Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/strelos-2g-oral-suspansiyon-hazirlamak-icin-granu
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M05BX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRELOS 2 g oral süspansiyon için granül içeren tek kullanımlık poşet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek dozluk paket 2 g stronsiyum ranelat içerir.

Yardımcı maddeler:

Aspartam .....20 mg

Mannitol .....1.86 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Granül

Oral süspansiyon hazırlamak için sarı homojen olmayan granül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Yetişkin erkeklerde osteoporoz nedeniyle artan kırık riskinin önlenmesinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Uygulama sıklığı ve süresi

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

Stronsiyum ranelatın emilimi gıda, süt ve türevi ürünlerin tüketiminden etkilendiğinden STRELOS öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş emilimi dikkate alındığında,

STRELOS yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli

Tek dozluk paketteki granüller, bir bardak su içinde süspansiyon haline getirilerek kullanılmalıdır. 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

STRELOS ileri derece 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

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

Pediatrik popülasyon

STRELOS'un çocuklar ve 18 yaş altındaki gençlerde etkililiği ve güvenliliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Derin ven trombozu ve pulmoner embolizm dahil şu anda ya da daha önceden venöz tromboembolik (VTE) olaylara ilişkin öyküsü olan hastalarda.

- Geçici ya da kalıcı immobilize hastalarda örn. ameliyat sonrası iyileşme ya da uzatılmış yatak istirahatı gibi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği:

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

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

Deri reaksiyonları:

STRELOS kullanımıyla, yaşamı tehdit edici kütanöz reaksiyonlar (Steven-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 toplanması 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, STRELOS 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, STRELOS 'un sonlandırılmasıyla ve gerektiğinde kortikosteroid tedavisine başlandıktan sonra DRESS'in sonucu olumlu olmaktadır. İyileşme yavaş olabilir ve bazı vakalarda, kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra sendromun yinelediği bildirilmiştir.

Hastada STRELOS kullanımıyla SJS, TEN veya DRESS geliştiyse, bu hastada STRELOS 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 spektometri metodları kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler:
STRELOS içerdiği fenilalanin sebebiyle, fenilketonürisi olan hastalara zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Yemek, süt ve türevi ürünleri ve kalsiyum içeren ilaçlar stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle STRELOS bu ürünleri tükettikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Gastrointestinal seviyede divalent katyonlar oral tetrasiklinler ve kinolon antibiyotikler ile kompleks oluşturduğu ve emilimi azalttığı için, stronsiyum ranelat bu ilaçlarla aynı anda

alınmamalıdır. Tedbir olarak, oral tetrasiklinler veya kinolon antibiyotikleri ile tedavi sırasında STRELOS 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 STRELOS 'tan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin STRELOS 'tan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, STRELOS 'un önerilen kullanımının yatmadan önce olması sebebiyle, bu dozaj rejimi pratik olmadığından, ilaçların birlikte kullanımı kabul edilmektedir.

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

Klinik araştırmalarda, genellikle STRELOS ile aynı anda reçete edilen medikal ürünlerle, hedef kitlede herhangi bir klinik etkileşim veya buna ilişkin olarak kan stronsiyum seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu ürünler: NSAID'ler (asetilsalislik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H_2 blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, diüretikler, digoksin ve kardiyak glikozidler, organik nitratlar ve kardiyak hastalıklar için kullanılan diğer vazodilatorler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, platelet agregasyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

STRELOS sadece postmenopozal kadınlarda kullanım için önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. Stronsiyum ranelat emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda erkek ve dişi fertilitesi üzerinde etkisi gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen Etkiler

Güvenlilik profili özeti:

STRELOS ile yaklaşık 8,000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. STRELOS'un uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle STRELOS (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 gurubundan 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).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:
Klinik çalışmalar ve/veya parzarlama sonrasında strontium ranelat ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

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

Organ sistemi ile sınıflandırma *Görülen sıklık:* Advers etki	**Advers etkiyi tecrübe eden hasta oranı (%)**	
	Tedavi	
	Stronsiyum ranelat (n=3352)	**Plasebo (n=3317)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Bilinmiyor:*		
Kemik iliği yetmezliği	-	-
Eozinofili (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-
Lenfadenopati (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-
Psikiyatrik hastalıkları		
Bilinmiyor:*		
Konfüzyon durumu	-	-
İnsomnia	-	-
Sinir sistemi hastalıkları		
Yaygın:		
Baş ağrısı	%3,3	%2,7

Bilinçte rahatsızlıklar	%2,6	%2,1
Hafıza kaybı	%2,5	%2,0
Yaygın olmayan:		
Nöbet	%0,4	%0,1
*Bilinmiyor**		
Parastezi	-	-
Baş dönmesi	-	-
Vertigo	-	-
Vasküler hastalıklar		
Yaygın:		
Venöz tromboembolizm (VTE)	%2,7	%1,9
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıkları		
Bilinmiyor:*		
Bronşiyal hiperreaktivite	-	-
Gastrointestinal hastalıklar		
Yaygın:		
Bulantı	%7,1	%4,6
İshal	%7,0	%5,0
Gevşek dışkı	%1,0	%0,2
Bilinmiyor:*		
Kusma	-	-
Karın ağrısı	-	-
Oral mukozal iritasyon (stomatit ve/veya ağızda ülserasyon)	-	-
Gastroözofajeal reflü	-	-
Dispepsi	-	-
Kabızlık	-	-
Flatulans	-	-
Ağız kuruluğu	-	-
Hepato-bilier hastalıklar		
*Bilinmiyor**		
Serum transaminazlarında artış (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-

Hepatit	-	-
Deri ve derialtı doku hastalıkları		
Yaygın:		
Dermatitis	%2,3	%2,0
Ekzema	%1,8	%1,4
Seyrek:		
DRESS (bkz. Bölüm 4.4)	-	-
Çok seyrek:		
Ciddi kütanoz advers reaksiyolar: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz*** (bkz. Bölüm 4.4)	-	-
Bilinmiyor:*		
Ciltte duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem)	-	-
Alopesi	-	-
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Bilinmiyor:*		
Kas-iskelet sistemi ağrıları (kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı)	-	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Bilinmiyor:*		
Periferal ödem	-	-
Pireksi (cilt reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş duyarlılık)	-	-
Kırgınlık	-	-
Araştırmalar		
Yaygın:		
Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde artış**	%1.4	%0.6

* Pazarlama sonrası rapor edilen.

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

*** Asya ülkelerinde *seyrek* olarak rapor edilmiştir.

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 kusma yolu ile atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

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

ATC kod: M05BX03

İn vitro, stronsiyum ranelat:

- Hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör replikasyon ve kemik hücre kültüründe kolajen sentezini artırır.
- Osteoklast farklılaşmasını ve rezorbsiyon aktivitesini azaltarak kemiğin tekrar rezorbsıyonunu 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, trabeküla sayısını ve kalınlığını artırmaktadır; bunlar da kemik gücünde iyileşmeye neden olmaktadır.

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal

yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatıt kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum ranelat kristal özelliklerini değiştirmez. Faz III çalışmalarında günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aylık tedavi sonrasında elde edilen iliyak krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.
Kalsiyumla karşılaştırıldığında, kemikte stronsiyum dağılımı (bkz. Bölüm 5.2) ve stronsiyumun artmış X-ışını emiliminin kombine etkisi, dual-foton X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde artışa yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin stronsiyum ranelat 2g/gün ile 3 yıl tedavi sonrasında ölçülen KMY değişiminin %50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, stronsiyum ranelat ile tedavi süresince, KMY ölçümlerinin yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır. Stronsiyum ranelat tedavisinin kırılmaya karşı etkinliğini gösteren faz III çalışmalarında, ölçülen ortalama KMY artışı, lumbar kemikte yıllık yaklaşık %4 ve femur boynunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tedavi sonunda lumbar kemikte %13-15, femur boynunda ise %5-6 artış gözlenmiştir.
Faz III çalışmalarda, plaseboyla karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü ayından itibaren 3 yıla kadar, kemik yapımının biyokimyasal markerleri (kemiğe özgü alkalin fosfataz ve tip I prokolajen'in C-terminal propeptidi) artmış ve kemik rezorbsiyonununkiler (serum C-telopeptid ve üriner N-telopeptid çapraz bağlantılar) azalmıştır.

Stronsiyum ranelatın farmakolojik etkilerinin yamsıra, kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) serum konsantrasyonlarında çok az azalma, kan fosfor konsantrasyonları ve toplam alkalin 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 menopoz, sigara kullanımı hîkayesi 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 (2g/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 ranelat'ın plaseboyla karşılaştırıldığında faydalı olduğunu göstermektedir.

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

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

	Plasebo	**Stronsiyum ranelat**	**Plaseboya karşı göreceli risk azalması (CI %95), p değeri**
SOTI	N = 723	N = 719	
3 yıl boyunca yeni vertebral kırık	%32,8	%20,9	%41 (27-52), p<0,001
1. yılın sonunda yeni vertebral kırık	%11,8	%6,1	%49 (26-64), p<0,001
3 yıl boyunca yeni klinik vertebral kırık	%17,4	%11,3	%38 (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	

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

SOTI ve TROPOS çalışmalarının katılan 80 yaşın üzerindeki hastaların ortak analizinde, stronsiyum ranelat 3 seneyi aşan tedavi süresince, yeni vertebral kırıkların göreceli oluşma riskim %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 oram 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 altgrubunda (n= 1,997, yani TROPOS çalışma popülasyonunun %40'ı), çalışma sonrası analizde, 3 yıllık tedavi sonrasında stronsiyum ranelat'ın plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (tablo 2).

Tablo 2: Kalça kırıkları olan hastalardaki vakalar ve KMY ≤-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 ranelat'ın erkeklerde osteoporoz tedavisindeki etkililiği 2 yıllık, çift-kör, plasebo kontrollü yüksek kırık riski bulunan (yaş ortalaması 72.7; ortalama lumbar KMY T-skoru -2.6; %28 yaygın vertebral kırık) 243 hasta (ITT popülasyonu, 162 hastaya stronsiyum ranelat verilmiştir) üzerinde yapılan çalışma ile kanıtlanmıştır. Çalışmanın genel analizleri 1. yılın sonunda yapılmıştır.

Tüm hastalara günlük kalsiyum (1000 mg) ve D vitamini (800 IU) takviyesi verilmiştir.

STRELOS 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, STRELOS alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitamininin stronsiyum ranelata maruz kalma üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

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

Böbrek yetmezliği

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

ml/dak'dır. Dolayısıyla, hafif ve orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

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

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sıçanlara kronik olarak oral yoldan verilen yüksek dozda stronsiyum ranelat, özellikle de kendinden kırıklar ve gecikmiş mineralizasyon olmak üzere kemik ve diş anormalliklerine yol açmıştır. Bu etkiler kemik stronsiyum seviyelerinde uzun dönem klinik kemik stronsiyum seviyelerinde olduğundan 2-3 kat fazla bildirilmiştir ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülmektedir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan gelişme toksisitesi çalışmalarında, yavrularda kemik ve diş anormalliklerine (örneğin eğri uzun kemikler ve dalgalı kaburgalar) rastlanmıştır. Bu etkiler tedavinin kesilmesinden 8 hafta sonra geri döndürülebilmektedir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

Strontium ranelat'ın çevresel risk değerlendirmesi Avrupa Çevresel Risk Değerlendirme Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır.

Bu değerlendirmelerin sonucu strontium ranelat'ın çevresel risk taşımadığı desteklenmiştir ve strontium ranelat çevreye zararlı değildir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Mannitol

Maltodekstrin

Aspartam

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemeleri; Kağıt/ Polietilen/Aluminyum/Polietilen saşe kullanılmıştır. Saşeler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içine 28 tek kullanımlık paket ile kullanma talimatı yerleştirilir.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen Arta Kalan Maddelerin imhası ve Diğer Özel Önlemler

"Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel : 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

254/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 03.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ