

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTELOS 2 g oral süspansiyon için granül.

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek dozluk paket 2 g stronsiyum ranelat içerir.

Yardımcı maddeler:

Aspartam : 20 mg

Mannitol : 948 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için sarı granüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Diğer osteoporoz ilaçlarını kontrendikasyon veya intolerans nedeniyle kullanamayan yüksek kırık riski bulunan

- post-menopozal kadın hastalarda ve
- yetişkin erkek hastalarda

ciddi osteoporoz tedavisinde endikedir.

Stronsiyum ranelat, menopoz sonrası evrede bulunan kadın hastalarda vertebral ve kalça kırıklarına dair riski azaltmaktadır (Bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, osteoporoz tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

PROTELOS'un reçetelendirme kararında, her hastanın genel risklerine ilişkin değerlendirme temel alınmalıdır.

Pozoloji:

Önerilen günlük doz, günde bir kez oral alınan 2 g'lık tek doz pakettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi edilen hastalığın yapısı gereği, stronsiyum ranelatın uzun süreli kullanımı amaçlanmıştır.

Stronsiyum ranelatın emilimi gıda, süt ve türevi ürünlerin tüketiminden etkilendiğinden PROTELOS öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş emilimi dikkate alındığında, PROTELOS yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Tek dozluk paketteki granüller, 30 mL su içeren bardak içinde (yaklaşık standart bir bardağın üçte biri kadar) süspansiyon haline getirilerek kullanılmalıdır. Her ne kadar çalışmalarda stronsiyum ranelatın hazırlandıktan sonra süspansiyon içinde 24 saat stabil kaldığı gözlemlenmiş olsa da, süspansiyon hazırlandıktan hemen sonra içilmelidir.

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalar, eğer gıda ile yeterli karşılanmıyorsa, D vitamini ve kalsiyum katkısı almalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

PROTELOS ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi 30 ml/dak'ın altında) önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif – orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-70 ml/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PROTELOS'un çocuklar ve 18 yaş altındaki gençlerde etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

PROTELOS'un etkililiği ve güvenliliği osteoporozu olan yetişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda (100 yaşına kadar) geniş bir yaş aralığında kanıtlanmıştır. Yaşa ilişkin olarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. (Bkz. Bölüm 6.1)
- Derin ven trombozu ve pulmoner embolizm dahil şu anda ya da daha önceden venöz tromboembolik (VTE) olaylara ilişkin öyküsü olan hastalarda.
- Geçici ya da kalıcı olarak immobilize hastalarda örn. ameliyat sonrası iyileşme ya da uzatılmış yatak istirahati gibi.
- Şu anda veya geçmişte iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı bulunan veya bu hastalıkların teşhis edildiği kişiler.
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bilinen kalp ve dolaşım problemi olanlarda, kontrolsüz hipertansiyon veya anjinası olan hastalarda ya da tedavi sırasında bu problemlerle karşılaşan hastalarda kullanılmamalı ve kullanan hastalarda tedaviye son verilmelidir (bakınız bölüm 4.3).

Kardiyak iskemik olaylar

Menopoz sonrası osteoporotik hastalarda yapılan toplu randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda PROTELOS ile tedavi edilen hastalarda miyokard infarktüsü plaseboya göre anlamlı derecede artmıştır (bakınız bölüm 4.8).

Tedaviye başlanmadan önce ve düzenli aralıklarla hastalar kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı risk faktörlerine sahip olan hastalar (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) yalnızca dikkatli bir incelemeden sonra stronsiyum ranelat ile tedavi edilmelidir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.8).

Kardiyovasküler hastalık gelişim riski olan hastalar tedavi başlamadan önce değerlendirilmeli ve tedavi süresince genel olarak her 6 ile 12 ay düzenli olarak izlenmelidir.

Eğer hastada iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gelişirse veya hipertansiyon kontrol altına alınamazsa tedaviye son verilmelidir (bkz bölüm 4.3).

Venöz tromboembolizm:

Faz III plasebo kontrollü çalışmalarda, stronsiyum ranelat tedavisi pulmoner embolizmi de içeren, venöz tromboembolizm (VTE) vakalarının yıllık görülme sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu bulgunun nedeni bilinmemektedir. PROTELOS, venöz tromboembolik olaylara ilişkin geçmiş öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3) ve VTE riski olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

VTE riski olan 80 yaşın üzerindeki hastalar tedavi edilirken, PROTELOS ile sürekli tedavi gerekip gerekmediği tekrar değerlendirilmelidir. İmmobilizasyona yol açan bir hastalık veya durum oluşması halinde PROTELOS mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir (bkz. bölüm 4.3) ve uygun önleyici tedbirler alınmalıdır. Ortaya çıkan durum kaybolmadan ve hasta tam anlamıyla hareketli hale gelmeden, tedavi tekrar başlatılmamalıdır. VTE oluşması durumunda PROTELOS tedavisi sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, PROTELOS kreatinin klirensi 30 ml/dak'ın altında olan hastalara önerilmemektedir (Bkz. bölüm 5.2). İyi medikal uygulamalar (GMP) gereğince, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik takibi önerilmektedir. İleri derece böbrek yetmezliği gelişen hastalarda PROTELOS ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünülmelidir.

Deri reaksiyonları:

PROTELOS kullanımıyla, yaşamı tehdit edici kütanöz reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ile sistemik semptomların olduğu ilaç döküntüsü (DRESS)) bildirilmiştir.

Hastalara belirti ve semptomlar konusunda öneride bulunulmalı ve hastalar, deri reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. SJS veya TEN oluşumu açısından risk, tedavinin ilk haftasında ve DRESS için genellikle 3-6 haftada en yüksektir.

SJS veya TEN (örn. sıklıkla su toplaması veya mukozal lezyonlar ile birlikte progresif deri döküntüsü) ya da DRESS (örn. döküntü, ateş, eozinofili ve sistemik semptomlar [örn. adenopati, hepatit, interstisiyel nefropati, interstisiyel akciğer hastalığı] veya belirtileri) mevcutsa, PROTELOS tedavisi derhal sonlandırılmalıdır.

SJS, TEN veya DRESS'in kontrol altına alınmasında en iyi sonuçlar, erken tanıyla ve şüphelenilen ilacın derhal sonlandırılmasıyla elde edilir. Bu vakalarda erken tanı ve şüpheli ilacın kesilmesi iyi prognoz sağlamaktadır. Çoğu vakada, PROTELOS'un kesilmesi ve gerektiğinde kortikosteroid tedavisine başlanmasından sonra DRESS için klinik tablo düzelir. İyileşme yavaş olabilir ve bazı vakalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra sendromun yinelediği bildirilmiştir.

PROTELOS kullanımıyla SJS, TEN veya DRESS gelişen hastalarda PROTELOS tedavisi herhangi bir zamanda tekrar başlatılmamalıdır.

Asya kökenli hastalarda seyrek olmasına rağmen ciltte döküntü, SJS ve TEN gibi hipersensitivite reaksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir.

Laboratuvar testleri:

Stronsiyum, kan ve idrar kalsiyum konsantrasyonlarının tayininde kullanılan kolorimetrik metodlar ile etkileşmektedir. Bu durumda doğru kan ve idrar kalsiyum seviyelerini belirlemek için tıbben plazma atomik emisyon spektrometri veya atomik emilim spektrometri metodları kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

PROTELOS fenilalanin için bir kaynak olan aspartam içerdiğinden, fenilketonürisi olan hastalar için zararlı olabilir.

Mannitol: Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda, süt ve türevi ürünleri ve kalsiyum içeren ilaçlar stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle PROTELOS bu ürünler tüketildikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Divalent katyonik yapıdaki stronsiyum ranelat oral tetrasiklinler (örn. doksisisiklin) ve kinolon antibiyotikler (örn. siprofloksasin) ile gastrointestinal seviyede kompleks

oluşturduğu ve emilimi azalttığı için, bu ilaçlarla aynı anda alınmamalıdır. Tedbir olarak, oral tetrasiklinler veya kinolon antibiyotikleri ile tedavi sırasında PROTELOS tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

In vivo klinik çalışmalar, stronsiyum ranelat ile beraber veya iki saat önce alınan alüminyum ve magnezyum hidroksitlerinin, stronsiyum ranelat emiliminde az miktarda azalmaya (%20-25 EAA azalması) sebep olduğunu göstermektedir. Ancak antasid PROTELOS'tan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin PROTELOS'tan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, PROTELOS'un önerilen kullanımının yatmadan önce olması sebebiyle, bu dozaj rejimi pratik olmadığından, ilaçların birlikte kullanımı kabul edilmektedir.

Oral yoldan alınan D vitamini katkısı ile herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Klinik araştırmalarda, genellikle PROTELOS ile aynı anda reçete edilen medikal ürünlerle, hedef kitlede herhangi bir klinik etkileşim veya buna ilişkin olarak kan stronsiyum seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu ürünler: NSAİİ'lar (asetilsalisilik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H₂ blokörleri ve proton pompası inhibitörleri, diüretikler, digoksin ve kardiyak glikozidler, organik nitratlar ve kardiyak hastalıklar için kullanılan diğer vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, platelet agregasyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PROTELOS sadece postmenopozal kadınlarda kullanım için önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Stronsiyum ranelatın gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi klinik veri bulunmamaktadır. Yüksek dozlarda hayvan çalışmalarında gebe sıçan ve tavşanların yavrularında geri dönüşebilir kemik etkisi görünmüştür (bölüm 5.3'e Bkz.). **PROTELOS gebelik döneminde kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.**

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. Stronsiyum ranelat emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda erkek ve dişi fertilitesi üzerinde etkisi gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Stronsiyum ranelatin araç ve makine kullanma yetisine etkisi önemsenmeyecek kadar az ya da hiç yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profil özeti:

PROTELOS ile yaklaşık 8,000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. PROTELOS'un uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle PROTELOS (n=3,352) veya plasebo (n=3,317) kullanılarak postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunda ortalama yaş 75, ve hastaların %23'ü 80 ile 100 yaş arasındadır.

Tedavi başlangıcında, 80 yaşın altı veya üzerinde fark olmaksızın tedavi gruplarında görülen advers etkilerin türü ve sıklığı arasında hiç bir fark görülmemiştir.

Stronsiyum ranelat ile genel advers etki oranı plasebo grubundan farksızdır ve rastlanan advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. En sık görülen advers etki bulantı ve ishal olup genellikle tedavinin başında başlayıp, tedavinin ilerleyen safhalarında iki grup arasında fark gözlemlenmemiştir. Tedavinin durdurulma sebebi genellikle bulantıdır (Plasebo grubunda %1,3 ve stronsiyum ranelat grubunda %2,2 oranındadır).

Faz III çalışmaları sırasında 5 yıl süresince gözlenen yıllık venöz tromboembolizm vakaları (VTE), stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı 1,4 mutlak riskle (CI %95, [1.0:2.0]) yaklaşık %0,7'dir (Bkz. bölüm 4.4).

Menopoz sonrası osteoporotik hastalarda yapılan toplu randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda PROTELOS ile tedavi edilen hastalarda miyokard infarktüsü plaseboya göre anlamlı derecede artmıştır (%1,1 karşısında %1,7) ve göreceli risk 1,6 (%95 GA = [1,07; 2,38]) olarak saptanmıştır.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:

Klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrasında stronsiyum ranelat ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

Faz III klinik çalışmalarda stronsiyum ranelat tedavisiyle ilişkilendirilebilecek advers olaylar, istenmeyen etkiler olarak listelenmiştir (sıklık plaseboya karşı değerlendirilmiştir): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Lenfadenopati (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)

Seyrek:

Kemik iliđi yetmezliği[#]

Eozinofili (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)

Metabolik ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hiperkolesterolemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

İnsomnia

Yaygın olmayan:

Konfüzyon durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Başağrısı

Bilinçte rahatsızlıklar

Hafıza kaybı

Bař dönmesi

Parastezi

Yaygın olmayan:

Nöbet

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:

Miyokard infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Yaygın:

Venöz tromboembolizm (VTE)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:

Bronşiyal hiperreaktivite

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Bulantı

İshal ve gevşek dışkı

Kusma

Karın ağrısı
Gastrointestinal ağrı
Gastroözofajeal reflü
Dispepsi
Kabızlık
Flatulans
Yaygın olmayan:
Oral mukozal iritasyon (stomatit ve/veya ağızda ülserasyon)
Ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın:
Hepatit
Yaygın olmayan:
Serum transaminazlarında artış (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın:
Ciltte duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem)[§]
Yaygın:
Ekzema
Seyrek:
Yaygın olmayan:
Dermatit
Alopesi
Seyrek:
Eozinofili ile sistemik semptomların olduğu ilaç döküntüsü (DRESS)[#] (bakınız bölüm 4.4)
Çok seyrek:
Ciddi kütanoz advers reaksiyonlar (SCAR): Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz* (bakınız bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:
Kas-iskelet sistemi ağrıları (kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı)[§]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:
Periferik ödem
Yaygın olmayan:
Pireksi (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)
Kırgınlık

Araştırmalar

Yaygın:

Kreatin fosfokinaz (CK) aktivitesinde artış^a

[§]Klinik çalışmalardaki ilaç ve plasebo grubunda benzer görülme sıklığı.

*Asya ülkelerinde seyrek olarak ile rapor edilmiştir.

[#]Klinik çalışmalarda gözlemlenmeyen advers reaksiyonlar, %95 güven aralığının üst sınırı olan 3/X'den daha yüksek değildir. X tüm ilgili klinik çalışmalardan toplanmış olan, toplam örneklem büyüklüğünü temsil etmektedir.

^aKas-iskelet bozuklukları bölümünde normal dağılımın üst limitinin 3 katından fazla. Pek çok vakada, bu değerler tedavide bir değişiklik yapılmaksızın normale dönmüştür.

Bazı advers reaksiyonların tanımı

Venöz tromboembolizm

Faz 3 çalışmalarında 5 yıl boyunca gözlenmiş olan venöz tromboembolizm olaylarının yıllık insidansı stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla 1,4 relatif risk ile yaklaşık % 0,7'dir (%95 CI = [1.0 ; 2.0]). (Bkz. Bölüm 4.4).

Miyokard infarktüsü

Postmenopozal osteoporotik hastalarda yapılmış plasebo-kontrollü çalışmaların havuz verilerine göre, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre 1,6 relatif risk ile miyokard infarktüsünde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Plasebo grubunda %1.1'e karşılık, stronsiyum ranelat grubunda % 1,7), (%95 CI = [1.07 ; 2.38]).

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Klinik araştırmalarda, sağlıklı postmenopozal kadınlarda 25 gün boyunca tekrarlanan günde 4 g'lık stronsiyum ranelat uygulaması sonucunda, ilacın iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir. Sağlıklı erkek gönüllülerde ise tek doz olarak uygulanan 11 g stronsiyum ranelat sonucunda herhangi bir semptom görülmemiştir.

Tedavi:

Klinik çalışmalarda uygulanan diğer doz aşımaları sonucunda (maksimum 147 gün boyunca günde 4 g'a kadar) tıbben herhangi bir olay gözlemlenmemiştir.

Süt veya antasitler aktif maddenin emilimini azaltmakta yardımcı olabilir. Doz aşımı durumunda absorbe olmamış ilaç kusma yolu ile atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıkları tedavisi için ilaçlar – Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar.

ATC kodu: M05BX03

Etki mekanizması:

In vitro, stronsiyum ranelat:

- Hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör replikasyon ve kemik hücre kültüründe kolajen sentezini artırır.
- Osteoklast farklılaşmasını ve rezorbsiyon aktivitesini azaltarak kemiğin tekrar rezorbsiyonunu azaltır.

Bunlar da, kemik döngüsünün kemik yapımı yönünde yeniden dengelenmesini sağlamaktadır.

Stronsiyum ranelatın aktivitesi çeşitli klinik olmayan deneylerde incelenmiştir. Özellikle, sağlam sıçanlarda, stronsiyum ranelat trabeküler kemik kütlelerini, trabeküla sayısını ve kalınlığını artırmaktadır; bunlar da kemik gücünde iyileşmeye neden olmaktadır.

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum ranelat kristal özelliklerini değiştirmez. Faz III çalışmalarında günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aylık tedavi sonrasında elde edilen iliyağ krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.

Kalsiyumla karşılaştırıldığında, kemikte stronsiyum dağılımı (Bkz. bölüm 5.2) ve stronsiyumun artmış X-ışını emiliminin kombine etkisi, dual-foton X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde artışa yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin PROTELOS 2g/gün ile 3 yıl tedavi sonrasında ölçülen KMY değişiminin %50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, PROTELOS ile tedavi süresince, KMY ölçümlerinin yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır. PROTELOS tedavisinin kırılmaya karşı etkinliğini gösteren faz III çalışmalarında, ölçülen ortalama KMY artışı, lomber kemikte yıllık yaklaşık %4 ve femur boynunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tedavi sonunda lomber kemikte %13-15, femur boynunda ise %5-6 artış gözlenmiştir.

Faz III çalışmalarda, plaseboyla karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü ayından itibaren 3 yıla kadar, kemik yapımının biyokimyasal markerleri (kemiğe özgü alkalın fosfataz ve tip I prokolajen'in C-terminal propeptidi) artmış ve kemik rezorbsiyonunununkiler (serum C-telopeptid ve üriner N-telopeptid çapraz bağlantılar) azalmıştır.

Stronsiyum ranelatın farmakolojik etkilerinin yanısıra, kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) serum konsantrasyonlarında çok az azalma, kan fosfor konsantrasyonları ve toplam alkalın fosfataz aktivitesinde artış gözlemlenmiş, ancak bunların klinik sonuçları görülmemiştir.

Klinik etkinlik:

Osteoporoz, normal genç popülasyonun ortalama değerinden 2,5 SD ve daha az belkemiği veya kalça KMY olarak tanımlanmaktadır. Postmenopozal osteoporozla ilişkilendirilen risk faktörleri arasında, düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, erken menopo, sigara kullanımı hikayesi ve ailede osteoporoz hikayesi sayılmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak artmaktadır.

Postmenopozal osteoporozun tedavisi:

PROTELOS ile kırığa karşı çalışma programı plasebo kontrollü, iki Faz III çalışmasından oluşmaktadır: SOTI çalışmasına, osteoporoz teşhisi konan (düşük lumbar KMY ve yaygın vertebra kırıkları) ve ortalama 70 yaş grubundaki 1,649 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. TROPOS çalışması, osteoporoz teşhisi konan (alt femoral boyun KMY ve yarısından fazlasında yaygın kırık) ve ortalama 77 yaş grubundaki 5,091 postmenopozal kadını içermektedir. SOTI ve TROPOS çalışmaları beraber, 80 yaşının üzerindeki 1,556 hastayı içermektedir (çalışmadaki popülasyonun %23,1'i). Hastalar, günlük tedavilerine ek olarak (2 g/gün stronsiyum ranelat veya plasebo), her iki çalışma boyunca kalsiyum ve D vitamini katkısı almışlardır.

SOTI çalışmasında, 3 yıllık tedavi sonucunda, PROTELOS yaygın vertebra kırıklarının göreceli riskini %41 oranında azaltmıştır (Tablo 1). Bu etki birinci yıldan itibaren anlamlı orandadır. Benzer faydalar, temelde birden fazla kırığı olan kadınlarda da gözlenmiştir. Klinik vertebral kırıklarla ilgili olarak (sırt ağrısıyla bağlantılı kırıklar ve/veya vücut yüksekliğinde en az 1 cm kısalma olarak tanımlanmaktadır) göreceli risk %38 oranında azalmıştır.

PROTELOS, boyda en az 1 cm kısalma olan hastaların sayısında plaseboya oranla azalma sağlamıştır. Hem QUALIOST özel ölçümünün tüm skorları (fiziksel ve zihinsel), hem de SF-36 genel ölçümünün Genel Sağlık algılama skoru, PROTELOS'un plaseboyla karşılaştırıldığında faydalı olduğunu göstermektedir.

PROTELOS'un yeni vertebral kırık riskini azaltmadaki etkinliği, temelde frajilite fraktürü olmayan osteoporozlu hastaları içeren TROPOS çalışması ile doğrulanmıştır.

Tablo 1: Vertebral kırıkları olan hastalardaki vakalar ve göreceli risk azalması

Çalışma	Plasebo	PROTELOS	Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CA %95), p değeri
SOTI	N=723	N=719	
3 yıl boyunca yeni vertebral kırık	%32,8	%20,9	%41 (27-52), P<0,001
1. yılın sonunda yeni vertebral kırık	%11,8	%6,1	%49 (26-64), p<0,001
3 yıl boyunca yeni klinik vertebral kırık	%17,4	%11,3	%38 (17-53), p<0,001

TROPOS	N=1823	N=1817	
3 yıl boyunca yeni vertebral kırık	%20,0	%12,5	%39 (27-49), p<0,001

SOTI ve TROPOS çalışmalarının katılan 80 yaşın üzerindeki hastaların ortak analizinde, PROTELOS 3 seneyi aşan tedavi süresince, yeni vertebral kırıkların göreceli oluşma riskini %32 azaltmıştır (vaka oranı plasebo ile %26,5 iken, stronsiyum ranelat ile %19,1). SOTI ve TROPOS çalışmalarının ortak analizinden lumbar kemik ve / veya femur boynu KMY osteopenik aralıkta olan, yaygın kırığı olmayan ancak ek olarak kırık için en az bir risk faktörü taşıyan hastaların (N=176) çalışma sonrası analizinde, PROTELOS 3 yıl süresince ilk vertebral kırık riskini %72 azaltmıştır (vertebral kırık vaka oranı plasebo ile %12,0 iken stronsiyum ranelat ile %3,6).

TROPOS çalışmasından ayrıca, yüksek kırık riski taşıyan ve belirli bir medikal durumu olan [femoral boyun KMY T-değeri ≤ -3 SD (NHANES III kullanılarak üreticinin $-2,4$ 'e karşılık gelen aralıkta) ve yaş ≥ 74] bir hasta alt grubunda (n=1,997, yani TROPOS çalışma popülasyonunun %40'ı), çalışma sonrası analizde, 3 yıllık tedavi sonrasında PROTELOS'un plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (tablo 2).

Tablo 2: Kalça kırıkları olan hastalardaki vakalar ve KMY $\leq -2,4$ SD (NHANES III) ve yaş ≥ 74 olan hastalarda göreceli risk azalması

Çalışma	Plasebo	PROTELOS	Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CA %95), p değeri
TROPOS	N=995	N=982	
3 yıl boyunca kalça kırığı	%6,4	%4,3	%36 (0-59), p=0,046

Erkeklerde osteoporoz tedavisi:

PROTELOS'un erkeklerde osteoporoz tedavisindeki etkililiği 2 yıllık, çift-kör, plasebo kontrollü yüksek kırık riski bulunan (yaş ortalaması 72,7; ortalama lumbar KMY T-skoru -2,6; %28 yaygın vertebral kırık) 243 hasta (ITT popülasyonu, 161 hastaya stronsiyum ranelat verilmiştir) üzerinde yapılan çalışma ile kanıtlanmıştır. Çalışmanın genel analizleri 1. yılın sonunda yapılmıştır.

Tüm hastalara günlük kalsiyum (1000 mg) ve D vitamini (800 IU) takviyesi verilmiştir. PROTELOS tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay gibi kısa bir zamanda plaseboya kıyasla KMY'nda istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülmüştür.

12 ayın sonunda ana etkililik kriteri olan ortalama lomber omurga KMY'nda postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan pivotal kırık karşıtı Faz III çalışmalarında görülen ile benzer istatistiksel olarak anlamlı bir artış (%5,32; $p<0.001$) görülmüştür.

12 ay sonunda femur boynu KMY ve toplam kalça KMY'nda istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p<0.001$) görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Stronsiyum ranelat 2 stabil stronsiyum atomu ve 1 ranelik asit molekülünden oluşmakta ve organik kısım, moleküler ağırlık, farmakokinetik ve molekülün kabul edilebilirliği açısından en iyi uyuşmayı sağlamaktadır. Stronsiyum ve ranelik asidin farmakokinetiği, sağlıklı genç erkeklerde ve sağlıklı postmenopozal kadınlarda değerlendirilmiş, aynı zamanda yaşlı kadınları da içeren postmenopozal osteoporozlu kadınlarda da uzun dönem etkileri gözlemlenmiştir.

Yüksek polaritesi sebebiyle ranelik asidin emilim, dağılım ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. Ranelik asidin birikimi yoktur, hayvan ve insanlarda metabolizmasıyla ilgili bir kanıt görülmemiştir. Emilen ranelik asit değişmeden böbrekler yoluyla elimine olmaktadır.

Emilim:

2 g stronsiyum ranelat oral alımından sonra, stronsiyumun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir (aralık %19-27). En yüksek plazma konsantrasyonlarına 2 g'lık tek doz alımından 3-5 saat sonra ulaşılmaktadır. Stronsiyum ranelatın kalsiyum veya gıda ile alımı, yemekten 3 saat sonra alınması ile karşılaştırıldığında stronsiyumun biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltmaktadır. Stronsiyumun göreceli yavaş emilimi sebebiyle, PROTELOS alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitamininin stronsiyum ranelata maruz kalma üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

Dağılım:

Stronsiyumun dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır. Stronsiyumun insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%25) ve stronsiyumun kemik dokusuna yüksek afinitesi vardır. İliyak krest kemiği biyopsilerinden ölçülen stronsiyum konsantrasyonlarından, günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aya kadar tedavi edilen hastalarda 3 yıllık tedavi sonrasında kemik stronsiyum konsantrasyonunun bir platoya ulaşabildiği gözlenmiştir. Hastalarda tedavi haricinde stronsiyumun kemikten eliminasyon kinetiğini gösterecek veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Divalent katyon olduğundan, stronsiyum metabolize olmaz. Stronsiyum ranelat sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmemektedir.

Eliminasyon:

Stronsiyumun eliminasyonu zaman ve dozdan bağımsızdır. Stronsiyumun etkili yarılanma ömrü 60 saattir. Stronsiyumun atılımı böbrekler ve gastrointestinal sistem yoluyla olur. Plazma klirensi yaklaşık 12 mL/dak (CV %22) ve renal klirensi yaklaşık 7 mL/dak'dır (CV %28).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik verisi hedef popülasyonda, yaş ile stronsiyumun klerensi arasında bir ilişki göstermemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-70 ml/dak), kreatinin klirensi azaldıkça stronsiyum klirensi de azalmakta (30-70 ml/dak kreatinin klirensinden yaklaşık %30 azalma), dolayısıyla stronsiyum plazma seviyelerinde artışa sebep olmaktadır. Faz III çalışmalarda, hastaların %85'inin kreatinin klirensleri 30 ile 70 ml/dak arasında, %6'sı 30 ml/dak'ın altındadır ve ortalama kreatinin klirensi yaklaşık 50 ml/dak'dır. Dolayısıyla, hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

İleri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dak'ın altında), farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Stronsiyumun farmakokinetik özellikleri nedeniyle herhangi bir etki beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veri, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele dayalı konvansiyonel çalışmalar temel alındığında, insanlar üzerinde belirli bir zarar olmadığı görülmektedir.

Sıçanlara kronik olarak oral yoldan verilen yüksek dozda stronsiyum ranelat, özellikle de kendinden kırıklar ve gecikmiş mineralizasyon olmak üzere kemik ve diş anormalliklerine yol açmıştır ancak tedavinin kesilmesiyle bu etkiler geri döndürülmektedir. Bu etkiler, 3 yıl süreyle tedavi gören hastaların kemik stronsiyum seviyelerine göre 2-3 kat fazla kemik stronsiyum seviyelerinde bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımda iskelet üzerinde stronsiyum ranelat birikimi ile ilgili veriler sınırlıdır. Sıçan ve tavşanlarda yapılan gelişme toksisitesi çalışmalarında, yavrularda kemik ve diş anormalliklerine (örneğin eğri uzun kemikler ve dalgalı kaburgalar) rastlanmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesinden 8 hafta sonra geri döndürülebilmektedir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Stronsiyum ranelatin çevresel risk değerlendirmesi Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucu stronsiyum ranelatin çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve stronsiyum ranelat çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Aspartam (E951)

Maltodekstrin

Mannitol (E421)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

36 ay

Suyla sulandırıldıktan sonra oluşan süspansiyon 24 saat stabildir. Yine de hazırlandıktan sonra hemen içilmesi önerilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutular kağıt/ polietilen/ alüminyum/ polietilenden oluşan 28 tek dozluk paket içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Meydan Sokak, Beybi Giz Kule K: 21/22/23/24 34398 Maslak İstanbul

Tel: (212) 329 14 00

Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

116/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.12.2004

Son yenileme tarihi: 27.12.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....