

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PROTELOS 2 g granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename paketėlyje yra 2 g stroncio ranelato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:
vieno paketėlio sudėtyje taip pat yra 20 mg aspartamo (E951).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai.
Granulės yra geltonos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sunkios osteoporozės gydymas:

- moterims po menopauzės,
- suaugusiems vyrams,

esant didelei lūžių rizikai, kai gydymas kitais vaistiniais preparatais, patvirtintais osteoporozėi gydyti, nėra galimas dėl, pavyzdžiui, kontraindikacijų arba netoleravimo. Moterims po menopauzės stroncio ranelatas mažina stuburo ir šlaunikaulio lūžių riziką (žr. 5.1 skyrių).

Sprendimas skirti stroncio ranelato turi būti pagrįstas visų paciento rizikų individualiu įvertinimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti tik gydytojas, turintis osteoporozės gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama gerti po vieną 2 g paketėlį kartą per parą.

Dėl osteoporozės pobūdžio ją stroncio ranelatu reikia gydyti ilgai.

Stroncio ranelato absorbciją mažina maistas, įskaitant pieną ir jo produktus, todėl PROTELOS reikia gerti tarp valgių. Kadangi stroncio ranelatas absorbuojamas lėtai, PROTELOS reikia gerti prieš miegą, geriausia praėjus bent dviem valandoms po valgio (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Stroncio ranelatu gydomos pacientės turi vartoti vitamino D bei kalcio papildų, jei su maistu į organizmą jų patenka nepakankamai.

Senyvi pacientai

Stroncio ranelato veiksmingumas ir saugumas nustatinėtas osteoporozė sergantiems įvairaus amžiaus (įskaitant ir šimtamečius) suaugusiems vyrams ir moterims po menopauzės. Nustatyta, jog priklausomai nuo amžiaus dozės keisti nereikia.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.), stroncio ranelatu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 30 – 70 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

PROTELOS saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo būdas

Vartoti per burną.

Paketėliuose esančias granules reikia ištirpinti mažiausiai 30 ml (maždaug trečdalyje įprastos stiklinės) vandens ir vartoti kaip suspensiją.

Nors vartojimo tyrimų metu nustatyta, kad stroncio ranelatas, paruoštas suspensijos pavidalu, yra patvarus 24 valandas, paruoštą suspensiją reikia vartoti nedelsiant.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esami ar anksčiau buvę venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai, įskaitant giliųjų venų trombozę ir plaučių emboliją.
- Laikina ar nuolatinė imobilizacija, pavyzdžiui, gyjant po chirurginės operacijos ar dėl ilgo gulėjimo lovoje.
- Nustatyta, esama arba anksčiau buvusi išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga.
- Nekontroliuojama hipertenzija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies išemijos reiškiniai

Apibendrinus atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo osteoporozė sergančios pacientės po menopauzės, duomenis, buvo pastebėtas reikšmingas miokardo infarkto padažnėjimas PROTELOS gydytoms pacientėms, palyginti su pacientėmis, gavusiomis placebo (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą reikia įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

Pacientus, kuriems yra reikšmingų širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), stroncio ranelatu reikia gydyti tik atidžiai tai apsvarsčius (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Taikant gydymą PROTELOS, šią širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką reikia reguliariai įvertinti, įprastai kas 6–12 mėnesių.

Gydymą reikia nutraukti, jeigu pacientui pasireiškia išeminė širdies liga, periferinė arterijų liga, galvos smegenų kraujagyslių liga arba jeigu hipertenzija tampa nekontroliuojama (žr. 4.3 skyrių).

Venų tromboembolija

III fazės kontrolinių (poveikis lygintas su placebo sukeliamu) tyrimų metu gydymas stroncio ranelatu buvo susijęs su metiniu venų tromboembolijos (VTE), įskaitant plaučių emboliją, atvejų padaugėjimu (žr. 4.8 skyrių). To priežastis nežinoma. PROTELOS yra kontraindikuotinas (jo negalima skirti)

pacientams, kuriems yra buvę venų tromboembolijos reiškinių (žr. 4.3 skyrių). Pacientai, kuriems yra VTE rizika, šio vaisto turi vartoti atsargiai.

Poreikį tęsti gydymą PROTELOS reikia dar kartą apsvarstyti, kai gydomi vyresni kaip 80 metų pacientai, kuriems yra VTE rizika. Gydymą PROTELOS reikalinga nutraukti kiek įmanoma greičiau, jei pacientas serga liga arba yra būklės, dėl kurios reikalinga imobilizacija (žr. 4.3 skyrių), bei imtis atitinkamų profilaktinių priemonių. Gydymo atnaujinti negalima tol, kol negrįžtama prie pirminės būsenos ir pacientas netampa visiškai mobilus. Pasireiškus VTE, gydymą PROTELOS reikia nutraukti.

Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Apie gydymo stroncio ranelatu saugumą pacienčių, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kaulams, duomenų nėra, todėl ligonėms, kurių kreatinino klirensas yra < 30 ml/min., PROTELOS vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Atsižvelgiant į geros gydymo praktikos reikalavimus, rekomenduojama periodiškai tirti pacienčių, kurioms yra lėtinis inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkciją. Jeigu prasideda sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti, ar nereikėtų PROTELOS vartojimą nutraukti.

Odos reakcijos

Vartojant PROTELOS buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas odos reakcijas (Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaisto sukeltą bėrimą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Pacientams reikia paaiškinti apie požymius ir simptomus bei patarti atidžiai stebėti odos reakcijas.

Didžiausia SDS arba TEN pasireiškimo rizika yra pirmosiomis gydymo savaitėmis, o DRESS atveju 3–6 gydymo savaitėmis.

Jeigu pasireiškia SDS arba TEN simptomai ar požymiai (pvz., progresuojantis odos bėrimas dažnai su pūslelėmis arba gleivinių pažeidimais), arba DRESS (pvz., bėrimas, karščiavimas, eozinofilija ir sisteminiai požymiai (pvz., adenopatija, hepatitas, intersticinė nefropatija, intersticinė plaučių liga), gydymą PROTELOS reikia nedelsiant nutraukti.

Geriausių rezultatų gydant SDS, TEN arba DRESS pasiekama anksti diagnozavus ligą ir nedelsiant nutraukus bet kokio įtartiną vaisto vartojimą. Ankstyvas vaisto vartojimo nutraukimas yra susijęs su geresne prognoze. DRESS baigtis daugeliu atvejų yra palanki nutraukus PROTELOS vartojimą bei, jei reikalinga, pradėjus taikyti gydymą kortikosteroidais. Sveikimas gali būti lėtas, ir yra duomenų apie kelis sindromo recidyvo atvejus, pasireiškusius nutraukus kortikosteroidų terapiją.

Jeigu vartojant PROTELOS pacientui išsivystė SDS, TEN arba DRESS, paciento gydymo PROTELOS jokių metu atnaujinti negalima.

Buvo gauta pranešimų apie didesnę, nors vis dar retą padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant odos bėrimą, SDS arba TEN pasireiškimą pacientams, kilusiems iš Azijos (žr. 4.8 skyrių).

Retrospektyviojo atvejų ir kontrolės farmakogenetinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad HLA-A*33:03 ir HLA-B*58:01 aleliai yra galimi su stroncio ranelatu susijusio SDS ar TEN Kinijos hanių tautos pacientams genetiniai rizikos veiksniai. Kai įmanoma, prieš pradėdant Kinijos hanių kilmės pacientų gydymą PROTELOS, galima apgalvotai iširti dėl HLA-A*33:03 ir HLA-B*58:01 alelių. Jeigu tyrimo metu aptinkamas vienas arba aptinkami abu aleliai, pradėti vartoti PROTELOS negalima. Vis dėlto, genotipavimo būdu neaptikus šių alelių, SDS ar TEN pasireiškimo tikimybės atmesti irgi negalima.

Poveikis laboratoriniams tyrimams

Stroncis daro įtaką kolorimetriniu metodu nustatomo kalcio kiekio kraujyje ir šlapime tyrimų duomenims. Vadinas, tikslų kalcio kiekį kraujyje ir šlapime reikia nustatinėti induktyviai sujungtos plazmos atominės emisijos arba absorbcijos spektrometrija.

Pagalbinė medžiaga

PROTELOS granulėse yra aspartamo - medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Maistas, įskaitant pieną ir jo produktus, bei vaistiniai preparatai, kuriuose yra kalcio, gali apytikriai 60 - 70 % sumažinti biologinį stroncio ranelato prieinamumą. Vadinasi, tarp PROTELOS maisto bei minėtų preparatų vartojimo reikia daryti ne trumpesnę kaip 2 val. pertrauką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kadangi divalenciniai katijonai virškinimo trakte gali sudaryti kompleksinius junginius su išgertais tetraciklinų (pvz. doksiciklinas) ir chinolonų (pvz. ciprofloksacinas) grupių antibiotikais ir dėl to mažina jų absorbciją, stroncio ranelato kartu su šiais vaistiniais preparatais vartoti nerekomenduojama. Saugumo sumetimais, gydant geriamaisiais tetraciklinų arba chinolonų grupės antibiotikais, PROTELOS vartojimą reikia laikinai sustabdyti.

Klinikinės sąveikos tyrimų *in vivo* duomenys rodo, jog išgėrus aliuminio ir magnio hidroksidų kartu su stroncio ranelatu arba likus 2 val. iki jo vartojimo, stroncio ranelato absorbcija šiek tiek sumažėja (20-25% sumažėja AUC), o išgėrus antacidinių preparatų, praėjus 2 val. po stroncio ranelato vartojimo, pastarojo preparato absorbcija beveik nekinta. Vadinasi, antacidinių preparatų geriau gerti praėjus bent dviem valandoms po PROTELOS vartojimo, tačiau kadangi PROTELOS patariama gerti einant miegoti, todėl priimtinas ir jų vartojimas kartu.

Stroncio ranelato sąveikos su išgertais vitamino D papildais nepastebėta.

Klinikinių tyrimų metu stroncio ranelato vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių, tikėtina, bus skiriama vartoti kartu su PROTELOS, klinikai nepalankios sąveikos ar reikšmingo stroncio kiekio padidėjimo kraujyje atvejų nebuvo. Jiems priskiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (tarp jų acetilsalicilo rūgštis), anilidai (pavyzdžiui, paracetamolis), H₂ receptorių blokatoriai, protonų siurblio inhibitoriai, diuretikai, digoksinas ir kitokie širdies glikozidai, organiniai nitratai bei kiti kraujagysles plečiantys preparatai nuo širdies ligų, kalcio kanalų blokatoriai, beta adrenoblokatoriai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, selektyvaus poveikio β₂ adrenoreceptorių agonistai, geriamieji antikoagulantai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, statinai, fibratai ir benzodiazepinų dariniai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie stroncio ranelato poveikį nėščioms moterims nėra.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad triušių ir žiurkių, vaikingumo laikotarpiu vartojusių dideles stroncio ranelato dozes, jauniklių kaulams pasireiškė laikinas poveikis (žr. 5.3 skyrių). Jei PROTELOS nėštumo metu pavartojama netyčia, vartojimą būtina nutraukti.

Žindymas

Fiziniai ir cheminiai duomenys rodo, kad stroncio ranelato patenka į motinos pieną. Žindymo krūtimi metu PROTELOS vartoti negalima.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu poveikio patinų ir patelių vaisingumui nestebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Stroncio ranelatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

PROTELOS poveikis nustatinėtas klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo beveik 8000 moterų. Ilgalaikio vartojimo saugumas nustatinėtas III fazės tyrimais, kurių metu moterys, sergančios osteoporoze po menopauzės, ne ilgiau kaip 60 savaites vartojo 2 g stroncio ranelato paros dozę

(n = 3352) arba placebo (n = 3317). Įtraukimo į tyrimą metu pacienčių amžiaus vidurkis buvo 75 metai, 23% jų buvo 80 – 100 metų.

Apibendrinus atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo osteoporozė segančios pacientės po menopauzės, duomenis, dažniausios reakcijos buvo pykinimas ir viduriavimas, kurios paprastai pasireiškė gydymo pradžioje, o tolesnio gydymo metu jų dažnis abiejose tiriamųjų grupėse pastebimai nesiskyrė. Gydymą reikėjo nutraukti daugiausiai dėl vėmimo. Pacienčių, kurios įtraukimo į tyrimą metu buvo jaunesnės nei 80 metų ir kurios buvo vyresnės, grupėse nepageidaujamų reiškinių pobūdis nesiskyrė.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau aprašytos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė klinikinių tyrimų metu ir (arba) pradėjus tiekti stroncio ranelatą į rinką.

Nepageidaujami reiškiniai yra išvardyti toliau ir sutrikimų dažnis vertinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Limfadenopatija (susijusi su padidėjusio jautrumo odos reakcijomis)
	Reti	Kaulų čiulpų nepakankamumas # Eozinofilija (susijusi su padidėjusio jautrumo odos reakcijomis)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nemiga
	Nedažni	Sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas
		Sąmonės sutrikimai
		Atminties praradimas
		Svaigulys
		Parestezija
Nedažni	Traukuliai	
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	Dažni	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Venų tromboembolija (VTE)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Padidėjęs bronchų reaktyvumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pykinimas
		Viduriavimas ir skystos išmatos
		Vėmimas
		Pilvo skausmas
		Virškinimo trakto skausmas
		Gastroezofaginis refluksas
		Dispepsija
		Vidurių užkietėjimas
	Dujų susikaupimas virškinimo trakte	
	Nedažni	Burnos gleivinės sudirginimas (stomatitas ir (arba) burnos išopėjimas)
Burnos džiūvimas		
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Dažni	Hepatitis
	Nedažni	Transaminazių aktyvumo serume padidėjimas (susijęs su padidėjusio jautrumo odos reakcijomis)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Padidėjusio jautrumo odos reakcijos (bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, angioneurozinė edema) [§]
	Dažni	Egzema
	Nedažni	Dermatitas
		Nuplikimas
	Reti	DRESS (žr. 4.4 skyrių)#
Labai reti	Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos (SONR): Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė* (žr. 4.4 skyrių) #	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas (raumenų spazmas, mialgija, kaulų skausmas, artralgija ir skausmas galūnėse) [§]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Periferinė edema
	Nedažni	Karščiavimas (susijęs su padidėjusio jautrumo odos reakcijomis)
		Negalavimas
Tyrimai	Dažni	Padidėjęs kreatininfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje ^a

[§] Dažnis klinikinių tyrimų metu nurodomas panašus vaisto ir placebo grupėse.

* Azijos šalyse nurodomi kaip reti.

Nepageidaujamų reakcijų, kurios nebuvo stebėtos klinikinių tyrimų metu, 95% pasikliautinio intervalo viršutinė riba yra ne didesnė kaip 3/X, kai X nusakomas visų susijusių klinikinių tyrimų ir studijų imčių suma.

^a Raumenų ir skeleto frakcija 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą. Dažniausiai šie rodikliai grįždavo į normos ribas savaime, nekeičiant gydymo.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Venų tromboembolija

III fazės tyrimų metu stroncio ranelatu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, metinis VTE dažnis per 5 metus buvo apie 0,7%, o santykinė rizika buvo 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]). (žr. 4.4 skyrių).

Miokardo infarktas

Apibendrinus atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo osteoporozė segančios pacientės po menopauzės, duomenis, buvo pastebėtas reikšmingas miokardo infarkto padažnėjimas PROTELOS gydytoms pacientėms, palyginti su pacientėmis, gavusiomis placebo (1,7 % palyginus su 1,1 %), santykinė rizika 1,6 (95 % pasikliautinis intervalas = [1,07; 2,38]).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikiniu tyrimu, kurio metu sveikos menopauzės sulaukusios moterys 25 paras kasdien gėrė po 4 g stroncio ranelato, įrodyta, jog medikamentas toleruojamas gerai. Sveikiems jauniems savanoriams vyrams, išgėrusiems ne didesnę kaip 11 g vienkartinę dozę, specifinių simptomų neatsirado.

Gydymas

Per dideles dozes vartojant klinikinių tyrimų metu (net 4 g paros dozė vartota 147 paras) klinikai svarbių reiškinų neatsirado .

Norint sumažinti stroncio ranelato absorbciją, galima duoti gerti pieno ar antacidinių preparatų. Jei išgerta labai didelė dozė, neabsorbuotą medikamento dalį galima pašalinti sukėlus vėmimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo kaulų ligų, kiti vaistiniai preparatai, veikiantys kaulo struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas – M05BX03

Veikimo mechanizmas

In vitro stroncio ranelatas:

- kaulinio audinio kultūroje skatina kaulo formavimąsi, kaulo ląstelių kultūroje didina osteoblastų pirmtakų replikaciją ir kolageno sintezę;
- mažina kaulo rezorbciją, slopindamas osteoklastų diferenciaciją ir jų rezorbcinį aktyvumą.

Dėl minėto poveikio kaulų medžiagų apykaita iš naujo subalansuojama taip, kad dominuotų kaulo formavimasis.

Stroncio ranelato aktyvumas nustatinėtas įvairiais ikiklinikiniais tyrimais. Nustatyta, jog preparatas didina, ypač sveikoms žiurkėms, kaulinių sijelių kaulo masę, sijelių kiekį ir storį. Dėl to kaulai sustiprėja.

Gydomų gyvūnų ir žmonių kauliniame audinyje stroncis daugiausiai adsorbuojamas apatito kristalų paviršiuje, šiek tiek jo, apsieičiant su kalciumu, patenka į naujai besiformuojančiame kaule esančius apatito kristalus. Kristalų savybių stroncio ranelatas nekeičia. III fazės tyrimų metu atlikus žmogaus klubakaulio skiauterės biopsijos tyrimą po ne daugiau kaip 60 mėnesių gydymo 2 g stroncio ranelato paros doze, žalingo preparato poveikio kaulo kokybei ar mineralizacijai nepastebėta.

Kadangi stroncio ranelatas pasiskirsto kauluose (žr. 5.2 skyrių) ir rentgeno spinduliai jo absorbuoja daugiau negu kalcio, kaulų mineralų tankį (KMT) įmanoma matuoti dvejopa fotonų ir rentgeno spindulių absorbcimetrija (*DXA*). Turimi duomenys rodo, kad nuo minėtų faktorių priklausė maždaug 50% išmatuojamų kaulų pokyčių, atsiradusių per tris gydymo 2 g PROTELOS paros doze metus. Interpretuojant KMT pokyčius, atsiradusius gydymo PROTELOS metu, į tai reikia atsižvelgti. III fazės tyrimų, įrodančių PROTELOS veiksmingumą saugant nuo kaulų lūžių, metu PROTELOS vartojančių moterų juosmeninės stuburo dalies kaulų tankis per metus padidėjo maždaug 4%, šlaunikaulio kaklelio – 2%, o po trijų gydymo metų jis padidėjo atitinkamai 13 - 15% ir 5 - 6% (priklauso nuo tyrimo metodo).

III fazės tyrimų metu PROTELOS vartojusioms moterims, palyginti su vartojusiomis placebo, (poveikis lygintas su placebo) laikotarpiu nuo trečio mėnesio iki trijų metų padaugėjo biocheminių kaulo formavimosi žymenų (kaului specifinės šarminės fosfatazės ir I prokolageno tipo C-galinio propeptido) , o biocheminių kaulų rezorbcijos žymenų (skersinio ryšio kraujo serumo C-telopeptido ir šlapimo N-telopeptido) kiekis sumažėjo

Dėl stroncio ranelato sukulto farmakologinio poveikio antriniai kraujo serume šiek tiek sumažėjo kalcio ir parathormono (PTH) koncentracija, padidėjo fosforo ir bendras šarminės fosfatazės kiekis, tačiau dėl to klinikai paekmių nebuvo.

Veiksmingumas gydant žmogų

Osteoporozė diagnozuojama tada, kai stuburo arba klubų KMT yra mažesnis už sveiko jauno žmogaus KMT 2,5 vidutinio kvadratinio jo nuokrypio (SD) arba daugiau. Osteoporozės po menopauzės pasireiškimą skatina įvairūs rizikos veiksniai, tarp jų maža kaulų masė, mažas KMT, ankstyva

menopauzė, rūkymas bei kraujo giminaičių osteoporozė. Klinikinė osteoporozės pasekmė – kaulų lūžiai. Jų rizika didėja su osteoporozės rizikos veiksnių kiekio didėjimu.

Osteoporozės po menopauzės gydymas:

PROTELOS veiksmingumas saugant nuo kaulų lūžių nustatinėtas dviem III fazės kontroliniais (poveikis lygintas su placebo sukeliama) tyrimais: SOTI ir TROPOS. SOTI tyrime dalyvavo 1 649 osteoporozė po menopauzės (mažas juosmeninės stuburo dalies KMT, buvo stuburo lūžių) sergančios moterys, kurių vidutinis amžius – 70 metų. TROPOS tyrime dalyvavo 5 091 osteoporozė po menopauzės (mažas šlaunikaulio kaklelio KMT, daugiau negu pusei jų buvo kaklelio lūžių) sergančios pacientės, kurių vidutinis amžius – 77 metai. Iš visų SOTI ir TROPOS tyrimus pradėjusių pacienčių 1 556 (23,1%) buvo vyresnės nei 80 metų. Abiejų tyrimų metu, be įprastinio gydymo (2 g stroncio ranelato paros dozės arba placebo), pacientės vartojo ir pritaikytą kalcio ir vitamino D papildų.

SOTI tyrimo metu PROTELOS vartojančioms moterims per tris metus santykinė naujo stuburo lūžio rizika sumažėjo 41% (žr. 1-ąją lentelę). Poveikis tapo pastebimas nuo pirmųjų gydymo metų. Maždaug tiek pat naudingas poveikis pasireiškė ir toms moterims, kurioms prieš gydymą buvo dauginių lūžių. Klinikinių stuburo lūžių, t. y. susijusių su nugaros skausmu ir (arba) ūgio sumažėjimu bent 1 cm, santykinė rizika sumažėjo 38%. Be to, PROTELOS vartojusioms moterims ūgio sumažėjimo ne mažiau kaip 1 cm dažnis buvo mažesnis negu vartojusioms placebo. Gyvenimo kokybės tyrimų specifine skale QUALIOST bei sveikatos būklės nustatymo bendrąją skale SF-36 duomenys rodo, jog gydymas PROTELOS yra naudingesnis už gydymą placebo. PROTELOS veiksmingumas mažinant naujo stuburo lūžio riziką patvirtintas TROPOS tyrimu, kuriame dalyvavo ir osteoporozė sergančios moterys, kurioms iki tyrimo dėl trapumo kaulai nebuvo lūžę.

1 lentelė. Stuburo lūžio dažnis ir santykinis rizikos sumažėjimas

Tyrimas	Placebas	PROTELOS	Santykinės (palyginti su placebo poveikiu) rizikos sumažėjimas (95% CI), p reikšmė
SOTI	N = 723	N = 719	
Naujas stuburo lūžis per 3 metus	32,8%	20,9%	41% (27 - 52), p < 0,001
Naujas stuburo lūžis per pirmus metus	11,8%	6,1%	49% (26 - 64), p < 0,001
Naujas klinikinis stuburo lūžis per 3 metus	17,4%	11,3%	38% (17 - 53), p < 0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Naujas stuburo lūžis per 3 metus	20,0%	12,5%	39% (27 - 49), p < 0,001

Bendra SOTI ir TROPOS tyrimų analizė rodo, jog PROTELOS vartojančioms moterims, kurios įtraukimo į tyrimą metu buvo vyresnės nei 80 metų, per 3 gydymo metus santykinė naujo stuburo lūžio rizika sumažėjo 32% (naujas stuburo lūžis įvyko 19,1% stroncio ranelato vartojusių pacienčių ir 26,5% moterų, vartojusių placebo).

Tolesnės (*a-posteriori*) SOTI ir TROPOS tyrime dalyvavusių moterų, kurių juosmeninės stuburo dalies ir (arba) šlaunikaulio kaklelio KMT buvo būdingas osteopenijai ir kurioms kaulų lūžio nebuvo, tačiau buvo bent vienas jo rizikos veiksnys ((N = 176), tyrimų rezultatų analizės duomenys rodo, jog per 3 gydymo metus pirmo stuburo lūžio riziką PROTELOS sumažino 72% (jis įvyko 3,6% stroncio ranelato vartojusių moterų ir 12% pacienčių, vartojusių placebo).

Tolesnė (*a-posteriori*) tyrimo rezultatų analizė atlikta ir tų TROPOS tyrime dalyvavusių ne jaunesnių kaip 74 metų moterų, kurios buvo ypač svarbios medicinos požiūriu ir kurioms buvo didelė kaulų

lūžio rizika: šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralų tankio T rodmuo buvo ≤ -3 SD (naudojant NHANES III, gamintojo nustatyta riba yra $-2,4$ SD) ($n = 1977$, t.y. 40 % visų TROPOS tyrime dalyvavusių moterų). Gauti rezultatai rodo, jog šioms pacientėms PROTELOS, palyginti su placebo, klubų lūžio riziką per 3 metus sumažino 36% (žr. 2-ąją lentelę).

2 lentelė. Klubų lūžio dažnis ir santykinės rizikos sumažėjimas pacientėms, kurių KMT yra $\leq -2,4$ SD (NHANES III), amžius – ≤ 74 metai

Tyrimas	Placebas	PROTELOS	Santykinis (palyginti su placebo poveikiu) rizikos sumažėjimas, (95% CI), p reikšmė
TROPOS	N = 995	N = 982	
Klubo lūžis per 3 metus	6,4%	4,3%	36% (0 - 59), p = 0,046

Osteoporozės gydymas vyrams:

PROTELOS veiksmingumas vyrams, sergantiems osteoporozė, buvo įrodytas 2 metų trukmės, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu po vienerių metų atlikus pagrindinę analizę 243 pacientams (atrinktų gydyti pacientų populiacijoje [angl. *Intention to treat population*] 161 pacientui buvo skiriama stroncio ranelato), kuriems buvo didelė kaulų lūžių rizika (vidutinis amžius 72,7 metų, vidutinis juosmens slankstelio KMT T balas $-2,6$; 28 % nustatytas stuburo slankstelių lūžis).

Visiems pacientams kiekvieną dieną buvo skiriama kalcio (1000 mg) ir vitamino D (800 TV) papildų. Statistiškai reikšmingas kaulų mineralų tankio (KMT) padidėjimas, palyginus su placebo, buvo stebimas jau po 6 mėnesių, pradėjus gydymą PROTELOS.

Po 12 mėnesių buvo stebimas statistiškai reikšmingas pagrindinio veiksmingumo kriterijaus stuburo slankstelių vidutinio KMT padidėjimas (E (SE) = 5,32 % (0,75); 95 % PI = [3,86; 6,79]; p < 0,001), panašus į tą, kuris buvo stebimas pagrindiniuose III fazės kaulų lūžių prevencijos tyrimuose, kurie buvo atlikti su moterimis po menopauzės.

Po 12 mėnesių buvo stebimas statistiškai reikšmingas šlaunikaulio kaklelio ir viso klubo KMT padidėjimas (p < 0,001).

Vaikai ir paaugliai

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų su PROTELOS visuose vaikų pogrupiuose su osteoporozė (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams ir paaugliams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Stroncio ranelatą sudaro 2 stabilus stroncio atomai ir 1 ranelo rūgšties molekulė, kuri yra organinė molekulės dalis, lemianti optimalią molekulės santykinę molekulinę masę, vaistinio preparato farmakokinetiką ir priimtinumą. Stroncio ir ranelo rūgšties farmakokinetika nustatinėta jaunų sveikų vyrų ir sveikų menopauzės sulaukusių moterų organizme. Ilgai vartojamų šių medžiagų farmakokinetika tirta vyrų, sergančių osteoporozė, ir moterų, įskaitant senyvas, sergančių osteoporozė po menopauzės, organizme.

Kadangi ranelo rūgšties poliškumas yra didelis, jos absorbcija, pasiskirstymas ir prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų yra maži. Organizme ranelo rūgštis nesikaupia, taip pat nėra duomenų, kad gyvūnų ar žmonių organizmuose ji būtų metabolizuojama. Absorbuota ranelo rūgštis greitai išsiskiria pro inkstus nepakitusi.

Absorbcija

Išgėrus 2 g stroncio ranelato, absoliutus biologinis stroncio prieinamumas yra maždaug 25% (19 - 27%). Išgėrus vienkartinę 2 g dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 3 – 5 val. Pusiausvyrinė koncentracija kraujyje nusistovi po 2 gydymo savaičių. Kartu su kalciumu ar maistu pavartoto stroncio ranelato biologinis prieinamumas yra maždaug 60 - 70% mažesnis, negu išgerto, praėjus 3 val. po valgio. Kadangi stroncis absorbuojamas palyginti lėtai, todėl prieš PROTELOS

vartojimą ir po jo nereikėtų valgyti ar gerti kalcio. Kartu vartojami geriamieji vitamino D papildai stroncio ekspozicijai organizme įtakos nedaro.

Pasiskirstymas

Stroncio pasiskirstymo tūris yra apie 1 l/kg. Prie žmogaus kraujo plazmos baltymų stroncio prisijungia mažai (25%), jo afinitetas kauliniam audiniui yra didelis. Žmogaus klubakaulio skiauterės biopsijos tyrimo, atlikto po 60 mėnesių gydymo 2 g stroncio ranelato paros doze, rezultatai rodo, kad po 3 metų vartojimo stroncio koncentracijos kauluose gali tapti pastovi. Duomenų apie stroncio eliminacijos iš pacientų kaulų kinetiką po gydymo duomenų nėra.

Biotransformacija

Stroncis yra divalentis katijonas, todėl organizme nemetabolizuojamas. Citochromo P450 fermentų aktyvumo jis neslopina.

Eliminacija

Stroncio eliminacija nepriklauso nuo vartojimo laiko ir dozės dydžio. Pusinės efektyvios eliminacijos laikas yra apie 60 valandų. Stroncis išsiskiria pro inkstus ir virškinimo traktą. Jo klirensas kraujo plazmoje yra apie 12 ml/min. (CV 22%), inkstuose – apie 7 ml/min. (CV 28%).

Farmakokinetika ypatingų populiacijų pacientų organizme

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetiniai duomenys rodo, jog nuo amžiaus tariamasis stroncio klirensas nepriklauso.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacienčių, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 30 - 70 ml/min.), organizme stroncio klirensas yra mažesnis, kadangi yra mažesnis kreatinino klirensui (jei kreatinino klirensas yra 30 – 70 ml/min., stroncio klirensas būna apie 30% mažesnis). Dėl to padidėja stroncio kiekis kraujo plazmoje. 85% III fazės tyrimuose dalyvavusių moterų kreatinino klirensas įtraukimo į tyrimą metu buvo 30 – 70 ml/min., 6% – mažesnis kaip 30 ml/min., o vidutinis kreatinino klirensas buvo maždaug 50 ml/min. Todėl pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie stroncio ranelato farmakokinetiką pacienčių, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml/min.), organizme nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie stroncio farmakokinetiką pacienčių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme nėra. Atsižvelgiant į preparato farmakokinetines savybes, kepenų funkcijos sutrikimas įtakos farmakokinetikai neturėtų daryti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinių saugumo, genotoksiškumo bei galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Grauzikams, ilgai enteriniu būdu skiriant dideles stroncio ranelato dozes, atsirado kaulų ir dantų sutrikimų: daugiausiai spontanių lūžių ir mineralizacijos sulėtėjimas. Stroncio ranelato skyrimą nutraukus, minėti pokyčiai išnyko. Toks poveikis atsirado tuo atveju, kai stroncio kiekis kauluose buvo 2 – 3 kartus didesnis negu atsirandantis žmogaus kauluose taikant gydymą iki 3 metų. Duomenys apie stroncio ranelato kaupimąsi kauluose, kai šio preparato skiriamą ilgesnį laiką, yra riboti.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimų rezultatai rodo, jog žiurkių ir triušių jaunikliams galimi kaulų ir dantų pokyčiai anomalijos (pvz., išlinkę ilgieji kaulai, banguoti šonkauliai). Medikamento vartojimą nutraukus, žiurkių jaunikliams jie per 8 savaites išnyko.

Rizikos aplinkai vertinimas (ERA)

Stroncio renalato rizikos aplinkai vertinimas buvo atliktas laikantis Europos rizikos aplinkai vertinimo rekomendacijų.

Stroncio renalatas rizikos aplinkai nekelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Aspartamas (E951)

Maltodekstrinas

Manitolis (E421)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

- 3 metai.

- Ištirpinus vandenyje, suspensija yra patvari 24 valandas. Vis dėlto paruoštą suspensiją rekomenduojama išgerti nedelsiant (žr. 4.2 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Popieriniai, polietileno, aliuminio, polietileno paketėliai

Pakuotės dydis

Dėžutė, kurioje yra 7, 14, 28, 56, 84 arba 100 paketėlių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/288/001

EU/1/04/288/002

EU/1/04/288/003

EU/1/04/288/004

EU/1/04/288/005

EU/1/04/288/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004-09-21

Paskutinio perregistravimo data 2014-05-22

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>.