

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROTELOS 2 g granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 2 g strontu ranelinianu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Żółty granulat

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkiej osteoporozy:

- u kobiet po menopauzie,
- u dorosłych mężczyzn,

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia niedokrwienne serca

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

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

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

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

Reakcje skórne

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

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

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

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

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

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

Interakcje w badaniach laboratoryjnych

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Nie obserwowano żadnych interakcji z doustnie przyjmowaną witaminą D.

W badaniach klinicznych u zdefiniowanej populacji nie wykazano żadnych interakcji lub istotnego wzrostu stężenia ranelinianu strontu we krwi z produktami leczniczymi, których powszechne przepisywanie wspólnie z produktem PROTELOS jest spodziewane. Do tych leków należą: niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy), anilidy (np. paracetamol), leki blokujące receptory H₂ i inhibitory pompy protonowej, leki moczopędne, digoksyna i glikozydy nasercowe, organiczne azotany i inne leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca, leki blokujące kanał wapniowy, leki blokujące receptory adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, selektywni agoniści β₂-adrenoreceptorów, doustne leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek, statyny, fibraty i pochodne benzodiazepin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ranelinianu strontu u kobiet w ciąży.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

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

Działania niepożądane są wymienione poniżej z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

* W krajach azjatyckich zgłaszane jako rzadko.

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

^a Frakcja mięśniowo-szkieletowa 3-krotnie powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych. W większości przypadków wartości te samoistnie wracały do normy bez zmian w leczeniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Zawał serca

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

In vivo ranelinian strontu:

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

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

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

W tkance kostnej leczonych zwierząt i ludzi stront jest głównie absorbowany na powierzchni kryształu a tylko nieznacznie zastępuje wapń na kryształach apatytu nowo formowanej kości.

Ranelinian strontu nie zmienia właściwości kryształu. W biopatach z grzebienia kości biodrowej uzyskanych po 60 miesiącach leczenia ranelinianem strontu w dawce 2 g/dobę w badaniach III fazy, nie obserwowano szkodliwego wpływu na jakość i mineralizację kości.

Łączny efekt dystrybucji strontu w kościach (patrz punkt 5.2) i zwiększona absorpcja promieniowania rentgenowskiego strontu w porównaniu z wapniem, prowadzi do zwiększenia mineralnej gęstości kości (BMD) mierzonej za pomocą dwufotonowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *DXA-dual-photon X-ray absorptiometry*). Dostępne dane wskazują, że te parametry stanowią około 50% mierzonych zmian BMD w ciągu 3 lat leczenia produktem PROTELOS w dawce 2 g/dobę. Fakt ten należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji zmian BMD podczas leczenia produktem PROTELOS. W badaniach III fazy, demonstrujących przeciwlamaniową skuteczność leczenia produktem PROTELOS, mierzoną średnim zwiększeniem BMD w porównaniu z wartościami początkowymi, wykazano około 4% roczne zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 2% w szyjce kości udowej, osiągając odpowiednio zwiększenie 13% do 15% i 5% do 6% po 3 latach, w zależności od badania.

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

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

Skuteczność kliniczna

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

Leczenie osteoporozy po menopauzie

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

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

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

Tabela 1: Pacjentki ze złamaniami kręgow i zmniejszenie względnego ryzyka

Badanie	Placebo	PROTELOS	Zmniejszenie względnego ryzyka vs placebo (95%CI), p value
SOTI	N=723	N=719	
Nowe złamania kręgow w ciągu 3 lat	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nowe złamania kręgow w ciągu pierwszego roku	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nowe kliniczne złamania w ciągu 3 lat	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Nowe złamania kręgow w ciągu 3 lat	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

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

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

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

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

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

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Absorpcja

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Ocena ryzyka dla środowiska

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

Ranelinian strontu nie wykazuje zagrożenia dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)

Maltodekstryna

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki papier/polietylen/Aluminium/polietylen.

Wielkości opakowań

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/288/001

EU/1/04/288/002

EU/1/04/288/003

EU/1/04/288/004

EU/1/04/288/005

EU/1/04/288/006

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22/05/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15/09/2016

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