu zagrażających życiu reakcji skórnych (zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*) i wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz dokładnym monitorowaniu reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia SJS lub TEN pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, a ryzyko zespołu DRESS występuje zwykle po około 3 – 6 tygodniach. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka, często występująca z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) albo objawy DRESS (np. wysypka, gorączka, eozynofilia z zajęciem narządów wewnętrznych (np. adenopatia, zapalenie wątroby, nefropatia śródmiąższowa, śródmiąższowa choroba płuc)), należy natychmiast przerwać leczenie produktem PROTELOS.

Najlepsze rezultaty leczenia SJS, TEN lub DRESS otrzymuje się dzięki wczesnej diagnozie oraz niezwłocznemu odstawieniu jakiegokolwiek podejrzanego leku. Wczesne odstawienie leku jest związane z lepszym rokowaniem. W większości przypadków po odstawieniu produktu PROTELOS i rozpoczęciu terapii kortykosteroidami w razie potrzeby, rokowanie odnośnie zespołu DRESS jest pomyślne. Donoszono, że powrót do zdrowia był powolny, a w niektórych przypadkach po przerwaniu terapii kortykosteroidami zespół nawracał.

Jeśli po zastosowaniu produktu PROTELOS u pacjenta wystąpił SJS, TEN lub DRESS, nie wolno ponownie kiedykolwiek rozpoczynać leczenia produktem PROTELOS u tego pacjenta.

Większą częstość występowania reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki, SJS lub TEN, chociaż wciąż rzadko, zgłaszano u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 4.8).

W retrospektywnym, kliniczno-kontrolnym, farmakogenetycznym badaniu, u pacjentów będących Chińczykami Han zidentyfikowano allele HLA-A*33:03 oraz HLA-B*58:01 jako potencjalne genetyczne czynniki ryzyka SJS lub TEN, które są związane ze stosowaniem ranelinianu strontu. Gdy to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem PROTELOS u pacjentów pochodzenia chińskiego (z grupy etnicznej Han), należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w kierunku występowania alleli HLA-A*33:03 oraz HLA-B*58:01. Jeśli wyniki badań są pozytywne dla jednego lub obu alleli, nie należy rozpoczynać stosowania produktu PROTELOS. Jednakże, brak tych alleli, po określeniu genotypu, nie wyklucza możliwości wystąpienia SJS lub TEN.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych

Stront zakłóca kolorymetryczne metody pomiaru stężenia wapnia we krwi i w moczu. Dlatego też w praktyce medycznej powinno się u tych pacjentów stosować spektrometrię emisji atomowej z indukcyjnie sprzężoną plazmą lub spektrometrię absorpcji atomowej w celu zapewnienia precyzyjnej oceny stężenia wapnia we krwi i w moczu.

Substancje pomocnicze

PROTELOS zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenylketonurię.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pokarm, mleko i produkty mleczne, leki zawierające wapń, mogą zmniejszać biodostępność ranelinianu strontu o około 60-70%. Dlatego też produkt PROTELOS najlepiej jest przyjmować w odstępie co najmniej 2 godzin od spożycia powyższych produktów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ponieważ dwuwartościowe kationy mogą tworzyć kompleksy z doustnymi tetracyklinami (np. doksycyliną) i antybiotykami z grupy chinolonów (np. cyprofloksacyną) na poziomie przewodu pokarmowego, prowadząc do zmniejszenia ich absorpcji, jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z ranelinianem strontu nie jest zalecane. W celu zachowania ostrożności należy przerwać stosowanie produktu PROTELOS na czas leczenia antybiotykami z grupy tetracyklin lub chinolonów.

Badania interakcji klinicznych *in vivo* wykazały, że stosowanie wodorotlenków glinu i magnezu zarówno 2 godziny przed przyjęciem ranelinianu strontu czy jednocześnie z nim, powodowało nieznaczne zmniejszenie absorpcji ranelinianu strontu (zmniejszenie AUC o 20-25%), podczas gdy absorpcja była praktycznie nie zmieniona, gdy leki zobojętniające sok żołądkowy były podawane 2 godziny po zażyciu ranelinianu strontu. Dlatego też najlepiej jest przyjmować leki zobojętniające sok żołądkowy przynajmniej 2 godziny po zażyciu produktu PROTELOS. Z uwagi na fakt, iż taki schemat dawkowania jest niepraktyczny w związku z zaleceniem stosowania produktu PROTELOS przed snem, dopuszcza się jednoczesne stosowanie tych leków.

Nie obserwowano żadnych interakcji z doustnie przyjmowaną witaminą D.

W badaniach klinicznych u zdefiniowanej populacji nie wykazano żadnych interakcji lub istotnego wzrostu stężenia ranelinianu strontu we krwi z produktami leczniczymi, których powszechne przepisywanie wspólnie z produktem PROTELOS jest spodziewane. Do tych leków należą: niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy), anilidy (np. paracetamol), leki blokujące receptory H_2 i inhibitory pompy protonowej, leki moczopędne, digoksyna i glikozydy nasercowe, organiczne azotany i inne leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca, leki blokujące kanał wapniowy, leki blokujące receptory adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, selektywni agoniści β_2 -adrenoreceptorów, doustne leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek, statyny, fibraty i pochodne benzodiazepin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ranelinianu strontu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach z zastosowaniem dużych dawek wykazały odwracalny wpływ na kości potomstwa szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Należy przerwać stosowanie produktu PROTELOS, jeżeli przypadkowo był przyjmowany w ciąży.

Karmienie piersią

Fizyczno-chemiczne dane sugerują, że ranelinian strontu jest wydzielany z mlekiem. Produktu PROTELOS nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu produktu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ranelinian strontu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z produktem PROTELOS wzięło udział prawie 8000 chorych.

W długotrwałych badaniach III fazy oceniono bezpieczeństwo ranelinianu strontu w grupie kobiet po menopauzie, z osteoporozą, leczonych ranelinianem strontu w dawce 2 g/dobę do 60 miesięcy (n=3352) lub placebo (n=3317). Średni wiek badanych wyniósł 75 lat w momencie włączenia do badania; 23% badanych było w przedziale wiekowym 80-100 lat.

W zbiorczych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności i biegunka, zazwyczaj zgłaszane na początku leczenia, bez zauważalnej różnicy między grupami później. Przerwania leczenia dokonywano głównie z powodu nudności.

Nie stwierdzono żadnej różnicy w charakterze działań niepożądanych niezależnie od tego, czy pacjentki były w wieku powyżej, czy poniżej 80 lat w momencie włączenia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

W badaniach klinicznych i (lub) badaniach po wprowadzeniu do obrotu ranelinianu strontu zaraportowano następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane są wymienione poniżej z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości)
	Rzadko	Niewydolność szpiku kostnego# Eozynofilia (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
	Niezbyt często	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
		Zaburzenia świadomości
		Utrata pamięci
		Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
		Parestezje
	Niezbyt często	Napady drgawkowe
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyńiowe	Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Nadreaktywność oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności

		Biegunka i luźne stolce
		Wymioty
		Ból brzucha
		Ból żołądka i jelit
		Refluks żołądkowo-jelitowy
		Niestrawność
		Zaparcia
		Wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej i (lub) owrzodzenie jamy ustnej)
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Skórne reakcje nadwrażliwości (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy) [§]
	Często	Egzema
	Niezbyt często	Zapalenie skóry
		Łysienie
	Rzadko	Wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4) [#]
	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne reakcje niepożądane: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka* (patrz punkt 4.4) [#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy (skurcz mięśni, bóle mięśni i kości, bóle stawów i kończyn) [§]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Gorączka (w powiązaniu ze skórnymi reakcjami nadwrażliwości)
		Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi ^a

[§] W badaniach klinicznych częstość występowania w grupie przyjmującej lek lub placebo była podobna.

* W krajach azjatyckich zgłaszane jako rzadko.

[#] Dla działań niepożądanych nieobserwowanych w badaniach klinicznych, górna granica przedziału ufności 95% jest nie wyższa niż 3/X, gdzie X oznacza zsumowaną całkowitą liczebność próby ze wszystkich stosownych badań klinicznych i innych badań.

^a Frakcja mięśniowo-szkieletowa 3-krotnie powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych.

W większości przypadków wartości te samoistnie wracały do normy bez zmian w leczeniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach III fazy, występowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) w ciągu roku wynosiło około 0,7%, ze względnym ryzykiem 1,4 (95% CI = [1,0; 2,0]) w grupie otrzymującej ranelinian strontu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas obserwacji 5-letniej (patrz punkt 4.4).

Zawał serca

W zbiorczych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, istotnie zwiększoną częstość zawału serca obserwowano u pacjentek leczonych ranelinianem strontu w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (1,7% wobec 1,1%), przy czym ryzyko względne wynosiło 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dobra tolerancja została wykazana w badaniach klinicznych oceniających powtarzalne podawanie 4 g ranelinianu strontu przez 25 dni u zdrowych kobiet po menopauzie. Przyjęcie pojedynczych dawek do 11 g przez zdrowych ochotników mężczyzn nie spowodowało wystąpienia jakichkolwiek szczególnych objawów.

Leczenie

Epizody przedawkowania obserwowane w badaniach klinicznych (do 4 g/dobę przez maksymalnie 147 dni) nie powodowały wystąpienia żadnych istotnych objawów klinicznych.

Zastosowanie mleka lub leków zobojętniających sok żołądkowy może pomóc w zmniejszeniu absorpcji substancji czynnej.

W przypadku znacznego przedawkowania należy rozważyć sprowokowanie wymiotów w celu usunięcia niewchłoniętej substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu chorób kości - Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX03.

Mechanizm działania

In vivo ranelinian strontu:

- zwiększa odbudowę kości w hodowlach komórek tkanki kostnej jak również zwiększa replikację prekursorów osteoblastów oraz syntezę kolagenu w hodowlach komórek kostnych;
- zmniejsza resorpcję kości przez zmniejszenie różnicowania się osteoklastów i zmniejszenie ich aktywności resorpcyjnej.

Powoduje to przywrócenie równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości.

Aktywność ranelinianu strontu była badana w wielu farmakologicznych modelach. W szczególności w badaniach na zdrowych szczurach, ranelinian strontu zwiększał warstwę beleczkową, ilość beleczek kostnych i ich grubość, co w efekcie powodowało poprawę wytrzymałości kości.

W tkance kostnej leczonych zwierząt i ludzi stront jest głównie absorbowany na powierzchni kryształu a tylko nieznacznie zastępuje wapń na kryształach apatytu nowo formowanej kości. Ranelinian strontu nie zmienia właściwości kryształu. W biopsjach z grzebienia kości biodrowej uzyskanych po 60 miesiącach leczenia ranelinianem strontu w dawce 2 g/dobę w badaniach III fazy, nie obserwowano szkodliwego wpływu na jakość i mineralizację kości.

Łączny efekt dystrybucji strontu w kościach (patrz punkt 5.2) i zwiększona absorpcja promieniowania rentgenowskiego strontu w porównaniu z wapniem, prowadzi do zwiększenia mineralnej gęstości

kości (BMD) mierzonej za pomocą dwufotonowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. DEXA-dual-photon X-ray absorptiometry). Dostępne dane wskazują, że te parametry stanowią około 50% mierzonych zmian BMD w ciągu 3 lat leczenia produktem PROTELOS w dawce 2 g/dobę. Fakt ten należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji zmian BMD podczas leczenia produktem PROTELOS. W badaniach III fazy, demonstrujących przeciwwłamaniową skuteczność leczenia produktem PROTELOS, mierzoną średnim zwiększeniem BMD w porównaniu z wartościami początkowymi, wykazano około 4% roczne zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 2% w szyjce kości udowej, osiągając odpowiednio zwiększenie 13% do 15% i 5% do 6% po 3 latach, w zależności od badania.

Badania fazy III, kontrolowane placebo wykazały zwiększenie biochemicznych markerów odbudowy kości (izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej i C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I) oraz zmniejszenie markerów resorpcji kości (usieczowane C-telopeptyd w surowicy i N-telopeptyd w moczu) od trzeciego miesiąca leczenia aż do 3 lat.

Wtórnie do działania farmakologicznego ranelinianu strontu, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia wapnia i parathormonu (PTH) w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, bez żadnych obserwowanych konsekwencji klinicznych.

Skuteczność kliniczna

Osteoporoza jest definiowana jako BMD o wartości 2,5 SD w kręgosłupie lub biodrze lub poniżej średnich wartości przyjętych dla młodej populacji. Wiele czynników ryzyka jest związanych z osteoporozą po menopauzie włączając: małą masę kostną, małą mineralną gęstość kostną, wczesną menopauzę, palenie tytoniu w wywiadzie i rodzinne występowanie osteoporozy. Klinikzną konsekwencją osteoporozy są złamania. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z liczbą występujących czynników ryzyka.

Leczenie osteoporozy po menopauzie

Przeciwwłamaniowe programy kliniczne z produktem PROTELOS zostały przeprowadzone w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo: SOTI i TROPOS. Do badania SOTI włączono 1649 kobiet w okresie po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (mała lędźwiowa BMD i przebyte złamania kręgow) ze średnią wieku 70 lat. Do badania TROPOS włączono 5091 kobiet po menopauzie, z osteoporozą (mała BMD szyjki kości udowej i przebyte złamania u ponad połowy pacjentek), ze średnią wieku 77 lat. Łącznie do badań SOTI i TROPOS włączono 1556 pacjentek w wieku powyżej 80 lat w momencie włączenia (23,1% populacji badania). Poza leczeniem ranelinianem strontu (2 g/dobę lub placebo) pacjentki otrzymywały uzupełnianie wapnia i witaminy D w obu badaniach.

W ciągu 3 lat leczenia produktem PROTELOS zmniejszyło się względne ryzyko nowych złamań kręgow o 41% w badaniu SOTI (tabela 1). Wpływ był znamienny od pierwszego roku. Podobne korzyści były obserwowane u kobiet z wyjściowo wieloma złamaniami. W odniesieniu do klinicznych złamań kręgow (złamań z towarzyszącym bólem i (lub) zmniejszeniem wzrostu o przynajmniej 1 cm), względne ryzyko zostało zmniejszone o 38%. PROTELOS znacznie zmniejszył liczbę pacjentek, u których obserwowano zmniejszenie wzrostu o przynajmniej 1 cm w porównaniu z placebo. Ocena jakości życia za pomocą specyficznego kwestionariusza QUALIOST, jak również globalna ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36, wykazała pozytywny wpływ produktu PROTELOS w porównaniu z placebo.

Skuteczność produktu PROTELOS w zmniejszaniu ryzyka nowych złamań kręgow została potwierdzona w badaniu TROPOS, również u pacjentek z osteoporozą bez złamań w momencie wyjściowym.

Tabela 1: Pacjentki ze złamaniami kręgow i zmniejszenie względnego ryzyka

Badanie	Placebo	PROTELOS	Zmniejszenie względnego ryzyka vs placebo (95%CI), p value
SOTI	N=723	N=719	

Nowe złamania kręgow w ciągu 3 lat	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nowe złamania kręgow w ciągu pierwszego roku	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nowe kliniczne złamania w ciągu 3 lat	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Nowe złamania kręgow w ciągu 3 lat	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

U pacjentek w wieku powyżej 80 lat w momencie włączenia, analiza puli wyników badań SOTI i TROPOS wykazała, że PROTELOS zmniejsza względne ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgow o 32% w ciągu 3 lat leczenia (częstość 19,1% w grupie otrzymującej ranelinian strontu vs 26,5% w grupie placebo).

We wspólnej analizie *a-posteriori* pacjentek z badania SOTI i TROPOS z początkowym BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa i (lub) szyjki kości udowej wskazującym na osteopenię i bez przebytych złamań ale z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia złamań (N=176), PROTELOS zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszych złamań kręgow o 72% w ciągu 3 lat (częstość złamań kręgow 3,6% w grupie otrzymującej ranelinian strontu vs 12,0% w grupie placebo).

Analiza *a-posteriori* przeprowadzona w podgrupie pacjentek z badania TROPOS wymagających szczególnej opieki medycznej oraz z dużym ryzykiem złamań [definiowanym jako BMD T- score szyjki kości udowej ≤ -3 SD (przedział określony przez wytwórcę koresponduje z -2,4 SD używając skali NHANES III) i w wieku ≥ 74 lat (n=1977, tj. 40% populacji z badania TROPOS)]. W tej grupie, w ciągu 3 lat leczenia produktem PROTELOS ryzyko złamań kości biodra zmniejszyło się względnie o 36% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 2).

Tabela 2. Pacjentki ze złamaniami kości biodra i zmniejszenie względnego ryzyka złamań u pacjentek z BMD ≤ -2.4 SD (NHANES III) i w wieku ≥ 74 lat

Badanie	Placebo	PROTELOS	Zmniejszenie względnego ryzyka vs placebo (95%CI), p value
TROPOS	N=995	N=982	
Złamania kości biodra w ciągu 3 lat	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Skuteczność produktu PROTELOS u mężczyzn z osteoporozą wykazano w trwającym 2 lata, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym dokonano głównej analizy po roku u 243 pacjentów (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, 161 pacjentów otrzymywało ranelinian strontu) z dużym ryzykiem złamań (średni wiek 72,7 lat, średnia wartość BMD T-score kręgosłupa lędźwiowego -2,6; 28% aktualnych złamań kręgow).

U wszystkich pacjentów stosowano codziennie suplementację wapniem (1000 mg) i witaminą D (800 j.m.).

Statystycznie istotne zwiększenie wartości BMD obserwowano już po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem PROTELOS względem placebo.

Po 12 miesiącach obserwowano statystycznie istotne zwiększenie średniej wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, która była głównym kryterium skuteczności (E (SE) = 5,32% (0,75); 95% CI = [3,86; 6,79]; p<0,001), podobne do obserwowanego w kluczowych, przeciwzłamaniowych badaniach III fazy, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie.

Statystycznie istotne zwiększenie wartości BMD szyjki kości udowej i wartości BMD obszaru tzw. *Total hip* (p<0,001) obserwowano po 12 miesiącach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu PROTELOS we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w osteoporozie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ranelinian strontu zbudowany jest z 2 trwałych atomów strontu i 1 cząsteczki kwasu ranelinowego, część organiczna umożliwia uzyskanie optymalnych wartości masy cząsteczkowej, parametrów farmakokinetycznych i tolerancji produktu leczniczego. Farmakokinetyka strontu i kwasu ranelinowego była oceniana u młodych, zdrowych mężczyzn i zdrowych kobiet w okresie po menopauzie oraz w długotrwałych badaniach mężczyzn z osteoporozą i kobiet po menopauzie z osteoporozą, włączając kobiety w podeszłym wieku.

Z powodu wysokiej polarności absorpcja, dystrybucja i wiązanie kwasu ranelinowego z białkami osocza są małe. Nie dochodzi do kumulacji kwasu ranelinowego oraz nie ma dowodów na jego metabolizm zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Zaabsorbowany kwas ranelinowy jest szybko eliminowany przez nerki w postaci niezmienionej.

Absorpcja

Całkowita biodostępność strontu wynosi około 25% (przedział 19-27%) po podaniu doustnym dawki 2 g ranelinianu strontu. Stężenie maksymalne w osoczu jest osiągane po 3-5 godzinach po podaniu pojedynczej dawki 2 g. Stan stacjonarny osiągany jest po 2 tygodniach leczenia. Podaż ranelinianu strontu z wapniem lub pokarmem zmniejsza jego biodostępność o około 60-70% w porównaniu z zastosowaniem w odstępie 3 godzin od posiłku. Z powodu stosunkowo wolnej absorpcji strontu, należy unikać spożywania pokarmu czy wapnia przed lub po zastosowaniu produktu PROTELOS. Doustne uzupełnianie witaminy D nie ma wpływu na ekspozycję na stront.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji strontu wynosi około 1 l/kg. Stopień związania strontu z ludzkimi białkami osocza jest niski (25%), stront ma duże powinowactwo do tkanki kostnej. Pomiary stężenia strontu w biopsjach z grzebienia kości biodrowej pobranych od pacjentek leczonych ranelinianem strontu w dawce 2 g/dobę przez okres do 60 miesięcy wykazały, że stężenie strontu w kościach może osiągnąć plateau po około 3 latach leczenia. Brak danych pozwalających wykazać kinetykę eliminacji strontu z kości po zakończeniu leczenia.

Biotransformacja

Stront, jako dwuwartościowy kation, nie jest metabolizowany. Ranelinian strontu nie hamuje enzymów cytochromu P-450.

Eliminacja

Eliminacja strontu jest zależna od dawki i czasu. Efektywny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 60 godz. Wydalanie strontu następuje przez nerki i układ pokarmowy. Klirens osoczowy wynosi około 12 ml/min (CV 22%), nerkowy około 7 ml/min (CV 28%).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyczne dane populacyjne nie wykazały jakiegokolwiek związku wieku z klirensem strontu w badanej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-70 ml/min), klirens strontu zmniejsza się w miarę obniżenia klirensu kreatyniny (około o 30%

zmniejszony przy przedziale klirensu kreatyniny 30 do 70 ml/min) i tym samym zwiększa się stężenie strontu w osoczu. W badaniach III fazy, 85% pacjentów miało klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 70 ml/min a 6% poniżej 30 ml/min w momencie włączenia, średnie wartości klirensu kreatyniny wynosiły 50 ml/min. Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie ma danych farmakokinetycznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z uwagi na właściwości farmakokinetyczne strontu, nie oczekuje się żadnego wpływu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego.

Przewlekłe doustne stosowanie ranelinianu strontu u gryzoni w dużych dawkach powodowało nieprawidłowości budowy kości i zębów, głównie spontaniczne złamania i opóźnioną mineralizację, co przemijało po przerwaniu leczenia. Efekty te były obserwowane w przypadku 2-3 krotnie większego stężenia strontu niż stężenia strontu w kościach u ludzi w okresie do 3 trzech lat leczenia. Dane dotyczące kumulacji ranelinianu strontu w kośćcu po dłuższym okresie ekspozycji są ograniczone.

Badania toksykologiczne na szczurach i królikach wykazały nieprawidłowości kości i zębów (np. zagięcia kości długich i falowane żebra) u potomstwa. U szczurów efekt ten był odwracalny po 8 tygodniach od odstawienia leczenia.

Ocena ryzyka dla środowiska

Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego ranelinianu strontu została przeprowadzona zgodnie z europejskimi wytycznymi.

Ranelinian strontu nie wykazuje zagrożenia dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)

Maltodekstryna

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po dodaniu wody zawiesina jest stabilna przez 24 godziny po sporządzeniu, jednakże zaleca się wypicie zawiesiny natychmiast po sporządzeniu (patrz punkt 4.2).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu zawiesiny, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki papier/polietylen/Aluminium/polietylen.

Wielkości opakowań

Opakowanie zawierające 7, 14, 28, 56, 84 lub 100 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/09/2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22/05/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym Państwie Członkowskim, w którym produkt PROTELOS jest dopuszczony do obrotu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, uzgodni program edukacyjny z kompetentnymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, po dyskusji i uzgodnieniu treści z kompetentnymi władzami krajowymi w każdym Państwie Członkowskim, w którym PROTELOS znajduje się na rynku, zapewni dostarczenie wszystkim lekarzom, mogącym przepisywać produkt PROTELOS, następujący pakiet edukacyjny zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego;

- Ulotkę dla pacjenta;
- wytyczne dla lekarza oraz listę kontrolną;
- kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Wytyczne dla lekarza oraz lista kontrolna będą zawierać następujące ważne informacje:

- PROTELOS jest wskazany do stosowania tylko u pacjentów z ciężką osteoporozą z dużym ryzykiem złamań, u których leczenie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w leczeniu osteoporozy nie jest możliwe, np. z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
- Rozpoczęcie leczenia produktem PROTELOS należy oprzeć na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta.
- Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, że należy regularnie, na ogół co 6 do 12 miesięcy, monitorować ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej.
- Każdy pacjent przyjmujący lek powinien otrzymać kartę ostrzegawczą.
- PROTELOS jest przeciwwskazany i nie wolno go stosować u pacjentów z:
 - czynną lub zdiagnozowaną w wywiadzie chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych.
 - niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.
 - czynną lub przebytą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE), w tym zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną.
 - u pacjentów tymczasowo lub stale unieruchomionych, np. z powodu rekonwalescencji po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałego pozostawania w pozycji leżącej.
 - nadwrażliwością na substancję czynną (ranelinian strontu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- PROTELOS należy stosować z ostrożnością u:
 - pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takimi jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca lub palenie tytoniu.
 - pacjentów z ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku leczenia pacjentów powyżej 80 lat z ryzykiem VTE, należy ponownie ocenić konieczność kontynuowania terapii produktem PROTELOS.
- Leczenie należy przerwać w następujących sytuacjach:
 - jeśli u pacjenta wystąpi choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych, choroba naczyń mózgowych lub jeśli nie można kontrolować nadciśnienia tętniczego, terapię należy przerwać.
 - tak szybko jak to możliwe, w przypadku choroby lub stanu prowadzącego do unieruchomienia pacjenta, terapię należy przerwać.
 - jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi [DRESS; z objawami, jak wysypka, gorączka, eozynofilia z zajęciem narządów wewnętrznych (np. adenopatia, zapalenie wątroby, nefropatia śródmiąższowa, śródmiąższowa choroba płuc)], leczenie produktem PROTELOS należy natychmiast przerwać. Jeśli po zastosowaniu produktu PROTELOS u pacjenta wystąpił SJS, TEN lub DRESS, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem PROTELOS u tego pacjenta.
- W wytycznych dla lekarza będzie zawarta lista kontrolna w celu przypomnienia lekarzom przepisującym lek o przeciwwskazaniach, ostrzeżeniach i środkach ostrożności przed przepisaniem produktu oraz prowadzenia regularnego monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta przyjmującego lek powinna zawierać następujące ważne informacje:

- znaczenie okazania karty ostrzegawczej każdej osobie z personelu medycznego, zaangażowanej w leczenie pacjenta.
- przeciwwskazania do leczenia produktem PROTELOS.
- ważne objawy przedmiotowe i podmiotowe zawału serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ciężkich reakcji skórnych.
- informację, gdzie szukać porady medycznej w nagłych przypadkach.
- znaczenie regularnego monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego.



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Strontu ranelinian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E 951).

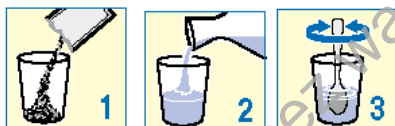
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
7 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



Tydzień	
Poniedziałek	☐
Wtorek	☐
Środa	☐
Czwartek	☐
Piątek	☐
Sobota	☐
Niedziela	☐

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Jeśli lek nie został przyjęty natychmiast po sporządzeniu zawiesiny, należy go zażyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/288/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROTELOS 2 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Strontu ranelinian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E 951).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
14 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



Tydzień		
	1	2
Poniedziałek	☐	☐
Wtorek	☐	☐
Środa	☐	☐
Czwartek	☐	☐
Piątek	☐	☐
Sobota	☐	☐
Niedziela	☐	☐

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Jeśli lek nie został przyjęty natychmiast po sporządzeniu zawiesiny, należy go zażyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/288/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROTELOS 2 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Strontu ranelinian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E 951).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień
	1	2	3	4
Poniedziałek	☐	☐	☐	☐
Wtorek	☐	☐	☐	☐
Środa	☐	☐	☐	☐
Czwartek	☐	☐	☐	☐
Piątek	☐	☐	☐	☐
Sobota	☐	☐	☐	☐
Niedziela	☐	☐	☐	☐

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Jeśli lek nie został przyjęty natychmiast po sporządzeniu zawiesiny, należy go zażyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/288/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROTELOS 2 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Strontu ranelinian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E 951).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

56 saszetek

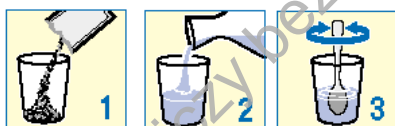
84 saszetki

100 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Jeśli lek nie został przyjęty natychmiast po sporządzeniu zawiesiny, należy go zażyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/288/004 56 saszetek
EU/1/04/288/005 84 saszetki (3 opakowania po 28)
EU/1/04/288/006 100 saszetek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROTELOS 2 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Saszetka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Strontu ranelinian
Doustnie

2. SPOSÓB PODAWANIA



3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 g

6. INNE

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Strontu ranelinian

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PROTELOS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PROTELOS
3. Jak stosować lek PROTELOS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PROTELOS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PROTELOS i w jakim celu się go stosuje

PROTELOS jest lekiem stosowanym w leczeniu ciężkiej osteoporozy:

- u kobiet po menopauzie,
- u dorosłych mężczyzn,

z dużym ryzykiem złamań, u których inne alternatywne leczenie nie jest możliwe. U kobiet po menopauzie ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań w obrębie kręgosłupa i biodra.

Osteoporoza

W organizmie niezmiennie zachodzi proces niszczenia starej tkanki kostnej i powstawanie nowej. U pacjentów, u których występuje osteoporoza, proces niszczenia tkanki kostnej przeważa nad procesem powstawania nowej, co objawia się stopniowym ubytkiem tkanki kostnej, kości stają się cieńsze i bardziej kruche. W szczególności odnosi się to do kobiet po menopauzie.

U wielu osób z osteoporozą nie występują żadne objawy, w związku z czym można nawet nie wiedzieć o jej występowaniu.

Osteoporoza powoduje zwiększenie podatności na złamania (złamania kości), dotyczy to zwłaszcza kręgosłupa, biodra oraz nadgarstków.

Jak działa PROTELOS

PROTELOS, który zawiera substancję ranelinian strontu, należy do grupy produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób kości.

PROTELOS działa poprzez hamowanie procesu niszczenia kości i stymulowanie procesu odbudowy kości, zmniejszając ryzyko złamań kości. Nowo utworzona kość jest prawidłowej jakości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PROTELOS

Kiedy nie stosować leku PROTELOS:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ranelinian strontu lub którykolwiek z pozostałych składników leku PROTELOS (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje lub występował zakrzep krwi (na przykład w naczyniach krwionośnych nóg lub płuc);

- jeśli pacjent jest stale lub tymczasowo unieruchomiony, np. korzysta z wózka inwalidzkiego lub jest unieruchomiony w łóżku, lub jest poddany zabiegowi chirurgicznemu albo przechodzi rekonwalescencję po operacji. Ryzyko zakrzepicy żyłnej (zakrzepy krwi w nogach lub płucach) może być zwiększone w przypadku długotrwałego unieruchomienia;
- jeśli pacjent ma chorobę niedokrwienną serca lub chorobę naczyń mózgowych, np. zdiagnozowano u pacjenta zawał serca, udar lub przemijający napad niedokrwienny (chwilowe zmniejszenie przepływu krwi w mózgu, znane także jako „mini-udar”), dławicę lub blokadę naczyń krwionośnych w sercu lub mózgu;
- jeśli pacjent ma lub miał problemy z krążeniem krwi (choroba tętnic obwodowych) albo był poddany zabiegowi operacyjnemu tętnic kończyn dolnych;
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi, które nie jest kontrolowane za pomocą leczenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PROTELOS należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje ryzyko choroby serca, to znaczy występuje wysokie ciśnienie krwi, duże stężenie cholesterolu, cukrzyca, pacjent pali tytoń;
- jeśli u pacjenta występuje ryzyko powstawania zakrzepów krwi;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.

Lekarz będzie regularnie oceniał u pacjenta stan jego serca i naczyń krwionośnych, na ogół co 6 do 12 miesięcy, tak długo, jak długo pacjent będzie przyjmował lek PROTELOS.

Jeżeli podczas leczenia wystąpią reakcje alergiczne (takie jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, wysypka skórna) stosowanie leku PROTELOS należy bezwzględnie natychmiast przerwać i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4).

Po zastosowaniu leku PROTELOS donoszono o wystąpieniu zagrażających życiu wysypek (zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i ciężkich reakcji nadwrażliwości (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).

Największe ryzyko poważnych reakcji skórnych występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia w przypadku zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz zwykle po około 3-6 tygodniach w przypadku zespołu DRESS.

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub ciężkie objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku PROTELOS, niezwłocznie zwrócić się do lekarza i powiedzieć mu o zażywaniu tego leku.

Jeżeli po zastosowaniu leku PROTELOS u pacjenta wystąpił zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, lub zespół DRESS, nie wolno ponownie kiedykolwiek rozpoczynać leczenia lekiem PROTELOS.

Jeśli pacjent jest pochodzenia azjatyckiego, może u niego występować większe ryzyko reakcji skórnych.

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza będących Chińczykami Han, można przewidzieć ryzyko tych reakcji skórnych. U pacjentów, u których występują geny HLA-A*33:03 i (lub) HLA-B*58:01, z większym prawdopodobieństwem może wystąpić ciężka reakcja skórna niż u pacjentów, którzy nie mają tych genów.

Przed zastosowaniem leku PROTELOS lekarz powinien zdecydować, czy jest konieczne badanie krwi.

Dzieci i młodzież

PROTELOS nie jest wskazany do stosowania u dzieci oraz młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

PROTELOS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy przerwać stosowanie leku PROTELOS w przypadku konieczności przyjmowania doustnych tetracyklin, takich jak doksycyklina, lub chinolonów, takich jak cyprofloksacyna (dwa rodzaje

antybiotyków). Ponownie można rozpocząć przyjmowanie leku PROTELOS po zakończeniu przyjmowania tych antybiotyków. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza lub farmaceutę. W razie przyjmowania leków zawierających wapń należy odczekać co najmniej 2 godziny zanim zastosuje się lek PROTELOS.

W razie przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy (leki łagodzące zgagę) należy przyjąć je co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku PROTELOS. Jeżeli nie jest to możliwe, dopuszcza się przyjęcie obu leków równocześnie.

Jeśli istnieje konieczność przeprowadzenia badania krwi lub moczu, aby sprawdzić stężenie wapnia, należy poinformować pielęgniarkę, że pacjent przyjmuje PROTELOS, ponieważ lek może oddziaływać na inne metody badań.

Lek PROTELOS z jedzeniem i piciem

Pokarmy, mleko oraz produkty mleczne mogą powodować zmniejszenie wchłaniania ranelinianu strontu. Zaleca się przyjmowanie leku PROTELOS pomiędzy posiłkami, najlepiej wieczorem, przed snem, co najmniej 2 godziny po spożyciu posiłku, mleka lub produktów mlecznych lub preparatów uzupełniających wapń.

Ciąża i karmienie piersią

Leku PROTELOS nie stosować w czasie ciąży lub w czasie karmienia piersią. Jeśli lek został przyjęty omyłkowo w czasie ciąży lub w czasie karmienia piersią natychmiast przerwać jego przyjmowanie i poinformować o tym fakcie lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ leku PROTELOS na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny.

Lek PROTELOS zawiera aspartam (E951)

Pacjenci chorzy na fenyloketonurię (rzadka, dziedziczna choroba metaboliczna) powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

3. Jak stosować lek PROTELOS

Leczenie powinno być rozpoczynane tylko przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu osteoporozy.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

PROTELOS stosuje się doustnie.

Zalecana dawka leku PROTELOS to jedna saszetka 2 g na dobę.

Zaleca się przyjmowanie leku PROTELOS wieczorem, co najmniej dwie godziny po kolacji.

Bezpośrednio po przyjęciu leku PROTELOS można się położyć.

Granulat z saszetki należy przyjmować w postaci zawiesiny przygotowanej w szklance zawierającej przynajmniej 30 ml (około jedna trzecia standardowej szklanki) wody (patrz instrukcja poniżej).

PROTELOS może wchodzić w interakcje z mlekiem i produktami mlecznymi, dlatego ważne jest, aby PROTELOS był mieszany tylko z wodą, co daje pewność jego właściwego działania.



Wsypać granulat z saszetki do szklanki.



2 Dodać wodę.



3 Mieszać do czasu dokładnego rozprowadzenia granulatu w wodzie.

Wypić bezpośrednio po przygotowaniu. Nie należy pozostawiać tak przygotowanego leku dłużej niż 24 godziny.

Jeśli z jakiegoś powodu lek nie zostanie wypity bezpośrednio po przygotowaniu, należy upewnić się, że lek został rozmieszany ponownie przed wypiciem.

Lekarz może zalecić jednoczesne stosowanie preparatów uzupełniających wapń i witaminy D z lekiem PROTELOS. Nie należy przyjmować preparatów zawierających wapń wieczorem, przed snem o tej samej porze, co lek PROTELOS.

Lekarz poinformuje o tym, jak długo będzie trwać stosowanie leku PROTELOS. Osteoporoza wymaga zazwyczaj długotrwałego leczenia. Ważne jest, aby kontynuować stosowanie leku PROTELOS tak długo, jak lekarz będzie przepisywać lek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PROTELOS

W przypadku zastosowania większej liczby saszetek leku PROTELOS niż zalecił lekarz, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Mogą oni zalecić picie mleka lub przyjmowanie środków zobojętniających sok żołądkowy, w celu zmniejszenia wchłaniania substancji czynnej leku.

Pominięcie przyjęcia leku PROTELOS

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej, tylko przyjąć następną dawkę jak zazwyczaj.

Przerwanie przyjmowania leku PROTELOS

Ważne jest, aby kontynuować stosowanie leku PROTELOS tak długo, jak długo lekarz będzie przepisywać lek. PROTELOS może leczyć ciężką osteoporozę tylko wtedy, kiedy pacjent kontynuuje przyjmowanie leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi następujące działanie niepożądane, należy przerwać stosowanie leku PROTELOS i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem:

Często (może wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- zawał serca: nagły bardzo silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia, szczęki, żołądka, pleców i (lub) barków. Innymi objawami mogą być wymioty lub nudności, pocenie się, duszność, kołatanie serca, (skrajne) zmęczenie i (lub) zawroty głowy. Zawał serca może często wystąpić u pacjentów z dużym ryzykiem choroby serca. Lekarz nie przepisze leku PROTELOS pacjentowi, jeśli występuje u niego szczególne ryzyko choroby serca.
- zakrzepy krwi w żyłach: ból, zaczerwienienie, obrzęk nogi, nagły ból w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu.

Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

- objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości (DRESS): początkowo jako objawy grypopodobne oraz wysypka na twarzy, która następnie rozprzestrzenia się, pojawia się wysoka temperatura (*niezbyt często*), w badaniach krwi stwierdza się zwiększone aktywności enzymów wątrobowych (*niezbyt często*) i zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (eozynofilia)(*rzadko*) oraz powiększają się węzły chłonne (*niezbyt często*).

Bardzo rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów):

- objawy zagrażających życiu wysypek (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka): początkowo jako czerwone tarczowate plamy lub okrągłe plamy z często występującymi, centralnie umieszczonymi pęcherzami. Dodatkowe objawy to wrzody w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych oraz zapalenie spojówek (czerwone oczy i opuchnięte powieki). Te zagrażające życiu wysypki występują często razem z objawami grypopodobnymi. Wysypka może rozwijać się do rozległych zmian w postaci pęcherzy lub prowadzić do łuszczenia skóry.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 pacjenta na 10):

swędzenie, pokrzywka, wysypka, obrzęk naczynioruchowy (to znaczy: obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub przełykaniu), ból kości, kończyn, mięśni i (lub) stawów, skurcze mięśniowe.

Często:

wymioty, ból brzucha, refluks, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, trudności z zaśnięciem, zapalenie wątroby, obrzęk kończyn, nadwrażliwość oskrzeli (objawy to sapanie, duszność i kaszel), zwiększenie aktywności enzymu mięśniowego (fosfokinazy kreatynowej), zwiększenie stężenia cholesterolu.

Nudności, biegunka, bóle głowy, wyprysk, problemy z pamięcią, omdlenia, uczucie klucia i mrowienia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Powyższe objawy mają umiarkowane nasilenie i są krótkotrwałe oraz zazwyczaj nie są przyczyną przerwania leczenia. Jeżeli jakikolwiek objaw jest kłopotliwy lub długo się utrzymuje, należy poinformować lekarza.

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

napady drgawkowe, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej (takie jak owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie dziąseł), wypadanie włosów, uczucie dezorientacji, złe samopoczucie, suchość w jamie ustnej, podrażnienie skóry.

Rzadko:

zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

Jeśli pacjent przerwał leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości, nie może ponownie przyjmować leku PROTELOS.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PROTELOS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Po dodaniu wody, zawiesina jest trwała przez 24 godziny. Jednakże zaleca się wypijać zawiesinę natychmiast po jej przygotowaniu (patrz punkt 3).

Leków nie wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PROTELOS

- Substancją czynną leku jest strontu ranelinian. Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.
- Pozostałe składniki to: aspartam (E 951), maltodekstryna, mannitol (E 421).

Jak wygląda lek PROTELOS i co zawiera opakowanie

PROTELOS jest dostępny w saszetkach zawierających żółty granulat do sporządzania zawiesiny doustnej. PROTELOS występuje w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 56, 84 lub 100 saszetek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Wytwórca(y)

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

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03-236 Warszawa
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Servier s.r.o.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +420 222 118 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

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

Tel: +36 1 238 7799

Malta

Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

Servier 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie raportu końcowego z nieinterwencyjnego badania PASS dla wyżej wymienionego produktu leczniczego, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Raport końcowy z badania PASS przedłożony przez podmiot odpowiedzialny jest zgodny z zobowiązaniem podmiotu do przeprowadzenia badania PASS w celu oceny ryzyka poważnych zaburzeń serca, nałożonym podczas procedury EMA/112925/2014 przeprowadzonej zgodnie z artykułem 20.

Z tego względu, w świetle dostępnych danych dotyczących raportu końcowego z badania PASS, komitet PRAC uznał, że zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były uzasadnione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania dla wyżej wymienionego produktu leczniczego komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania tego produktu leczniczego pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionego produktu leczniczego.