Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/434/dioss-2-g-28-efervesan-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M05BX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİOSS 2 g efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Stronsiyum ranelat	2 g

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	1695.44 mg
Asesülfam potasyum (E 950)	3.00 mg
Aspartam (E 951)	10.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde vertebral ve kalça kırıkları riskini azaltmada endikedir (bakınız bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği taktirde günde 1 efervesan tablet kullanılır.

Uygulama sıklığı ve süresi

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

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

yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanmalıdır (bakınız bölüm 4.5 ve 5.2)

Uygulama şekli:

Tablet 1 bardak (150 ml) suda eritilerek içilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

DİOSS'un çocuklar ve gençlerde etkinliği ve güvenilirliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, DİOSS kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında olan hastalara önerilmemektedir (bakınız bölüm 5.2). İyi medikal uygulamalar (GMP) gereğince, kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik takibi

önerilmektedir. İleri derecede böbrek yetmezliği gelişen hastalarda DİOSS ile tedaviye devam edilmesi, kişisel bazda düşünülmelidir.

Faz III plasebo kontrollü çalışmalarda, stronsiyum ranelat tedavisi pulmoner embolizmi de içeren, venöz tromboembolizm (VTE) vakalarının yıllık görülme sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Bunun nedeni bilinmemektedir. DİOSS, VTE riski yüksek olan, özellikle de VTE hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Riskli hastalar veya VTE riski taşıyabilecek hastaları tedavi ederken, olası VTE semptomları ve işaretlerine özel ilgi gösterilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

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.

Ciddi alerjik reaksiyon görüldüğü takdirde DİOSS ile tedavi kesilmelidir.

DİOSS kullanımı ile özellikle eozinofilii ve sistemik semptomlarla kendini gösteren, ilaca bağlı olarak deri üzerinde oluşan kızarıklık ve /veya döküntü ile karekterize, bazen fatal olabilen (DRESS) ciddi aşırı duyarlılık sendrom vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

DRESS sendromu ciltte döküntü, ateş, eozinofili ve birtakım sistemik etkiler (örn: adenopati, hepatit, interstisyel nefropati ve interstisyel akciğer hastalığı) ile karakterizedir. Belirtilen ortaya çıkış süresi genellikle 3 ile 6 hafta arasındadır. Belirtiler, ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi başlanmasından sonra düzelme göstermektedir. İyileşme yavaş olabilir ve bazı vakalarda kortikosteroid tedavisi durdurulduktan sonra sendromun tekrarlandığı bildirilmiştir.

Bu tür döküntü oluştuğunda hastalarda DİOSS ile tedavi hemen kesilmeli ve ilaca devam edilmeden tıbbi yardım alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları sebebiyle tedaviyi sonlandıran hastalar DİOSS ile tedaviye tekrar başlamamalıdırlar.

Aspartam için uyarı

Aspartam içerdiğinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum için uyarı

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

Potasyum için uyarı

DİOSS 2 g efervesan tablet her dozu 0.025 mmol (0.58 mg) potasyum ihtiva eder; yani esasında potasyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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 DİOSS'tan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin DİOSS'tan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, DİOSS'un önerilen kullanımının yatmadan önce olması sebebiyle, bu dozaj rejimi pratik olmadığından, ilaçların birlikte kullanımı kabul edilmektedir.

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

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

Klinik araştırmalarda, genellikle DİOSS ile aynı anda reçete edilen medikal ürünlerle, hedef kitlede herhangi bir klinik etkileşim veya buna ilişkin olarak kan sronsiyum seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu ürünler: NSAİD'ler (asetilsalistik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H_2 blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, platelet agresyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DİOSS sadece postmenopozal kadınlarda kullanım için önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Stronsiyum ranelatın gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi klinik veri bulunmamaktadır. Yüksek dozlarda hayvan çalışmalarında gebe sıçan ve tavşanların yavrularında geri dönüşebilir kemik etkisi görünmüştür (bölüm 5.3'e bakınız). DİOSS gebelik döneminde kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. Stronsiyum ranelat emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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

DİOSS ile yaklaşık 8,000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. DİOSS'un uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle DİOSS (n=3,352) veya plasebo (n=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 tedavisiyle ilişkilendirilebilecek istenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, bilinç bozukluğu, bilinç kaybı

Yaygın olmayan: Nöbet

Gastrointestinal rahatsızlıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, yumuşak dışkı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Dermatitis, egzema

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Venöz tromboemboli (VTE)

Laboratuvar bulguları

Kan kreatinin kinaz seviyelerinde artış (Pek çok vakada, bu değerler tedavide bir değişiklik yapılmaksızın normale dönmüştür)

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).

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 çalışmalarda, 5 yıl süresince, stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı daha sıklıkla sinir sitemi 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)

Pazarlama sonrası veriler

Gastrointestinal bozukluklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Serum transaminaz seviyelerinde artış

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 (bakınız 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.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Periferal ödem, pireksi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyonel durum

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşial hiperaktivite

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 kusma yolu ile atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: M05BX

***In vitro*, stronsiyum ranelat:**

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

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır.

Stronsiyum ranelat kristal özelliklerini değiştirmez. Faz III çalışmalarında günde 2 g stronsiyum ranelat ile 60 aylık tedavi sonrasında elde edilen iliyak krest kemiği biyopsilerinde, kemik kalitesi veya mineralizasyonunda azalma etkileri görülmemiştir.

Kalsiyumla karşılaştırıldığında, kemikte stronsiyum dağılımı (bakınız bölüm 5.2) ve stronsiyumun artmış X-ışını emiliminin kombine etkisi, dual-foton X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümünde iyileşmeye yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin DİOSS 2g/gün ile 3 yıl tedavi süresince, BMD değişiminin % 50'sine karşılık gelmektedir. Bu konu, DİOSS ile tedavi süresince, BMD ölçümlerinin yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır. DİOSS tedavisinin kırılmaya karşı etkinliğini gösteren faz III çalışmalarında, ölçülen ortalama BMD artışı, lumbar kemikte yıllık yaklaşık %4 ve femoral boyunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tadavi sonunda lumbar 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 alkalin 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 alkalen 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 orteoporoz hikayesi sayılmaktadır. Osteoporozun klinik sonucu kırıklardır. Kırık riski, risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak artmaktadır.

Postmenopozal osteoporozun tedavisi

DİOSS'un kırığa karşı çalışma programı plasebo kontrollü, iki Faz III çalışmasından oluşmaktadır: SOTI çalışmasına, osteoporoz teşhisi konan (düşük lumbar 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, DİOSS 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 azl cm. kısalma olarak tanımlanmaktadır) göreceli risk %38 oranında azalmıştır.

DİOSS, 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, DİOSS'un plaseboyla karşılaştırıldığında faydalı olduğunu göstermektedir.

DİOSS'un 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	**DİOSS**	**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, STRONOS 3 seneyi aşan tedavi süresince, yeni vertebral kırıkların göreceli oluşma riskini %32 azaltmıştır (vaka oranı plasebo ile %26,5 iken, stronsiyum ranelat %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, DİOSS 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 DİOSS'un plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (tablo 2).

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

	Plasebo	**DİOSS**	**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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Stronsiyum ranelat 2 stabil stronsiyum atomu ve 1 ranelik asit molekülünden oluşmakta ve organik kısım, moleküler ağırlık, farmakokinetik ve molekülün kabul edilebilirliği açısından en iyi uyuşmayı sağlamaktadır. Stronsiyum ve ranelik asidin farmakokinetiği, sağlıklı genç erkeklerde ve sağlıklı postmenopozal kadınlarda değerlendirilmiş, aynı zamanda yaşlı kadınları da içeren postmenopozal osteoporozlu kadınlarda da uzun dönem etkileri gözlemlenmiştir.

Yüksek polaritesi sebebiyle ranelik asidin emilim, dağılım ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. Ranelik asidin birikimi yoktur, hayvan ve insanlarda metabolizmasıyla ilgili bir kanıt görülmemiştir. Emilen ranelik asit değişmeden böbrekler yoluyla elimine olmaktadır.

Emilim:

2 g. Stronsiyum ranelat oral alımından sonra, stronsiyumun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir (aralık %19-27). En yüksek plazma konsantrasyonlarına 2 g'lık tek doz alımından 3-5 saat sonra ulaşılmaktadır. Stronsiyum ranelatın kalsiyum veya gıda ile alımı, yemekten 3 saat sonra alınması ile karşılaştırıldığında stronsiyumun biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltmaktadır. Stronsiyum göreceli yavaş emilimi sebebiyle, DİOSS alımından hemen önce veya sonra kalsiyum ve gıda alımından kaçınılmalıdır. Oral yoldan alınan D vitaminin stronsiyum ranelata maruz kalma üzerine hiçbir etkisi görülmemiştir.

Dağılım:

Stronsiyum 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 enzimleri inhibe etmemektedir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kalça kemiği tepe stronsiyum içeriği ve EAA arasında lineer ilişki gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

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

Geriyatrik popülasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veri, güvenlilik farmakoloji, 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 anormaliliklerine 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 anormaliliklerine (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 (PVP K30)

Sodyum hidrojen karbonat

Polietilenglikol (Peg 6000)

Aspartam (E951)

Asesülfam Potasyum (E 950)

Sukraloz (E 955)

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.
Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Caddesi

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2 / 2

Güngören / İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ