

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic cu granule pentru suspensie orală conține ranelat de stronțiu 2 g.

Excipient cu efect cunoscut:

fiecare plic cu granule pentru suspensie orală conține, de asemenea, aspartam 20 mg (E951).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală

Granule de culoare galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei severe:

- la femei postmenopauză,
- la bărbați adulți,

cu risc crescut de fracturi, la care tratamentul cu alte medicamente aprobate pentru tratarea osteoporozei nu este posibil din cauza, de exemplu, a contraindicațiilor sau a intoleranței. La femeile în postmenopauză, ranelatul de stronțiu reduce riscul de fracturi vertebrale și de șold (vezi pct. 5.1).

Decizia de a prescrie ranelat de stronțiu trebuie bazată pe evaluarea individuală a riscului global al pacienților (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în tratarea osteoporozei.

Doze

Doza recomandată este de un plic de 2 g ranelat de stronțiu, o dată pe zi, administrat pe cale orală.

Datorită tipului afecțiunii tratate, ranelatul de stronțiu este destinat utilizării de lungă durată.

Absorbția ranelatului de stronțiu fiind redusă de către alimente, lapte și produse derivate, PROTELOS trebuie administrat la distanță de mese. Datorită absorbției lente, PROTELOS trebuie administrat la culcare, preferabil la cel puțin două ore după masă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Pacienții tratați cu ranelat de stronțiu trebuie să primească vitamina D și suplimente de calciu dacă aportul alimentar este insuficient.

Vârșnici

Eficacitatea și siguranța ranelatului de stronțiu au fost stabilite pe un spectru larg de vârstă (până la 100 ani la includere), la bărbați adulți și la femei în postmenopauză cu osteoporoză. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Ranelatul de stronțiu nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară – moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30-70 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea PROTELOS la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Medicamentul trebuie administrat după constituirea suspensiei într-un pahar cu minimum 30 ml apă (aproximativ o treime dintr-un pahar obișnuit).

Deși studiile au demonstrat că ranelatul de stronțiu este stabil în suspensie 24 ore după constituire, suspensia trebuie băută imediat după constituire.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Evenimente tromboembolice venoase (TEV) actuale sau în antecedente, inclusiv tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.
- Imobilizare temporară sau permanentă din cauza, de exemplu, recuperării post-intervenție chirurgicală, sau repausului prelungit la pat.
- Boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară documentate, prezente sau în antecedente.
- Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente cardiace ischemice

În totalul studiilor randomizate placebo controlate, efectuate la paciente cu osteoporoză în postmenopauză, s-a observat o creștere semnificativă a incidenței infarctului miocardic la pacientele tratate cu PROTELOS comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie evaluați din punct de vedere al riscului cardiovascular.

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru apariția evenimentelor cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu ranelat de stronțiu numai după o evaluare atentă (vezi pct. 4.3 și 4.8).

În timpul tratamentului cu PROTELOS, aceste riscuri cardiovasculare trebuie monitorizate la intervale regulate, de obicei la fiecare 6-12 luni.

Tratamentul trebuie oprit dacă pacientul dezvoltă boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică, boală cardiovasculară sau dacă hipertensiunea arterială este necontrolată (vezi pct. 4.3).

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile de fază III controlate cu placebo, tratamentul cu ranelat de stronțiu a fost asociat cu creșterea incidenței anuale a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV), incluzând emboliile pulmonare (vezi pct. 4.8). Cauza acestei creșteri este necunoscută. PROTELOS este contraindicat la pacienții cu antecedente de evenimente tromboembolice venoase (vezi pct. 4.3) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de TEV.

Când sunt tratați pacienți cu vârsta peste 80 de ani cu risc de TEV, trebuie re-evaluată necesitatea continuării tratamentului cu PROTELOS.

În cazul unei boli sau al unei condiții care poate duce la imobilizare (vezi pct. 4.3), tratamentul cu PROTELOS trebuie întrerupt cât mai repede posibil și luate măsuri preventive adecvate. Tratamentul nu trebuie reluat până când condiția respectivă nu s-a rezolvat și pacientul este complet mobil. Tratamentul cu PROTELOS trebuie întrerupt când apare un TEV.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

În absența unor date de siguranță la nivel osos la pacienții cu insuficiență renală severă tratați cu ranelat de stronțiu, PROTELOS nu este recomandat pacienților cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut (vezi pct. 5.2). În acord cu regulile de bună practică medicală, este recomandată evaluarea periodică a funcției renale la pacienții cu insuficiență renală cronică. Continuarea tratamentului cu PROTELOS la pacienții care dezvoltă insuficiență renală severă trebuie evaluată individual.

Reacții cutanate

La administrarea PROTELOS au fost raportate reacții cutanate care au pus viața în pericol (sindrom Steven-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)).

Pacienții trebuie atenționați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați atent pentru reacții cutanate. Cel mai mare risc pentru apariția SSJ sau NET este în timpul primelor săptămâni de tratament, iar pentru DRESS de obicei aproximativ în săptămânile 3-6.

Dacă sunt prezente simptomele sau semnele de SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată care progresează adesea către vezicule și leziuni mucoase) sau DRESS (de exemplu erupție cutanată, febră, eozinofilie și implicare sistemică (de exemplu adenopatie, hepatită, nefropatie interstițială, boală pulmonară interstițială)), tratamentul cu PROTELOS trebuie întrerupt imediat.

Cele mai bune rezultate în tratarea SSJ, NET sau DRESS se obțin prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a oricărui medicament suspect. Oprirea imediată a tratamentului este asociată cu un prognostic mai bun. Rezultatul DRESS este favorabil în majoritatea cazurilor după întreruperea PROTELOS și inițierea corticoterapiei, atunci când este necesar. Recuperarea poate fi lentă și în unele cazuri au mai fost raportate recurențe ale sindromului după întreruperea corticoterapiei.

Dacă un pacient a manifestat SSJ, NET sau DRESS la utilizarea PROTELOS, tratamentul cu PROTELOS nu mai trebuie reînceput la acest pacient.

Deși tot cu frecvență rară, o incidență mai mare a reacțiilor de hipersensibilitate incluzând erupție cutanată tranzitorie, SSJ și NET a fost raportată la pacienții aparținând rasei galbene (vezi pct. 4.8). Alele HLA-A*33:03 și HLA-B*58:01 au fost identificate ca fiind potențiali factori de risc genetic pentru SSJ/NET asociat cu ranelat de stronțiu la pacienții chinezi Han dintr-un studiu farmacogenetic, caz-control, retrospectiv. Acolo unde este posibil, screening-ul pentru alelele HLA-A*33:03 și HLA-B*58:01 ar putea fi luat în considerare înainte de începerea tratamentului cu PROTELOS la pacienții Han de origine chineză. În cazul în care testele sunt pozitive pentru una sau ambele alele, PROTELOS nu ar trebui inițiat. Cu toate acestea, absența acestor alele determinată prin genotipare nu exclude faptul că SSJ/NET poate apărea în continuare.

Interacțiuni cu testele de laborator

Stronțiul interferează cu metodele colorimetrice de determinare a concentrațiilor sanguine și urinare ale calciului. Ca urmare, în practica medicală trebuie folosite metode de determinare de tipul spectrofotometriei de emisie atomică sau spectrofotometriei de absorbție atomică pentru a asigura o determinare corectă a concentrațiilor sanguine și urinare ale calciului.

Excipienți

PROTELOS conține aspartam, o sursă de fenilalanină, putând fi nociv la persoanele cu fenilcetonurie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alimentele, laptele și derivatele sale, precum și medicamentele care conțin calciu pot reduce biodisponibilitatea ranelatului de stronțiu cu aproximativ 60-70%. Ca urmare, administrarea PROTELOS trebuie separată prin cel puțin două ore de astfel de produse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea simultană a ranelatului de stronțiu cu tetraciclone (de exemplu doxiciclină) și chinolone (de exemplu ciprofloxacină) orale nu este recomandată, deoarece cationii bivalenți pot forma

complexe cu aceste medicamente la nivel gastro-intestinal, reducându-le astfel absorbția. Ca măsură de precauție, tratamentul cu PROTELOS trebuie întrerupt pe durata tratamentului pe cale orală cu tetraciline sau chinolone.

Un studiu de interacțiune clinică efectuat *in vivo* a arătat că administrarea de hidroxizi de aluminiu și magneziu fie cu două ore înainte, fie concomitent cu ranelatul de stronțiu a determinat o ușoară scădere a absorbției ranelatului de stronțiu (scădere cu 20-25% a ASC), în timp ce absorbția a fost practic nemodificată când antiacidele au fost administrate la două ore după PROTELOS. Ca urmare, este de preferat ca antiacidele să se administreze la cel puțin două ore după PROTELOS. Totuși, când acest regim de dozaj este imposibil, datorită recomandării de administrare a PROTELOS la culcare, ingestia concomitentă rămâne acceptabilă.

Nu s-a evidențiat nici o interacțiune la administrarea orală suplimentară de vitamină D.

În timpul studiilor clinice nu s-au constatat semne de interacțiuni clinice sau de creștere semnificativă a concentrației plasmatice a stronțiului în timpul administrării concomitente de PROTELOS și medicamente prescrise în mod obișnuit la populația țintă. Aceste medicamente includ: antiinflamatoare nesteroidiene (incluzând acidul acetilsalicilic), anilide (de exemplu paracetamol), blocante ale receptorilor H_2 și inhibitori ai pompei protonice, diuretice, digoxină și glicozide cardiace, nitrați organici și alte vasodilatatoare utilizate în bolile cardiace, blocante ale canalelor de calciu, blocante beta-adrenergice, inhibitori ai ECA (enzimei de conversie a angiotensinei), antagoniști ai angiotensinei II, agoniști selectivi β_2 -adrenergici, anticoagulante orale, antiagregante plachetare, statine, fibrati și derivați de benzodiazepină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ranelatului de stronțiu la femeile gravide.

La doze mari, studiile la animale au arătat efecte reversibile asupra oaselor la urmașii femelelor de șobolan și de iepure tratate în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3). Dacă PROTELOS este folosit accidental în timpul sarcinii, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția ranelatului de stronțiu în laptele uman. PROTELOS nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității la ambele sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ranelatul de stronțiu nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

PROTELOS a fost investigat în studii clinice care au inclus aproape 8000 pacienți. Siguranța utilizării timp îndelungat a fost evaluată în studii de fază III, la femei în postmenopauză cu osteoporoză, tratate timp de până la 60 luni cu ranelat de stronțiu 2 g pe zi ($n = 3352$) sau cu placebo ($n = 3317$). Vârsta medie la includere a fost de 75 ani și 23% dintre pacientele incluse aveau vârste cuprinse între 80 și 100 de ani.

În totalul studiilor randomizate placebo controlate, efectuate la pacienți cu osteoporoză în postmenopauză, cele mai frecvente reacții adverse au constat în greață și diaree, raportate, în general, la începutul tratamentului, fără nici o diferență marcată între grupuri. Întreruperea terapiei a fost

provocată îndeosebi de greață. Nu au existat diferențe în ceea ce privește natura reacțiilor adverse între grupurile tratate, indiferent dacă pacientele aveau vârsta la includere sub sau peste 80 ani.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru ranelatul de stronțiu în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt menționate mai jos folosind următoarea clasificare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie (asociată cu reacții cutanate de hipersensibilitate)
	Rare	Insuficiență a măduvei osoase
		Eozinofilie (asociată cu reacții cutanate de hipersensibilitate)
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercolesterolemie
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Mai puțin frecvente	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
		Tulburări ale stării de conștiență
		Pierderea memoriei
		Amețeli
		Parestezii
	Mai puțin frecvente	Convulsii
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboembolism venos (TEV)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Hiperreactivitate bronșică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
		Diaree și scaune moi
		Vărsături
		Dureri abdominale
		Dureri gastro-intestinale
		Reflux gastro-esofagian
		Dispepsie
		Constipație
		Flatulență
	Mai puțin frecvente	Iritația mucoasei bucale (stomatită și/sau ulcerații bucale)
		Xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită
	Mai puțin frecvente	Creșterea transaminazelor serice (asociată cu reacții cutanate de hipersensibilitate)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Reacții cutanate de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, angioedem) [§]
	Frecvente	Eczemă
	Mai puțin frecvente	Dermatită
		Alopecie
	Rare	Erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4) [#]
	Foarte rare	Reacții adverse cutanate severe

		(RACS): sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică* (vezi pct. 4.4) [#]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice (spasme musculare, mialgie, dureri osoase, artralgie și dureri ale extremităților) [§]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edem periferic
	Mai puțin frecvente	Stare febrilă (asociată cu reacții cutanate de hipersensibilitate) Stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale creatinfosfokinazei (CPK) serice ^a

[§] În studiile clinice, frecvența a fost similară în grupul care a primit tratament și în grupul care a primit placebo

* Raportată cu frecvență rară în țările asiatice

[#] Pentru reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, limita superioară a IC 95% nu este mai mare de 3/X, unde X reprezintă mărimea eșantionului cumulat din toate studiile clinice relevante

^a Valori ale fracțiunii musculo-scheletice > 3 ori față de limita superioară a valorilor normale. În majoritatea cazurilor, aceste valori s-au normalizat spontan, fără modificarea tratamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tromboembolism venos

În studiile de fază III, incidența anuală a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) observată timp de 5 ani a fost de aproximativ 0,7%, cu un risc relativ de 1,4 (95% IC = [1,0 ; 2,0]) la pacientele tratate cu ranelat de stronțiu comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4).

Infarct miocardic

În totalul studiilor randomizate placebo controlate, efectuate la paciente cu ostoporoză în postmenopauză, s-a observat o creștere semnificativă a infarctului miocardic la pacientele tratate cu ranelat de stronțiu comparativ cu placebo (1,7% comparativ cu 1,1%), cu un risc relativ de 1,6 (95% ÎI = [1,07; 2,38]).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Studiile clinice au arătat că există o tolerabilitate bună la femeile în postmenopauză sănătoase la care s-au administrat repetat 4 g ranelat de stronțiu pe zi, timp de 25 zile. Administrarea unică de doze de până la 11 g la voluntari bărbați tineri nu a provocat nici un simptom particular.

Tratament

Nu s-au observat evenimente clinice relevante nici după episoadele de supradozaj din timpul studiilor clinice (până la 4 g pe zi timp de maximum 147 zile).

Administrarea de lapte și antiacide poate fi utilă în reducerea absorbției substanței active. În caz de supradozaj masiv, se poate lua în considerare eliminarea substanței active neabsorbite prin provocarea de vărsături.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, alte medicamente care afectează structura și mineralizarea oaselor, codul ATC: M05BX03.

Mecanism de acțiune

In vitro, ranelatul de stronțiu:

- crește sinteza osoasă în culturile de țesut osos, precum și înmulțirea precursorilor osteoblastici și sinteza de collagen în culturile de celule osoase.
 - reduce resorbția osoasă prin scăderea diferențierii osteoclastelor și a activității lor de resorbție.
- Acestea duc la reechilibrarea turnover-ului osos în favoarea formării osoase.

Activitatea ranelatului de stronțiu a fost studiată pe mai multe modele non-clinice. În special, la șobolani, ranelatul de stronțiu crește masa osoasă trabeculară, numărul și grosimea traveelor; aceasta duce la îmbunătățirea rezistenței osoase.

În țesuturile osoase ale animalelor și oamenilor tratați, stronțiul este adsorbit în principal pe suprafața cristalelor și substituie doar în mică măsură calciul din cristalele de apatită ale osului nou format. Ranelatul de stronțiu nu modifică structura cristalelor osoase. În biopsiile de creastă iliacă obținute în studii de fază III după administrarea timp de până la 60 luni de 2 g ranelat de stronțiu pe zi, nu s-au observat efecte negative asupra calității și mineralizării osoase.

Efectele combinate ale distribuției stronțiului în oase (vezi pct. 5.2) și ale creșterii absorbției de raze X datorate stronțiului, comparativ cu calciul, duc la creșterea densității minerale osoase (DMO) determinate prin absorbtimetrie (osteodensimetrie) bifotonică de raze X (ADX). Datele disponibile arată că acești factori reprezintă aproximativ 50% din modificările DMO de-a lungul a 3 ani de tratament cu PROTELOS 2g pe zi. Aceste date trebuie luate în considerare atunci când se interpretează variațiile DMO în timpul tratamentului cu PROTELOS. În studiile de fază III care au demonstrat eficacitatea anti-fracturi a PROTELOS, media DMO a crescut comparativ cu valoarea inițială cu aproximativ 4% pe an la nivelul coloanei vertebrale lombare și cu 2% pe an la nivelul colului femural, atingând 13 – 15%, respectiv 5 – 6% după 3 ani de tratament, în funcție de studiu.

În studiile de fază III, comparativ cu placebo, markerii biochimici ai sintezei osoase (fosfataza alcalină specific osoasă și propeptida C-terminală a procologenului de tip I) au crescut, iar cei ai resorbției osoase (telo peptidele C serice și telo peptidele N urinare) au scăzut din a treia lună de tratament până la trei ani.

Secundar efectelor farmacologice ale ranelatului de stronțiu s-au observat scăderi ușoare ale concentrațiilor serice ale calciului și hormonului paratiroidian (HPT), precum și creșteri ale concentrațiilor sanguine ale fosforului și ale activității fosfatazei alcaline totale, fără consecințe clinice observabile.

Eficacitate clinică

Osteoporoza este definită ca o scădere cu cel puțin 2,5 deviații standard față de valoarea medie a DMO la nivelul coloanei vertebrale sau șoldului la o populație tânără normală. O serie de factori de risc sunt asociați osteoporozei postmenopauză, incluzând reducerea masei osoase, densitatea minerală osoasă scăzută, menopauza precoce, fumat în antecedente și antecedentele familiale de osteoporoza. Consecința clinică a osteoporozei este fractura. Riscul de fracturi crește cu numărul de factori de risc.

Tratamentul osteoporozei postmenopauză

Programul de evaluare a eficacității anti-fractură pentru PROTELOS a constat din două studii de fază III controlate cu placebo: studiul SOTI și studiul TROPOS. SOTI a inclus 1649 femei aflate în postmenopauză, cu osteoporoza confirmată (valori reduse ale DMO lombare și antecedente de fracturi vertebrale) și cu o vârstă medie de 70 ani. TROPOS a inclus 5091 femei aflate în postmenopauză, cu osteoporoza (valori reduse ale DMO la nivelul colului femural și fracturi la peste jumătate din paciente) și cu o vârstă medie de 77 ani. Împreună, SOTI și TROPOS au inclus 1556 paciente peste 80 ani în momentul includerii (23,1% din populația studiată). În plus față de tratament (ranelat de

stronțiu 2 g pe zi sau placebo) paciențele au primit în ambele studii suplimente adecvate de calciu și vitamina D.

În studiul SOTI, PROTELOS a redus riscul relativ de noi fracturi vertebrale cu 41% în decurs de 3 ani (tabelul 1). Efectul a fost semnificativ din primul an. Beneficii similare s-au demonstrat la femei cu fracturi multiple la includere. Riscul relativ al fracturilor vertebrale clinice (definite ca fracturi asociate cu dureri de spate și/sau o pierdere de înălțime de cel puțin 1 cm) s-a redus cu 38%. De asemenea, PROTELOS a scăzut și numărul de paciențe cu scădere de înălțime de cel puțin 1 cm comparativ cu placebo. Evaluarea calității vieții pe scala specifică QUALIOST, precum și scorul de percepție al sănătății generale pe scala generică SF-36 au indicat beneficiul terapeutic cu PROTELOS comparativ cu placebo.

Eficacitatea PROTELOS de a reduce riscul de noi fracturi vertebrale a fost confirmată în studiul TROPOS, inclusiv la paciențele cu osteoporoză fără fracturi prevalente la includere.

Tabelul 1: Incidența paciențelor cu fractură vertebrală și reducerea riscului relativ de fractură

Studiu	Placebo	PROTELOS	Reducerea riscului relativ comparativ cu placebo (IC 95%), valoarea p
SOTI	N=723	N=719	
Fracturi vertebrale noi în decurs de 3 ani	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Fracturi vertebrale noi în decursul primului an	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Fracturi vertebrale clinice noi în decurs de 3 ani	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Fracturi vertebrale noi în decurs de 3 ani	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

La paciențele cu vârsta peste 80 ani la includere, o analiză combinată a studiilor SOTI și TROPOS a arătat că PROTELOS a redus riscul relativ de apariție a noilor fracturi vertebrale cu 32% după 3 ani (incidență de 19,1% cu ranelat de stronțiu comparativ cu 26,5% cu placebo).

Într-o analiză *a posteriori* a paciențelor din studiile SOTI și TROPOS combinate [paciențe cu valori inițiale ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare și/sau colului femural în intervalul osteopenic și fără o fractură prevalentă, dar cu cel puțin un factor de risc suplimentar de fractură (N=176)], PROTELOS a redus riscul primei fracturi vertebrale cu 72% după 3 ani (incidența fracturilor vertebrale a fost de 3,6% cu ranelat de stronțiu, comparativ cu 12,0% cu placebo).

A fost efectuată o analiză *a posteriori* pe un subgrup de paciențe din studiul TROPOS, paciențe de interes medical deosebit, cu risc mare de fracturi [definit de un scor T la nivelul colului femural ≤ -3 DS (valori producătorului corespunzând la $-2,4$ DS după clasificarea NHANES III) și o vârstă ≥ 74 ani (n=1,977, adică 40% din populația din studiul TROPOS)]. În acest grup, în peste 3 ani de tratament, PROTELOS a redus riscul fracturii de șold cu 36% comparativ cu grupul placebo (tabelul 2).

Tabelul 2: Incidența paciențelor cu fractură de șold și reducerea riscului relativ de fractură de șold la paciențele cu DMO $\leq 2,4$ SD (NHANES III) și vârstă ≥ 74 ani

Studiu	Placebo	PROTELOS	Reducerea riscului relativ comparativ cu placebo (IC 95%), valoarea p
TROPOS	N=995	N=982	
Fractură de șold în decurs de 3 ani	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Tratamentul osteoporozei la bărbați

Eficacitatea PROTELOS a fost demonstrată la bărbați cu osteoporoză într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 2 ani, cu o analiză principală după un an, efectuat la 243 pacienți (populație cu intenție de tratament, dintre care la 161 pacienți s-a administrat ranelat de stronțiu) cu risc crescut de fracturi (vârsta medie 72,7 ani; valoarea medie a scorului T pentru DMO la nivel lombar de -2,6; 28% cu fracturi vertebrale prevalente).

Tuturor pacienților li s-au administrat zilnic suplimente de calciu (1000 mg) și vitamina D (800 UI). Creșteri semnificative statistic ale DMO au fost observate chiar după 6 luni de la începerea tratamentului cu PROTELOS, comparativ cu placebo.

După 12 luni a fost observată o creștere semnificativă statistic a DMO medii la nivelul coloanei vertebrale lombare, pe baza criteriului principal de eficacitate ($E(SE) = 5,32\%$; $Î\ 95\% = [3,86; 6,79]$; $p < 0,001$), similară celei observate în studiile pivot antifractură de fază III, efectuate la femei în postmenopauză.

După 12 luni au fost observate creșteri semnificative statistic ale DMO la nivelul colului femural și al șoldului per total ($p < 0,001$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu PROTELOS la toate subgrupele de copii și adolescenți în osteoporoză (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ranelatul de stronțiu este compus din doi atomi stabili de stronțiu și o moleculă de acid ranelic, partea organică permițând cel mai bun compromis în termeni de greutate moleculară, farmacocinetică și acceptabilitate a medicamentului. Proprietățile farmacocinetice ale stronțiului și acidului ranelic au fost evaluate la voluntari sănătoși, bărbați tineri și femei aflate la menopauză, precum și în timpul expunerii timp îndelungat a bărbaților cu osteoporoză și a femeilor cu osteoporoză aflate la menopauză, inclusiv vârstnice.

Datorită polarității înalte a acidului ranelic, absorbția, distribuția și legarea de proteinele plasmatice ale acestuia sunt reduse. Nu există acumulare de acid ranelic și nici o evidență a metabolizării acestuia la om și animale. Acidul ranelic absorbit este excretat rapid sub formă nemodificată pe cale renală.

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 2 g ranelat de stronțiu, biodisponibilitatea absolută a stronțiului este de aproximativ 25% (între 19 și 27%). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 3-5 ore după administrarea unei singure doze de 2 g. Starea de echilibru este atinsă după 2 săptămâni de tratament. Ingestia de ranelat de stronțiu cu calciu sau alimente reduce biodisponibilitatea stronțiului cu aproximativ 60-70%, comparativ cu administrarea la 3 ore după masă. Datorită absorbției relativ lente a stronțiului, ingestia de calciu și alimente trebuie evitată atât înainte cât și imediat după administrarea PROTELOS. Suplimentarea orală cu vitamina D nu are nici un efect asupra expunerii la stronțiu.

Distribuție

Stronțul are un volum de distribuție de aproximativ 1 l/kg. La om, legarea stronțiului de proteinele plasmatice este mică (25%); stronțul are o afinitate mare pentru țesutul osos. Măsurarea concentrației stronțiului în biopsiile de creastă iliacă la pacientele tratate timp de până la 60 luni cu ranelat de stronțiu 2 g pe zi a indicat faptul că, după aproximativ 3 ani de tratament, concentrațiile osoase ale stronțiului ating un platou. Nu sunt disponibile date la pacienți care să demonstreze cinetica eliminării stronțiului din oase după încetarea tratamentului.

Biotransformare

Fiind un cation bivalent, stronțul nu este metabolizat. Ranelatul de stronțiu nu inhibă enzimele citocromului P450.

Eliminare

Eliminarea stronțului este independentă de timp și doză. Timpul de înjumătățire efectiv al stronțului este de aproximativ 60 ore. Excreția stronțului se realizează pe cale renală și gastro-intestinală. Clearance-ul său plasmatic este de aproximativ 12 ml/min (CV 22%) și clearance-ul renal de aproximativ 7 ml/min (CV 28%).

Proprietăți farmacocinetice la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele de farmacocinetică populațională nu au arătat nici o relație între vârstă și clearance-ul aparent al stronțului la populația țintă.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară – moderată (cu clearance-ul creatininei cuprins între 30-70 ml/min), clearance-ul stronțului scade odată cu scăderea clearance-ului creatininei (o scădere de aproximativ 30% la un clearance al creatininei cuprins între 30-70 ml/min), inducând astfel o creștere a concentrațiilor plasmatice de stronțiu. În studiile de fază III, la includere, 85% dintre pacienți au avut un clearance al creatininei între 30 și 70 ml/min și 6% sub 30 ml/min și clearance-ul mediu al creatininei a fost de aproximativ 50 ml/min. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară – moderată. Nu există date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu există date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică. Datorită proprietăților farmacocinetice ale stronțului, nu este de așteptat nici un efect.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Administrarea orală cronică de ranelat de stronțiu în doze mari la rozătoare a indus anomalii ale oaselor și dinților, constând în principal în fracturi spontane și mineralizare întârziată care au fost reversibile după oprirea tratamentului. Aceste efecte s-au raportat la concentrații ale stronțului în oase de 2-3 ori mai mari decât cele observate la om până la 3 ani de tratament. Datele privind acumularea ranelatului de stronțiu la nivelul scheletului după expunerea pe termen lung sunt limitate.

Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au evidențiat malformații ale oaselor și dinților (de exemplu curbarea oaselor lungi, coaste îndoite) la urmași. La șobolan, aceste efecte au fost reversibile după 8 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Evaluarea riscului pentru mediu (ERM)

Evaluarea riscului pentru mediu al ranelatului de stronțiu s-a desfășurat în conformitate cu ghidurile europene privind ERM.

Ranelatul de stronțiu nu reprezintă o amenințare pentru mediu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aspartam (E951)

Maltodextrină

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

- 3 ani.
- După constituirea în apă, suspensia este stabilă timp de 24 ore. Cu toate acestea, se recomandă ca suspensia să fie băută imediat după constituire (vezi pct. 4.2).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri de hârtie/polietilenă/aluminiu/polietilenă.

Mărimea ambalajului

Cutii conținând 7, 14, 28, 56, 84 sau 100 plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21/09/2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22/05/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele de depunere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, precum și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

În fiecare Stat Membru în care PROTELOS este comercializat, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va agreea cu Autoritatea Competentă Națională varianta finală a programului educațional.

În urma discuțiilor și acordului cu Autoritatea Competentă Națională din fiecare Stat Membru în care PROTELOS este comercializat, DAPP va distribui tuturor medicilor potențiali prescriptori de PROTELOS următorul pachet educațional:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
- Prospectul
- Ghidul de prescriere și lista de verificare
- Cardul pentru atenționarea pacientului

Ghidul de prescriere și lista de verificare vor conține următoarele mesaje cheie:

- PROTELOS este indicat pentru utilizare numai la pacienții cu osteoporoză severă și cu risc crescut de fracturi, la care tratamentul cu alte medicamente aprobate pentru tratarea osteoporozei nu este posibil din cauza, de exemplu, contraindicațiilor sau intoleranței.
- Inițierea tratamentului cu PROTELOS trebuie bazată pe evaluarea individuală a riscului global al pacienților.
- Toți pacienții trebuie să fie informați exact despre necesitatea monitorizării regulate a riscurilor cardiovasculare, de obicei la fiecare 6-12 luni.
- Cardul pentru atenționarea pacientului trebuie dat fiecărui pacient.
- PROTELOS este contraindicat și nu trebuie utilizat la pacienții cu:
 - o boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară documentate, prezente sau în antecedente,
 - o hipertensiune arterială necontrolată,
 - o evenimente tromboembolice venoase (TEV) actuale sau în antecedente, inclusiv tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar,
 - o imobilizare temporară sau permanentă din cauza, de exemplu, recuperării post-intervenție chirurgicală sau repausului prelungit la pat,
 - o hipersensibilitate la substanța activă (ranelat de stronțiu) sau la oricare dintre excipienți.
- PROTELOS trebuie utilizat doar cu precauție la:
 - o pacienții cu factori de risc semnificativi pentru apariția evenimentelor cardiovasculare, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diabetul zaharat sau fumatul
 - o pacienții cu risc de TEV; când sunt tratați pacienți cu vârstă peste 80 de ani cu risc de TEV, trebuie re-evaluată necesitatea continuării tratamentului cu PROTELOS.
- Tratamentul trebuie întrerupt sau oprit în următoarele situații:
 - o dacă pacientul dezvoltă boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică, boală cerebrovasculară, sau dacă hipertensiunea arterială este necontrolată, tratamentul trebuie oprit
 - o în cazul unei afecțiuni sau al unei condiții care poate duce la imobilizare, tratamentul trebuie întrerupt cât mai repede posibil
 - o dacă sunt prezente simptome sau semne de sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) sau erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (de exemplu erupție cutanată, febră, eozinofilie și implicare sistemică (de exemplu adenopatie, hepatită, nefropatie interstițială, boală pulmonară interstițială)), tratamentul cu PROTELOS trebuie întrerupt imediat. Dacă pacientul a manifestat SSJ, NET sau DRESS la utilizarea PROTELOS, tratamentul cu PROTELOS nu mai trebuie reînceput.
- În ghidul de prescriere va fi inclusă o listă de verificare, pentru a le reaminti medicilor prescriptori contraindicațiile, atenționările și precauțiile înainte de a prescrie medicamentul, și pentru a susține necesitatea monitorizării regulate a riscului cardiovascular.

Cardul pentru atenționarea pacientului va conține următoarele mesaje cheie:

- Importanța de a prezenta cardul de atenționare oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în tratarea pacientului
- Contraindicațiile pentru tratamentul cu PROTELOS
- Semnele și simptomele principale pentru infarct miocardic, TEV și reacții cutanate severe
- Când să solicite ajutor medical de urgență
- Importanța monitorizării regulate a riscului cardiovascular.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală
Ranelat de stronțiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ranelat de stronțiu 2 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

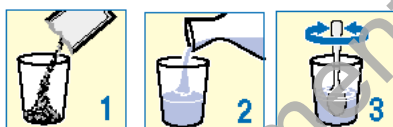
Conține, de asemenea, aspartam (E 951)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală
7 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Aministrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Săptămâna	
Luni	☐
Marti	☐
Miercuri	☐
Joi	☐
Vineri	☐
Sâmbătă	☐
Duminică	☐

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Dacă nu se utilizează imediat după reconstituire, suspensia trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/288/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală
Ranelat de stronțiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ranelat de stronțiu 2 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

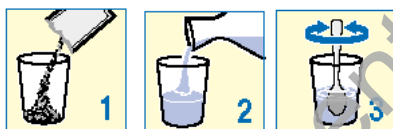
Conține, de asemenea, aspartam (E 951)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală
14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare



În îndemâna		1	2
Luni		☐	☐
Marți		☐	☐
Miercuri		☐	☐
Joi		☐	☐
Vineri		☐	☐
Sâmbătă		☐	☐
Duminică		☐	☐

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Dacă nu se utilizează imediat după reconstituire, suspensia trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/288/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală
Ranelat de stronțiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ranelat de stronțiu 2 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

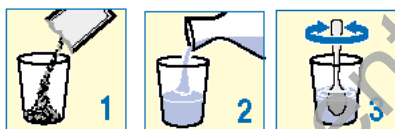
Conține, de asemenea, aspartam (E 951)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală.
28 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare



	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4
Luni	☐	☐	☐	☐
Marti	☐	☐	☐	☐
Miercuri	☐	☐	☐	☐
Joi	☐	☐	☐	☐
Vineri	☐	☐	☐	☐
Sâmbătă	☐	☐	☐	☐
Duminică	☐	☐	☐	☐

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Dacă nu se utilizează imediat după reconstituire, suspensia trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/288/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROTELOS 2 g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală
Ranelat de stronțiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ranelat de stronțiu 2 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, aspartam (E 951)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală.

56 plicuri

84 plicuri

100 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Dacă nu se utilizează imediat după reconstituire, suspensia trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/288/004 56 plicuri
EU/1/04/288/005 84 plicuri (3 pachete a câte 28)
EU/1/04/288/006 100 plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

PROTELOS 2 g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală
Ranelat de stronțiu
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE



3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 g

6. ALTE INFORMAȚII

A se citi prospectul înainte de utilizare.

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

PROTELOS 2 g granule pentru suspensie orală Ranelat de stronțiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți;
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului;
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este PROTELOS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROTELOS
3. Cum să luați PROTELOS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PROTELOS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PROTELOS și pentru ce se utilizează

PROTELOS este un medicament folosit pentru tratarea osteoporozei severe:

- la femeile aflate la postmenopauză,
- la bărbați adulți,

cu risc crescut de fracturi, la care alte tratamente alternative nu sunt posibile. La femeile aflate la postmenopauză, ranelatul de stronțiu reduce riscul de fracturi ale coloanei vertebrale și șoldului.

Despre osteoporoză

În mod constant, organismul dumneavoastră distruge țesutul osos bătrân și formează țesut osos nou. Dacă suferiți de osteoporoză, organismul dumneavoastră distruge mai mult țesut osos decât formează, ceea ce duce la o pierdere osoasă progresivă, oasele se subțiază și devin mai fragile. Acest lucru se întâmplă în special la femei după menopauză.

Mulți pacienți cu osteoporoză nu au nici un simptom și pot să nu bănuiască prezența bolii. Cu toate acestea, osteoporoza crește riscul producerii fracturilor osoase (ruperea oaselor), în special la nivelul coloanei vertebrale, șoldului și încheieturii mâinii.

Cum acționează PROTELOS

PROTELOS, care conține ca substanță activă ranelat de stronțiu, aparține unui grup de medicamente folosite pentru tratarea bolilor oaselor.

PROTELOS acționează prin reducerea distrugerii oaselor și stimularea reconstrucției osoase, reducând astfel riscul de fracturi. Calitatea osului nou format este în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROTELOS

Nu utilizați PROTELOS:

- dacă sunteți alergic la ranelatul de stronțiu sau la oricare dintre celelalte componente ale PROTELOS (enumerate la punctul 6);
- dacă aveți sau ați avut un cheag de sânge (de exemplu în vasele de sânge ale picioarelor sau ale plămânilor);

- dacă sunteți imobilizat permanent sau pentru o perioadă, de exemplu în scaunul cu rotile sau la pat, sau dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau vă recuperați după o intervenție chirurgicală. Riscul de tromboză venoasă (cheaguri de sânge la nivelul picioarelor sau plămânilor) poate crește în cazul unei imobilizări de lungă durată;
- dacă aveți boală cardiacă ischemică dovedită sau boală cerebrovasculară, de exemplu ați fost diagnosticat cu infarct miocardic, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (scădere temporară a fluxului de sânge către creier; cunoscut drept „accident vascular cerebral minor”), angină pectorală, blocarea vaselor de sânge către inimă sau creier;
- dacă aveți sau ați avut probleme cu circulația sângelui (boală arterială periferică) sau dacă ați avut o intervenție chirurgicală la nivelul arterelor picioarelor;
- dacă aveți tensiune arterială mare necontrolată de tratament.

Atenționări și precauții:

Înainte să luați PROTELOS, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți risc de boală de inimă, care poate include tensiune arterială mare, colesterol crescut, diabet zaharat, fumat,
- dacă aveți risc de cheaguri de sânge,
- dacă aveți o boală renală severă.

Medicul dumneavoastră va evalua în mod regulat starea inimii și a vaselor dumneavoastră de sânge, de obicei la fiecare 6-12 luni, pe toată durata tratamentului cu PROTELOS.

Dacă în cursul tratamentului prezentați o reacție alergică (cum ar fi umflarea feței, limbii sau gâtului, dificultăți de respirație sau de înghițire, erupții pe piele), trebuie să opriți imediat administrarea de PROTELOS și să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări (vezi pct. 4).

La utilizarea PROTELOS au fost raportate erupții pe piele care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacții severe de hipersensibilitate (DRESS)).

Cel mai mare risc de apariție a reacțiilor grave pe piele este în timpul primelor săptămâni de tratament pentru sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, și în jurul săptămânilor 3-6 pentru DRESS.

Dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele sau simptome severe pe piele (vezi pct. 4), opriți utilizarea PROTELOS, solicitați urgent sfatul medicului și spuneți-i că luați acest medicament.

Dacă ați prezentat sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică sau DRESS la utilizarea de PROTELOS, nu trebuie să mai reîncepeți tratamentul cu PROTELOS niciodată.

Dacă aparțineți rasei galbene, puteți avea un risc crescut de reacții la nivelul pielii.

Riscul de apariție a acestor reacții pe piele la pacienții de origine asiatică, în special chinezi Han, poate fi anticipat. Pacienții care au genele HLA-A*33:03 și/sau HLA-B*58:01 sunt mai susceptibili de a dezvolta o reacție pe piele gravă decât cei care nu au aceste gene.

Medicul dumneavoastră trebuie să fie în măsură să vă consilieze, dacă este necesar un test de sânge, înainte de a lua PROTELOS.

Copii și adolescenți:

PROTELOS nu este destinat utilizării la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

PROTELOS împreună cu alte medicamente:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În caz de tratament pe cale orală cu tetraciclone cum este doxiciclina sau chinolone cum este ciprofloxacina (două tipuri de antibiotice), trebuie să întrerupeți administrarea PROTELOS. Se poate relua administrarea PROTELOS după terminarea tratamentului cu aceste antibiotice. Dacă aveți îndoieli în această privință, întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă utilizați medicamente care conțin calciu, trebuie să faceți o pauză de cel puțin 2 ore înainte de administrarea PROTELOS.

Dacă utilizați antiacide (medicamente pentru calmarea arsurilor gastrice), acestea trebuie administrate la cel puțin 2 ore după PROTELOS. Dacă acest lucru nu este posibil, puteți să luați cele două medicamente în același timp.

Dacă este necesar să faceți analize pentru a vă verifica valoarea calciului din sânge sau urină, trebuie să informați laboratorul că luați PROTELOS, deoarece poate interfera cu unele metode de testare.

PROTELOS împreună cu alimente și băuturi:

Alimentele, laptele și produsele lactate reduc absorbția ranelatului de stronțiu. Se recomandă să luați PROTELOS la distanță de mese, preferabil la culcare, la cel puțin două ore după consumul de alimente, lapte sau produse lactate sau suplimente de calciu.

Sarcina și alăptarea:

Nu utilizați PROTELOS în timpul sarcinii sau atunci când alăptați. Dacă luați accidental acest medicament în timpul sarcinii sau alăptării, opriți imediat administrarea și discutați cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Este puțin probabil ca PROTELOS să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

PROTELOS conține aspartam (E951):

Dacă aveți fenilketonurie (o afecțiune ereditară rară a metabolismului), spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului.

3. Cum să luați PROTELOS

Tratamentul trebuie recomandat numai de către un medic cu experiență în tratarea osteoporozei.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

PROTELOS se administrează pe cale orală.

Doza recomandată este un plic de 2 g pe zi.

Se recomandă administrarea PROTELOS seara, la culcare, de preferat la cel puțin 2 ore după masa de seară. Dacă doriți, puteți să vă culcați imediat după ce ați luat PROTELOS.

Puneți granulele conținute într-un plic într-un pahar cu minimum 30 ml apă (aproximativ o treime dintr-un pahar obișnuit). Vezi instrucțiunile de mai jos. PROTELOS poate interacționa cu laptele sau produsele lactate, de aceea, pentru a fi siguri că va acționa adecvat, este important să se dizolve PROTELOS numai în apă.



Se toarnă granulele din plic într-un pahar;



Se adaugă apă;



Se amestecă până la dizolvarea completă.

Se bea imediat. Suspensia nu trebuie păstrată mai mult de 24 ore înainte de a o bea. Dacă din diverse motive nu puteți bea medicamentul imediat, aveți grijă să amestecați din nou suspensia înainte de înghițire.

Medicul vă poate prescrie administrarea de calciu și vitamina D împreună cu PROTELOS. Calciul nu trebuie luat la culcare, în același timp cu PROTELOS.

Medicul dumneavoastră vă va indica durata tratamentului cu PROTELOS. Tratamentul pentru osteoporoză este necesar de obicei pe o perioadă lungă de timp. Este important să continuați tratamentul cu PROTELOS pe toată perioada indicată de medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult PROTELOS decât trebuie:

Dacă utilizați conținutul mai multor plicuri de PROTELOS decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, informați-l pe medicul dumneavoastră sau farmacistul. Ei vă pot recomanda să consumați lapte sau antiacide pentru reducerea absorbției substanței active.

Dacă uitați să luați PROTELOS:

Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Continuați să luați doza următoare la momentul obișnuit.

Dacă încetați să luați PROTELOS:

Este important să continuați tratamentul cu PROTELOS atâta timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. PROTELOS vă poate trata osteoporoza severă doar dacă îl luați în continuare. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați următoarele reacții, opriți utilizarea PROTELOS și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infarct miocardic: dureri bruște de apăsare în piept, care pot ajunge la nivelul brațului stâng, maxilarului, stomacului, spatelui și/sau umerilor. Alte simptome pot fi greață/vărsături, transpirație, scurtarea respirației, palpații, senzație de oboseală și/sau amețeli (extreme). Infarctul miocardic poate apărea frecvent la pacienții care au risc crescut de boli de inimă. Medicul dumneavoastră nu vă va recomanda PROTELOS dacă aveți un astfel de risc.
- Cheaguri de sânge la nivelul venelor: durere, roșeață, umflarea picioarelor, durere bruscă în piept sau dificultăți la respirație.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- Semne de reacții severe de hipersensibilitate (DRESS): se manifestă inițial cu simptome asemănătoare gripei și erupție la nivelul feței, apoi cu erupție extinsă pe piele și temperatură ridicată (*mai puțin frecvente*), valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge (*mai puțin frecvente*), creșterea unui tip de celule albe din sânge (eozinofilie) (*rare*) și noduli limfatici măriți (*mai puțin frecvente*).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- Semne de erupții pe piele care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică): se manifestă inițial ca puncte sau pete circulare roșiatice adesea cu vezicule în centru, pe trunchi. Alte semne pot include ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și conjunctivă (ochi roșii și umflați). Aceste erupții pe piele care pot pune viața în pericol sunt adesea însoțite de simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot evolua către vezicule întinse pe tot corpul și cojirea pielii.

Alte reacții adverse posibile

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Mâncărimi, urticarie, erupții trecătoare pe piele, angioedem (cum sunt umflarea feței, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau la înghițire), dureri la nivelul oaselor, membrelor, mușchilor și/sau articulațiilor, crampe musculare.

Reacții adverse frecvente:

Vărsături, dureri abdominale, reflux, indigestie, constipație, flatulență, dificultăți de adormire, inflamare a ficatului (hepatită), umflarea membrelor, hiperreactivitate la nivelul bronhiilor (simptome incluzând respirație șuierătoare, scurtarea respirației și tuse), valori crescute ale unei enzime musculare (creatinfosfokinaza), valori crescute ale colesterolului.

Greutăți, diaree, dureri de cap, eczeme, tulburări de memorie, stare generală de rău, furnicături și înțepături, amețeli, vertij. Cu toate acestea, aceste reacții adverse au fost ușoare și trecătoare și, de obicei, nu au necesitat întreruperea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine supărătoare sau persistentă.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Convulsii, iritația mucoasei bucale (cum sunt ulcerări bucale și inflamarea gingiilor), căderea părului, senzație de confuzie, senzație generală de rău, uscăciunea gurii, iritații pe piele.

Reacții adverse rare:

Scădere a producerii de celule sanguine de către măduva osoasă.

Dacă ați întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor de hipersensibilitate, nu luați PROTELOS din nou.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PROTELOS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După constituirea în apă, suspensia este stabilă timp de 24 ore. Cu toate acestea, se recomandă ca suspensia să fie băută imediat după constituire (vezi pct. 3).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PROTELOS

- Substanța activă este ranelatul de stronțiu. Fiecare plic conține ranelat de stronțiu 2 g.
- Celelalte componente sunt: aspartam (E951), maltodextrină și manitol (E421).

Cum arată PROTELOS și conținutul ambalajului

PROTELOS este disponibil în plicuri conținând granule galbene pentru suspensie orală. PROTELOS este ambalat în cutii cu 7, 14, 28, 56, 84 sau 100 plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul Autorizației de punere pe piață

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

Fabricanții

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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)8 522 503 00

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la raportul final al studiului non-intervențional post-autorizare privind siguranța impus pentru medicamentul menționat mai sus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Raportul final al studiului post-autorizare privind siguranța depus de DAPP respectă obligația acestuia de a efectua un astfel de studiu pentru a evalua riscul de apariție a tulburărilor cardiace grave, așa cum a fost impus în timpul procedurii EMA/112925/2014 în conformitate cu Articolul 20.

Prin urmare, pe baza datelor disponibile cu privire la raportul final al studiului post-autorizare privind siguranța, PRAC consideră că modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață a fost justificată.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind rezultatele studiului pentru medicamentul menționat mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru acest medicament este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentul menționat mai sus.