

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXTTELOS 2 g oral çözelti hazırlamak için efervesan toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Stronsiyum ranelat 2,00 g

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen karbonat 1695,44 mg

Aspartam (E951) 10,00 mg

Asesülfam potasyum 3,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

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 (bakınız bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Önerilen doz, oral yoldan günde bir kez 2 g'lık bir saşedir.

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

Uygulama şekli:

Saşe içeriği bardağa dökülür ve üzerine 1 bardak su ilave edilir. Saşe suda eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Geriyatrik popülasyon:**

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

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-70 ml/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz bölüm 5.2). FİXTELOS şiddetli 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:

FİXTELOS'un 18 yaş altı çocuklar ve gençlerde etkinliği ve güvenilirliği üzerinde yeterli veri olmadığı için, bu yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Stronsiyum ranelat ile tedavi edilen ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik güvenliği verisinin yetersiz olması nedeniyle, FİXTELOS 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. Şiddetli böbrek yetmezliği gelişen hastalarda FİXTELOS 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). Bunun nedeni bilinmemektedir. FİXTELOS, 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.

Laboratuvar testleriyle etkileşim:

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

Deri reaksiyonları:

FİXTELOS kullanımı ile özellikle eozinofili ve sistemik semptomlarla kendini gösteren, ilaca bağlı olarak deri üzerinde oluşan kızarıklık ve /veya döküntü ile karakterize, bazen ölümcül 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 FİXTELOS ile tedavi hemen kesilmeli ve ilaca devam edilmeden tıbbi yardım alınmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları sebebiyle tedaviyi sonlandıran hastalar FİXTELOS ile tedaviye tekrar başlamamalıdır.

Sodyum uyarısı

FİXTELOS saşe her dozunda 20,18 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam uyarısı

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

Potasyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (39 mg)'dan daha az 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 ranelatin biyoyararlanımını yaklaşık % 60-70 azaltabilmektedir. Bu nedenle FİXTTELOS bu ürünleri tükettikten en az iki saat sonra kullanılmalıdır (bkz 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 FİXTTELOS'tan 2 saat sonra alındığında emilim neredeyse etkilenmemektedir. Dolayısıyla, antasidlerin FİXTTELOS'tan en az iki saat sonra alınması önerilmektedir. Ancak, FİXTTELOS'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 FİXTTELOS tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

Oral yoldan alınan D vitamini katkısı ile herhangi bir etkileşimi 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: NSIAD'ler (asetilsalisilik asit dahil), anilidler (örn. parasetamol), H₂ blokörleri ve proton pompası inhibitörleri, diüretikler, digoksin ve kardiyak glikozidler, organik nitratlar ve kardiyak hastalıklarda kullanılan diğer vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, ACE 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)

FİXTTELOS 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).

FİXTTELOS gebelik döneminde kullanılmamalıdır, kazara kullanılıyorsa kullanımı kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Stronsiyum süte salgılanır. Stronsiyum ranelat emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yürütülen fertilite çalışmalarında erkek ve dişiler üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FİXTTELOS'un araç ve makine kullanma yetisine etkisi önemsenecek 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.

80 yaşın altı veya üzerinde fark olmaksızın iki tedavi grubunda da 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 venöz tromboembolizm vakalarının (VTE) yıllık insidansı, 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).

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), bilinç bozuklukları (% 2,6'ya karşı % 2,1), hafıza kaybı (% 2,5'a karşı % 2,0)

Yaygın olmayan: Nöbet (% 0,4'e karşı % 0,1)

Gastrointestinal rahatsızlıklar

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

Vasküler hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

Laboratuvar Test Bulguları

Yaygın: Kreatinin fosfokinaz (CPK)'da 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:

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşiyal hiperaktivite

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Kusma, karın ağrısı, stomatit ve/veya ağızda ülserasyon dahil oral mukozal iritasyon, gastroözofageal reflü, dispepsi, konstipasyon, flatülans

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Serum transaminaz seviyelerinde artış (derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili), hepatit

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyonel durum, insomnia

Deri ve derialtı bozuklukları

Bilinmiyor: Döküntü, kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem gibi deride aşırı duyarlılık reaksiyonları. Eozinofili ve sistemik semptom ile görülen ilacın neden olduğu deri döküntüsü (DRESS), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz gibi ciddi duyarlılık sendrom vakaları (bakınız 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), saç dökülmesi

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Periferik ödem, pireksi (derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kemik iliği yetmezliği, eozinofili (derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili), lenfadenopati (derideki aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili)

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 geç 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) tibben herhangi bir olay gözlemlenmemiştir.

Süt veya antasitler aktif maddenin emilimini azaltmakta yardımcı olabilir. Doz aşımı durumunda absorbe olmamış ilaç kuma 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: M05BX03

Etki mekanizması:

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, trabekla sayısını ve kalınlığını artırmaktadır; bunlar da kemik gücünde iyileşmeye neden olmaktadır.

Tedavi edilen insan ve hayvanların kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yzeyeye 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 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 iyileşmeye yol açmaktadır. Eldeki veri, bu faktörlerin 2g/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, lumbar kemikte yıllık yaklaşık %4 ve femoral boyunda yıllık yaklaşık %2'dir; çalışmaya göre 3 yıllık tedavi 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 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 menoz, 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 (SOTI ve TROPOS) 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, 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: Hastalarda vertebral kırık insidansı 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 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, 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 altgrubunda (n=1,997, yani TROPOS çalışma popülasyonunun %40'ı), çalışma sonrası analizde, 3 yıllık tedavi sonrasında stronsiyum ranelatın plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kalça kırığı riskini %36 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (tablo 2).

Tablo 2: Kalça kırıkları insidansı 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 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 ranelatın 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. Kararlı duruma 2 haftalık tedavi sonrasında ulaşılır. 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, FİXTELOS 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 dağılıma 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:

Veri mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

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 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.

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiğine ilişkin veri yoktur. Stronsiyumun farmakokinetik özellikleri nedeniyle etkilemesi beklenmemektedir.

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

Pvp K30

Sodyum hidrojen karbonat

Peg 6000

Aspartam (E951)

Asesülfam Potasyum (E950)

Sukraloz (E955)

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 saşe, PE /Aluminyum /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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Tozkoparan Mahallesi

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/6

Güngören/İSTANBUL

Telefon : 0 212 481 40 98

Faks : 0 212 481 40 98

e-mail : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ