

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİOSS 2 g efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablet 2 g stronsiyum ranelat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	1695,44 mg
Asesülfam potasyum (E950)	3,00 mg
Aspartam (E951)	10,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Vertebral ve kalça kırıkları riskini azaltmada postmenopozal osteoporoz tedavisinde endikedir (bakınız bölüm 5.1).

Yetişkin erkeklerde osteoporoz nedeniyle artan kırık riskinin önlenmesinde endikedir (bakınız bölüm 5.1.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen günlük doz, oral yoldan günde bir kez 2 g'lık 1 efervesan tablettir.

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 DİOSS öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş emilimi dikkate alındığında, DİOSS yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Efervesan tablet 1 bardak (150 ml) suda eritilerek içilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

DİOSS ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında) önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif - orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-70 ml/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Stronsiyum ranelat hepatik yoldan metabolize olmadığı için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Stronsiyum ranelatın çocuklar ve 18 yaş altındaki gençlerde etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Stronsiyum ranelatın etkililiği ve güvenliliği osteoporozu olan post-menopozal kadınlarda (100 yaşına kadar) ve primer diz osteoartriti olan hastalarda geniş bir yaş aralığında kanıtlanmıştır. Yaşa ilişkin olarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Böbrek yetmezliği:**

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, DİOSS kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında

olan hastalara önerilmemektedir (bakınız bölüm 5.2). İyi medikal uygulamalar (GMP) gereğince, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik takibi önerilmektedir. İleri derece böbrek yetmezliği gelişen hastalarda DİOSS ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünölmelidir.

Venöz tromboembolizm:

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

VTE riski olan 80 yaşın üzerindeki hastalar tedavi edilirken DİOSS ile sürekli tedavi gerekip gerekmediği tekrar değerlendirilmelidir. İmmobilizasyona yol açan bir hastalık veya durum oluşması halinde DİOSS mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir (bakınız 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 DİOSS sonlandırılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

DİOSS 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 ve TEN oluşumu açısından risk, tedavinin ilk haftasında ve DRESS için genellikle 3-6 haftada en yüksektir.

SJS ve 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, DİOSS tedavisi derhal sonlandırılmalıdır.

SJS, TEN veya DRESS'in kontrol altına alınmasında en iyi sonuçlar, erken tanıyla ve şüphelenilen ilacın derhal sonlandırılmasıyla elde edilir. İlacın erken aşamada sonlandırılması daha iyi prognozla ilişkilidir. Çoğu vakada, DİOSS'un sonlandırılmasıyla ve gerektiğinde

kortikosteroid tedavisine başlandıktan sonra DRESS'in sonucu olumlu olmaktadır. İyileşme yavaş olabilir ve bazı vakalarda, kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra sendromun yinelediği bildirilmiştir.

Hastada DİOSS kullanımıyla SJS, TEN veya DRESS geliştirse, bu hastada DİOSS 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 tibben plazma atomik emisyon spektrometri veya atomik emilim spektrometri metodları kullanılmalıdır.

Aspartam için uyarı

DİOSS, fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum için uyarı

DİOSS 2 g efervesan tabletin her dozu 20.18 mmol (464,172 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Potasyum için uyarı

DİOSS 2 g efervesan tabletin her dozu 1 mmol (39 mg)'den daha az potasyum ihtiva eder; bu dozda potasyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yemek, süt ve türevi ürünleri ve kalsiyum içeren ilaçlar stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle DİOSS bu ürünleri tükettikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bakınız bölüm 5.2).

Gastrointestinal seviyede divalent katyonlar oral tetrasiklinler ve kinolon antibiyotikler ile kompleks oluşturduğu ve emilimi azalttığı için, stronsiyum ranelat bu ilaçlarla aynı anda alınmamalıdır. Tedbir olarak, oral tetrasiklinler veya kinolon antibiyotikleri ile tedavi sırasında DİOSS tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

İn vivo klinik çalışmalar, stronsiyum ranelat ile beraber veya iki saat önce alınan alüminyum ve magnezyum hidrokfitlerinin, stronsiyum ranelat emiliminde az miktarda azalmaya (% 20-25 EAA azalması) sebep olduğunu göstermektedir. Ancak antasid DİOSS'tan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin DİOSS'tan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, DİOSS'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 DİOSS ile aynı anda reçete edilen medikal ürünlerle, hedef kitlede herhangi bir klinik etkileşim veya buna ilişkin olarak kan stronsiyum seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu rnler: NSAİİ'ler (asetilsalistik asit dahil), anilidler (rn. parasetamol), H₂ blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, diüretikler, digoksin ve kardiyak glikozidler, organik nitratlar ve kardiyak hastalıklar için kullanılan diğer vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, 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

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DİOSS 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 bakınız). **DİOSS 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 ranelatın araç ve makine kullanma yetisine etkisi önemsenmeyecek kadar az ya da hiç yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profil özeti:

Stronsiyum ranelat ile yaklaşık 8,000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. Stronsiyum ranelatın uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle stronsiyum ranelat (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 (bakınız bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi:

Klinik alışmalar ve/veya pazarlama sonrasında strontium 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ sistemi ile sınıflandırma Görülen sıklık: Advers etki	Advers etkiyi tecrübe eden hasta oranı (%)	
	Tedavi	
	Stronsiyum ranelat (n=3352)	Plasebo (n=3317)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Bilinmiyor*: Kemik iliği yetmezliği Eozinofili (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık) Lenfadenopati (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	- - -	- - -
Psikiyatrik hastalıklar Bilinmiyor*: Konfüzyon durumu İnsomnia	- -	- -
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın: Baş ağrısı Bilinçte rahatsızlıklar Hafıza kaybı Yaygın olmayan: Nöbet Bilinmiyor*: Parestezi Baş dönmesi Vertigo	%3,3 %2,6 %2,5 %0,4 - - -	%2,7 %2,1 %2,0 %0,1 - - -
Vasküler hastalıklar Yaygın: Venöz tromboembolizm (VTE)	%2,7	%1,9
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Bilinmiyor*: Bronşiyal hiperreaktivite	-	-

Gastrointestinal hastalıklar		
Yaygın:		
Bulantı	%7,1	%4,6
İshal	%7,0	%5,0
Gevşek dışkı	%1,0	%0,2
Bilinmiyor*:		
Kusma	-	-
Karın ağrısı	-	-
Oral mukozal iritasyon (stomatit ve/veya ağızda ülserasyon)	-	-
Gastroözofageal reflü	-	-
Dispepsi	-	-
Kabızlık	-	-
Flatulans	-	-
Ağız kuruluğu	-	-
Hepato-bilier hastalıklar		
Bilinmiyor*:		
Serum transaminazlarında artış (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-
Hepatit	-	-
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Yaygın:		
Dermatitis	%2,3	%2,0
Egzema	%1,8	%1,4
Seyrek:		
DRESS (bakınız bölüm 4.4)	-	-
Çok seyrek:		
Ciddi kütanoz advers reaksiyonlar: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz*** (bakınız bölüm 4.4)	-	-
Bilinmiyor*:		
Ciltte duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem)	-	-
Alopesi	-	-
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Bilinmiyor*:		
Kas-iskelet sistemi ağrıları (kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı)	-	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Bilinmiyor*:		
Periferik ödem	-	-
Pireksi (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-
Kırgınlık	-	-
Araştırmalar		
Yaygın:		

Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde artış**	%1.4	%0.6
--	------	------

* Pazarlama sonrası rapor edilen.

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

*** Asya ülkelerinde seyrek olarak rapor edilmiştir.

Şüpheli 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 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) tibben 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

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 arttırmaktadır; 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 iliyak krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.

Kalsiyumla karşılaştırıldığında, kemikte stronsiyum dağılımı (bakınız 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 stronsiyum ranelat 2 g/gün ile 3 yıl tedavi sonrasında ölçülen KMY değişiminin % 50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, DİOSS ile tedavi süresince, KMY ölçümlerinin yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır. Stronsiyum ranelat 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 rezorbsiyonununkiler (serum C-telopeptid ve üriner N-telopeptid çapraz bağlantılar) azalmıştır.

Stronsiyum ranelatın farmakolojik etkilerinin yanı sıra, 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'si olarak tanımlanmaktadır. Postmenopozal osteoporozla ilişkilendirilen risk

faktörleri arasında, düşük kemik kütlesi, düşük kemik mineral yoğunluğu, erken menopoz, sigara kullanımı hikayesi ve ailede osteoporoz hikayesi sayılmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak artmaktadır.

Postmenopozal osteoporozun tedavisi:

Stronsiyum ranelat 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, stronsiyum ranelat 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.

Stronsiyum ranelat, 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, stronsiyum ranelatın plaseboyla karşılaştırıldığında faydalı olduğunu göstermektedir.

Stronsiyum ranelatın 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

	Plasebo	Stronsiyum ranelat	Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CI %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 çalışmalarına katılan 80 yaşın üzerindeki hastaların ortak analizinde, stronsiyum ranelat 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'leri osteopenik aralıkta olan, yaygın kırığı olmayan ancak ek olarak kırık için en az bir risk faktörü taşıyan hastaların (N=176) çalışma sonrası analizinde, stronsiyum ranelat 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 stronsiyum ranelatın 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

	Plasebo	Stronsiyum ranelat	Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CI %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:

Stronsiyum ranelatın 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, 162 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.

Stronsiyum ranelat tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay gibi kısa bir zamanda plaseboya kıyasla KMY'de istatistiksel olarak anlamlı artışlar görülmüştür.

12 ayın sonunda ana etkililik kriteri olan ortalama lomber omurga KMY'sinde 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'si ve toplam kalça KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p<0,001$) görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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, DİOSS 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 klerensi yaklaşık 12 mL/dak (CV %22) ve renal klerensi 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 klerensi 30-70 ml/dak), kreatinin klerensi azaldıkça stronsiyum klerensi de azalmakta (30-70 ml/dak kreatinin klerensinden yaklaşık %30 azalma), dolayısıyla stronsiyum plazma seviyelerinde artışa sebep olmaktadır. Faz III çalışmalarda, hastaların %85'inin kreatinin klerensleri 30 ile 70 ml/dak arasında, %6'sı 30 ml/dak'nın altındadır ve ortalama kreatinin klerensi 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 klerensi 30 ml/dak'nın 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. Bu etkiler kemik stronsiyum seviyelerinde uzun dönem klinik kemik stronsiyum seviyelerinde olduğundan 2-3 kat fazla bildirilmiştir ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülmektedir.

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 ranelatın çevresel risk değerlendirme Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucunda stronsiyum ranelatın çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve stronsiyum ranelat çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Polivinilpirolidon (PVP K30)

Sodyum hidrojen karbonat

Polietilen glikol (Peg 6000)

Aspartam (E951)

Asesülfam potasyum (E 950)

Sukraloz (E 955)

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 56 efervesan tablet plastik tp/silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi

Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ

10.05.2013