

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRODAY D3 2 g/800 IU saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Stronsiyum ranelat	2,00 g
Vitamin D ₃	8,00 mg (800 IU'ya eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	1695,44 mg
Aspartam (E 951)	10,00 mg
Asesülfam potasyum (E 950)	3,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz..

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe.

Saşe içinde beyaz renkli granül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1 STRODAY D3 saşe kullanılır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi edilen hastalığın yapısı gereği, STRODAY D3'ün uzun süreli kullanımı amaçlanmıştır.

STRODAY D3 içeriğindeki stronsiyum ranelatın emilimi gıda, süt ve türevi ürünlerin tüketiminden etkilendiğinden STRODAY D3 öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş

emilimi dikkate alındığında, STRODAY D3 yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Önce saşe içeriği bir bardağa (150 ml) dökülür sonra üzeri su ile tamamlanır. Saşe suda karıştırılarak eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

STRODAY D3 ile tedavi edilen hastalar, eğer gıda ile yeterli karşılanmıyorsa, kalsiyum katkısı almalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-70 ml/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2). STRODAY D3 şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında) önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda STRODAY D3 ile tedavi sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

STRODAY D3'ün çocuklar ve gençlerde etkinliği ve güvenilirliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Stronsiyumun etkinliği ve güvenilirliği postmenopozal osteoporozu olan geniş yaş aralığındaki (100 yaşına kadar) kadınlarda kanıtlanmıştır. Yaşa ilişkin olarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

STRODAY D3 aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

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

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, STRODAY D3 kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olan hastalara önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2). İyi medikal uygulamalar (GMP) gereğince, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik takibi önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği gelişen hastalarda STRODAY D3 ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünülmelidir.

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

Ciddi alerjik reaksiyon görüldüğü takdirde STRODAY D3 ile tedavi kesilmelidir.

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. STRODAY D3, 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 STRODAY D3 ile sürekli tedavi gerekip gerekmediği tekrar değerlendirilmelidir. İmmobilizasyona yol açan bir hastalık veya durum oluşması halinde STRODAY D3 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 STRODAY D3 sonlandırılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

STRODAY D3 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, STRODAY D3 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, STRODAY D3 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 STRODAY D3 kullanımıyla SJS, TEN veya DRESS geliştirse, bu hastada STRODAY D3 herhangi bir zamanda tekrar başlatılmamalıdır.

Doktor tavsiyesi dışında yüksek dozda D vitamini ile birlikte kullanılmamalıdır.

D₃ vitamininin sürekli kullanılması gereken durumlarda böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.

STRODAY D3 saşenin her dozu 20,18 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

STRODAY D3'te aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi (ender rastlanan kalıtsal bir hastalık) olan hastalar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 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 STRODAY D3 bu ürünleri tükettikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

In vivo klinik çalışmalar, stronsiyum ranelat ile beraber veya iki saat önce alınan alüminyum ve magnezyum hidroksitlerinin, stronsiyum ranelat emiliminde az miktarda azalmaya

(%20-25 EAA azalması) sebep olduğunu göstermektedir. Ancak antasid STRODAY D3'ten 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin STRODAY D3'ten en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, STRODAY D3'ün önerilen kullanımının yatmadan önce olması sebebiyle, bu dozaj rejimi pratik olmadığından, ilaçların birlikte kullanımı kabul edilmektedir.

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 STRODAY D3 tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

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: NSAİD'ler (asetilsalisilik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H₂ blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, trombosit agresyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

D vitamininin diğer D vitaminleri veya analoglarını içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılması toksisite olasılığını arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

STRODAY D3 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 (bölüm 5.3'e bkz.).

Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalyüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden, Vitamin D'nin aşırı doz alınmasından kaçınılmalıdır.

STRODAY D3 gebelik döneminde kullanılmamalıdır, kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır.

D₃ vitamini (kolekalsiferol) ve onun aktif metabolitleri az miktarda anne sütüne geçer.

STRODAY D3 emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STRODAY D3'ün araç ve makine kullanma yetisine etkisi önemsenmeyecek kadar az ya da hiç yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

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.

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 klinik çalışmalarda stronsiyum ranelat tedavisiyle ilişkilendirilebilecek advers olaylar, istenmeyen etkiler olarak listelenmiştir (sıklık plaseboya karşı değerlendirilmiştir). İstenmeyen etkiler, sistem organ sınıfına göre sıralanmış ve şu sıklık tanımları kullanılarak, başlıklar altında toplanmıştır: 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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (%3,3'e karşı %2,7)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Venöz tromboembolizm (VTE) (%2,7'ye karşı %1,9)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı (%7,1'e karşı %4,6); ishal (%7,0'a karşı %5,0); gevşek dışkı (%1,0'a karşı %0,2)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Dermatit (%2,3'e karşı %2,0); egzama (%1,8'e karşı %1,4)

Tedavi başlangıcında, 80 yaşın altı veya üzerinde fark olmaksızın iki tedavi grubunda da görülen advers etkilerin türü ve sıklığı arasında hiçbir fark görülmemiştir.

Faz III çalışmalarında, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalar plasebo alanlar ile karşılaştırıldığında, 5 yılı aşkın sürede gözlenen venöz tromboembolizmin yıllık insidansı 1,4 (%95 GA=[1,0; 2,0]) rölatif risk ile yaklaşık olarak %0,7 olarak bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Faz III çalışmalarda, 5 yıl süresince, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı daha sıklıkla sinir sistemi rahatsızlıkları gözlenmiştir: bilinçte rahatsızlıklar (%2,6'ya karşı %2,1), hafıza kaybı (%2,5'e karşı %2,0) ve nöbet (%0,4'e karşı %0,1).

Laboratuvar Test Bulguları

Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde beliren geçici artış (normal dağılımın üst limitinin 3 katından fazla) stronsiyum ranelat grubu için %1,4 ve plasebo grubu için %0,6'dır. Pek çok vakada, bu değerler tedavide bir değişiklik yapılmaksızın normale dönmüştür.

Pazarlama sonrası aşağıdaki olaylar rapor edilmiştir:

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Kusma, karın ağrısı, stomatit ve/veya ağızda ülserasyon dahil oral mukozal irritasyon

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Serum transaminazlarında artış (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Bronşiyal hiperreaktivite

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kemik iliği hasarı, eozinofili (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık), lenfadenopati (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu gibi ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları. Eozinofili ve sistemik semptom ile görülen ilacın neden olduğu cilt döküntüsü (DRESS), gibi ciddi duyarlılık sendrom vakaları (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı gibi kas-iskelet sistemi ağrıları

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon, uykusuzluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Periferik ödem, yüksek ateş (derinin aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili)

D3 vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz bir şekilde uzatılması sonucu aşağıdaki istenmeyen etkiler gelişebilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalsüri, hiperkalsemi ve kanda arta kalan (rezidüel) azot miktarının yükselmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Kabızlık, mide gazı, bulantı, abdominal ağrı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Kaşıntı, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Renal ve üriner hastalıklar

Bilinmiyor: Poliüri, polidipsi, anüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Stronsiyum ranelat:

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 görülememiştir. 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.

D₃ vitamini:

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda İ.V izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya İ.V fosfat uygulanır.

D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir.

Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir.

Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıkları tedavisi için ilaçlar-kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar, Vitamin D₃

ATC Kodu: M05BX03 (Stronsiyum ranelat), A11CC05 (Vitamin D₃)

Stronsiyum ranelat

In vitro, stronsiyum ranelat:

- Hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör replikasyon ve kemik hücre kültüründe kolajen sentezini arttırır.

- Osteoklast farklılaşmasını ve rezorbsiyon aktivitesini azaltarak kemik tekrar emilimini (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 kemik kristal özelliklerini değiştirmez. Faz III çalışmalarında günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aylık tedavi sonrasında elde edilen iliyağ krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.

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

Faz III çalışmalarında, plaseboyla karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü ayından itibaren 3 yıla kadar, kemik yapımının biyokimyasal markerleri (kemiğe özgü alkalın fosfataz ve tip I prokolarjen'in C-terminal propeptidi) artmış ve kemik rezorbsiyonunkiler (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 gözlemlenmiştir, ancak bunların klinik sonuçları gözlemlenmemiştir.

Klinik etkinlik

Osteoporoz, normal genç popülasyonun ortalama değerinden 2,5 SD ve daha az belkemiği veya kalça BMD'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 ranelatın kırığa karşı çalışma programı plasebo kontrollü, iki Faz III çalışmasından oluşmaktadır: SOTI çalışmasına, osteoporoz teşhisi konan (düşük lomber BMD ve yaygın vertebra kırıkları) ve ortalama 70 yaş grubundaki 1,649 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. TROPOS çalışması, osteoporoz teşhisi konan (alt femoral boyun BMD 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 (GA %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 femoral boyun BMD'leri osteopenik menzilde 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 BMD T-değeri ≤ -3 SD (NHANES III kullanılarak üreticinin -2,4'e karşılık gelen menzili) ve yaş ≥ 74] bir hasta alt grubunda (n=1,997, yani TROPOS çalışma popülasyonunun %40'ı), çalışma sonrası analizde, 3 yıllık tedavi sonrasında stronsiyumun plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (Tablo 2).

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

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

D₃ vitamini

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür (D₂ vitamini). Bu madde bir ön vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole

ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidroksillenerek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)₂D₂ vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D₃ vitamini). Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün cildin güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25-(OH)₂D₃ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20-50 pg/mL kadardır; vitamin D'den oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan kalsiyum emilimini arttıran etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferolden gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol, kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir. Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D₃ vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D₃ vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

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:

Stronsiyum ranelat: Oral yoldan 2 g stronsiyum ranelat 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. Stronsiyum göreceli yavaş emilimi sebebiyle, STRODAY D3 alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitamininin stronsiyum ranelata maruz kalma üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

D₃ vitamini: D₂ ve D₃ vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin emilimi azalır. Emilen D vitaminlerinin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

Stronsiyum ranelat: Stronsiyum 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.

D₃ vitamini: D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir D vitamini-bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3-4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-(OH)₂ metabolitinininki 3-5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin depo görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu depo sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyotransformasyon:

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

D₃ vitamini: Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferole dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir ve 1,25-(OH)₂D₃ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin güneşe fazla maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm yavaşlar. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferolün ve kalsiferolün metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini bağlayan proteine en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır. İkinci basamak, 1-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubulusta olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-(OH)₂D₃) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granülomatöz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)₂D₃'dür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-

(OH)₂D₃ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar. Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi, 1-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatemi ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

Eliminasyon:

Stronsiyum ranelat: 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).

D₃ vitamini: D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girer.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

D₃ vitamini: Normal bireylerde, vitamin D çok yüksek dozlara kadar lineer bir emilim gösterir. Ancak endojen vitamin D miktarı, emilim bozuklukları, gıda alımı ve genetik durum vitamin D emilimini etkiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Stronsiyum ranelat: 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 çalışmalarında, hastaların %85'inin kreatinin klerensleri 30 ile 70 ml/dak arasında, %6'sı 30ml/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.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında), farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Stronsiyum ranelat: Popülasyon farmakokinetik verisi, yaş ile hedef popülasyondan stronsiyumun klerensi arasında bir ilişki göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Stronsiyum ranelat: Klinik öncesi veri, güvenlik 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 anomalilerine 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 anomalilerine (örneğin eğri uzun kemikler ve dalgalı kaburgalar) rastlanmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesinden 8 hafta sonra geri döndürülebilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Polivinilpirolidon (K 30)

Sodyum hidrojen karbonat

Poliyeten glikol (Peg 6000)

Aspartam (E 951)

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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 şaşe, PE/Alüminyum/Kuşe Kağıt 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 Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/14

Zeytinburnu/İSTANBUL

Tel : 0 212 481 67 38

Faks : 0 212 481 67 38

E-mail : info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

248/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :11.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ