

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

RASBY® 2 g oral süspansiyon için granül

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek dozluk paket 2 g stronsiyum ranelata eşdeğer 2560,86 mg stronsiyum ranelat 8.H₂O içerir.

Yardımcı maddeler:

Aspartam 20 mg
Mannitol 1101,14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için granül.

Açık sarı renkli, ince granül toz ile doldurulmuş düzgün paketler.

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

cidde 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.

RASBY®'nin 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 ranelatin emilimi gıda, süt ve türevi ürünlerin tüketiminden etkilendiğinden RASBY® öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş emilimi dikkate alındığında, RASBY® 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 ranelatin 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:

RASBY® 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:

RASBY®'nin çocuklar ve 18 yaş altındaki gençlerde etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

RASBY®'nin etkililiği ve güvenliliği osteoporozu olan yetişkin erkeklerde ve post-menopozal 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 (Bkz. Bölüm 4.3.).

Kardiyak iskemik olaylar:

Menopoz sonrası osteoporotik hastalarda yapılan toplu randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda miyokard infarktüsü plaseboya göre anlamlı derecede artmıştır (Bkz. 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) dikkatli bir incelemeden sonra stronsiyum ranelat ile tedavi edilmelidir (Bkz. 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. RASBY® , 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, RASBY® ile sürekli tedavi gerekip gerekmediği tekrar değerlendirilmelidir. İmmobilizasyona yol açan bir hastalık veya durum oluşması halinde RASBY® 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 RASBY® tedavisi sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, RASBY® 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 RASBY® ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünülmelidir.

Deri reaksiyonları:

RASBY® 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, interstisyel nefropati, interstisyel akciğer hastalığı] veya belirtileri) mevcutsa RASBY® 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, RASBY®'nin 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.

RASBY® kullanımıyla SJS, TEN veya DRESS gelişen hastalarda RASBY® 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:

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

Mannitol: Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda, süt ve türevi ürünleri ve kalsiyum içeren ilaçlar, stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle RASBY® 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 RASBY® tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

İn 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 stronsiyum ranelattan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin stronsiyum ranelattan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, RASBY®'nin 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 stronsiyum ranelat 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'ler (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)

RASBY® 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 görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3.).

RASBY®, gebelik döneminde kazara kullanılırsa 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 azdır 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 (Bkz. Bölüm 4.4.).

Menopoz sonrası osteoporotik hastalarda yapılan toplu randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda stronsiyum ranelat 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 iliği 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:

Baş ağrısı

Bilinçte rahatsızlıklar

Hafıza kaybı

Baş 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:

Bulanti

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)^s

Yaygın:

Ekzema

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 bozukluklar, 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:

Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde artış^a

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

* Asya ülkelerinde seyrek olarak 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.

^a Kas-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

Postmenapozal 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]).

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 aşımları 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 kuma yolu ile atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 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 kollajen 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 kütlesini, trabekla sayısını ve kalınlığını artırmaktadır; bunlar da kemik gücünde iyileşmeye neden olmaktadır.

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yzeeye 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 dağılımları (Bkz. Bölüm 5.2.) ve stronsiyumun artmış X-ışını emiliminin kombine etkisi, dual-foton X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) lmnde artışa yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin stronsiyum ranelat 2 g/gün ile 3 yıl tedavi sonrasında llen KMY değişiminin %50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, stronsiyum ranelat ile tedavi süresince, KMY lmlerinin 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 boyunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tedavi sonunda lomber kemikte %13-15, femur boyunda 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 prokolajenin C-terminal propeptidi) artmış ve kemik rezorpsiyonununkiler (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 menoz, 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

Çalışma	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	%11,8	%6,1	%49 (26-64), p<0,001

vertebral kırık			
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 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, 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. Stronsiyum ranelat 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 lumbar 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, stronsiyum ranelat alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitamini 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 klirensi arasında bir ilişki göstermemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede 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 çalışmalarında, 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 derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

İleri derecede 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

Stronsium ranelat'ın çevresel risk değerlendirme Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucunda stronsium ranelat'ın çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve stronsiyum ranelat çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltodekstrin
Mannitol (E421)
Aspartam (E951)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, tek dozluk PET/AL/PE tripleks pakette 28, 56, 84 veya 100'lük ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16
34382 Şişli- İSTANBUL
Tel no: 0212 220 64 00
Faks no: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/458

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
