

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONTİRAN 2 g oral süspansiyon için granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek dozluk poşet 2 g stronsiyum ranelat'a eşdeğer 2,56g stronsiyum ranelat oktahidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951).....0.02 g
Mannitol (E421)..... 0.963 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için açık sarı granüller.

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:

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

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 ONTİRAN öğünler arasında kullanılmalıdır. Ancak yavaş emilimi dikkate alındığında, ONTİRAN yatmadan önce ve tercihen akşam yemeğinden en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Tek dozluk poşetteki granüller, bir bardak su içinde süspansiyon haline getirilerek kullanılmalıdır. Her ne kadar çalışmalarda stronsiyum ranelatın hazırlandıktan sonra

süspansiyon içinde 24 saat stabil kaldığı gözlemlenmiş olsa da, süspansiyon hazırlandıktan hemen sonra içilmelidir.

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalar, eğer gıda ile yeterli derecede karşılanmıyorsa, D vitamini ve kalsiyum takviyesi 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). ONTİRAN ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın altında) önerilmemektedir (bkz. 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:

Stronsiyum ranelatın çocuklar ve gençlerde etkinliği ve güvenilirliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Stronsiyum ranelatın 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, ONTİRAN kreatinin klerensi 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 ONTİRAN 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 (bkz. bölüm 4.8). Bunun nedeni bilinmemektedir. ONTİRAN, 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 tibben plazma atomik emisyon spektrometri veya atomik emilim spektrometri metodları kullanılmalıdır.

ONTİRAN içerdığı fenilalanin sebebiyle, fenilketonürisi olan hastalara zararlı olabilir.

Ciddi alerjik reaksiyon görüldüğü takdirde ONTİRAN ile tedavi kesilmelidir.

Stronsiyum ranelat kullanımı ile özellikle eozinofili ve sistemik semptomlarla kendini gösteren, ilaca bağlı olarak deri üzerinde oluşan kızarıklık ve/veya döküntü ile karakterize, bazen fatal olabilen ciddi aşırı duyarlılık sendrom (DRESS) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

DRESS sendromu ciltte döküntü, ateş, eozinofili ve birtakım sistemik etkiler (örn: adenopati, hepatit, interstisyel nefropati ve interstisyel akciğer hastalığı) ile karakterizedir. Belirtilerin 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 ONTİRAN ile tedavi hemen kesilmeli ve ilaca devam edilmeden tıbbi yardım alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları sebebiyle tedaviyi sonlandıran hastalar ONTİRAN ile tedaviye tekrar başlamamalıdır.

ONTİRAN her poşette 0.963 g mannitol içermektedir. Mannitol, 10 g'ın üzerindeki dozlarda hafif derecede laksatif etkiye neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yemek, süt ve türevi ürünler ve kalsiyum içeren ilaçlar stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını yaklaşık %60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle ONTİRAN 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 eğri altında kalan alan (EAA) azalması) sebep olduğunu göstermektedir. Ancak antasid stronsiyum ranelattan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin ONTİRAN'dan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, ONTİRAN'ın 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 ONTİRAN tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

Oral yoldan alınan D vitamini takviyesi 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: non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (asetilsalisik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H₂ blokerleri ve proton pompası inhibitörleri, diüretikler, digoksin ve kardiyak glikozidler, organik nitratlar ve

kardiyak hastalıklar için kullanılan diğer vazodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, selektif beta-2 adrenoseptör agonistleri, oral antikoagülanlar, platelet agregasyon inhibitörleri, statinler, fibrat ve benzodiazepin türevleridir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ONTİRAN sadece postmenopozal kadınlarda kullanım için önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Stronsiyum ranelatın gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi klinik veri bulunmamaktadır. Yüksek dozlarda yapılan hayvan çalışmalarında gebe sıçan ve tavşanların yavrularının kemikleri üzerinde geri dönüşümlü etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). **ONTİRAN gebelik döneminde kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.**

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. Stronsiyum ranelat emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

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

Stronsiyum ranelat ile yaklaşık 8000 katılımcıyı içeren klinik çalışmalar yapılmıştır. Stronsiyum ranelat'ın uzun dönem güvenilirliği, faz III çalışmalar ile 60 ay süreyle stronsiyum ranelat (n=3352) veya plasebo (n=3317) kullanılarak postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunda ortalama yaş 75'tir 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 hiçbir fark görülmemiştir.

Stronsiyum ranelat ile genel advers etki oranı plasebo grubundan farksızdır ve rastlanan advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir. En sık görülen advers etki bulantı ve ishal olup genellikle tedavinin başında başlayıp, tedavinin ilerleyen safhalarında iki grup arasında fark

gözlemlenmemiştir. Tedavinin durdurulma sebebi genellikle bulantıdır (Plasebo grubunda %1.3 ve stronsiyum ranelat grubunda %2.2 oranındadır).

Faz III çalışmaları sırasında 5 yıl süresince gözlenen yıllık venöz tromboembolizm vakaları (VTE), stronsiyum ranelat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı 1.4 mutlak riskle (CI %95, [1.0:2.0]) yaklaşık %0.7'dir (bkz bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrasında stronsiyum ranelat ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

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

Sistem organ sınıfı Görülen sıklık: Advers etki	Advers etkiyi tecrübe eden hasta oranı (%)	
	Tedavi	
	Stronsiyum ranelat (n=3352)	Plasebo (n=3317)
Psikiyatrik hastalıklar <i>Bilinmiyor*</i> : Konfüzyon durumu	-	-
Sinir sistemi hastalıkları <i>Yaygın:</i> Baş ağrısı Bilinçte rahatsızlıklar Hafıza kaybı <i>Yaygın olmayan:</i> Nöbet	%3.3 %2.6 %2.5 %0.4	%2.7 %2.1 %2.0 %0.1
Vasküler hastalıklar <i>Yaygın:</i> Venöz tromboembolizm (VTE)	%2.7	%1.9
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar <i>Bilinmiyor*</i> : Bronşiyal hiperraktivite	-	-
Gastrointestinal hastalıklar <i>Yaygın:</i> Bulantı İshal Gevşek dışkı <i>Bilinmiyor*</i> : Kusma Karın ağrısı Oral mukozal iritasyon (stomatit ve / veya ağızda ülserasyon)	%7.1 %7.0 %1.0 - - -	%4.6 %5.0 %0.2 - - -
Hepato-bilier hastalıklar <i>Bilinmiyor*</i> :		

Serum transaminazlarında artış (ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş)	-	-
Deri ve deri altı doku bozuklukları <i>Yaygın:</i> Dermatit Egzama <i>Bilinmiyor* :</i> Ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem) Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve DRESS dahil ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4)	%2.3 %1.8 - -	%2.0 %1.4 - -
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları <i>Bilinmiyor* :</i> Kas-iskelet sistemi ağrıları (kas spazmı, miyalji, kemik ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrı)	-	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar <i>Bilinmiyor* :</i> Periferik ödem Pireksi (ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş)	- -	- -
Araştırmalar <i>Yaygın:</i> Kreatinin kinaz (CK) aktivitesinde artış**	%1.4	%0.6

* Pazarlama sonrası rapor edilen

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

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 görülmemiştir. Klinik çalışmalarda uygulanan diğer doz aşımaları 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 grup: Kemik hastalıkları tedavisi için ilaçlar - Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar

ATC kodu: M05BX03

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 kemiğin tekrar rezorbsiyonunu azaltır.

Bunlar da, kemik döngüsünün kemik yapımı yönünde yeniden dengelenmesini sağlamaktadır.

Stronsiyum ranelatın aktivitesi çeşitli klinik olmayan deneylerde incelenmiştir. Özellikle, sağlam sıçanlarda, stronsiyum ranelat trabeküler kemik kütlelerini, 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 apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum ranelat kemiğin 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 (BMD) ölçümünde artışa yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin stronsiyum ranelat 2g/gün ile 3 yıl tedavi sonrasında ölçülen 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 femur boynunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tedavi sonunda lomber 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 alkalın 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 yanısıra, kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) serum konsantrasyonlarında çok az azalma, kan fosfor konsantrasyonları ve toplam alkalın fosfataz aktivitesinde artış gözlemlenmiş ancak bunların klinik sonuçları görülmemiştir.

Klinik etkinlik

Osteoporoz, normal genç popülasyonun ortalama değerinden 2,5 SD ve daha az belkemiği veya kalça 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 ranelat'ın 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 1649 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. TROPOS çalışması, osteoporoz teşhisi konan (alt femoral boyun BMD ve yarısından fazlasında yaygın kırık) ve ortalama 77 yaş grubundaki 5091 postmenopozal kadını içermektedir. SOTI ve TROPOS çalışmaları beraber, 80 yaşının üzerindeki 1556 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 takviyesi 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 çalışmalarına katılan 80 yaşın üzerindeki hastaların ortak analizinde, stronsiyum ranelat 3 seneyi aşan tedavi süresince, yeni vertebral kırıkların göreceli oluşma riskini %32 azaltmıştır (vaka oranı plasebo ile %26,5 iken, stronsiyum ranelat ile %19,1).

SOTI ve TROPOS çalışmalarının ortak analizinden lumbar kemik ve/veya femur boynu BMD'leri osteopenik aralıkta olan, yaygın kırığı olmayan ancak ek olarak kırık için en az bir risk faktörü taşıyan hastaların (N=176) çalışma sonrası analizinde, stronsiyum ranelat 3 yıl

süresince ilk vertebral kırık riskini %72 azaltmıştır (vertebral kırık vaka oranı plasebo ile %12,0 iken stronsiyum ranelat ile %3,6).

TROPOS çalışmasından ayrıca, yüksek kırık riski taşıyan ve belirli bir medikal durumu olan [femoral boyun BMD T-değeri ≤ -3 SD (NHANES III kullanılarak üreticinin $-2,4$ 'e karşılık gelen aralıkta) ve yaş ≥ 74] bir hasta alt grubunda (n=1997, 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 BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) ve yaş ≥ 74 olan hastalarda göreceli risk azalması

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

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 çalışmalarında, hastaların %85'inin kreatinin klerensleri 30 ile 70 ml/dak arasında, %6'sı 30 ml/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'ın altında), farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Aspartam (E951)
Maltodekstrin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Sulandırılarak hazırlanan süspansiyon 24 saat boyunca stabildir. Buna rağmen, süspansiyonun hazırlandıktan hemen sonra içilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2).

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

12 µ PET film/12µ Al.Folyo/60 µ PE Film poşet folyo

28 poşet içeren kutu

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

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10 Ümraniye 34768 İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

239/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ