

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROTELOS 2 g granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje strontii ranelas 2 g.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje též 20 mg aspartamu (E951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.

Žluté granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba závažné osteoporózy:

- u žen po menopauze,
- u dospělých mužů,

s vysokým rizikem fraktury, u kterých léčba jinými léčivými přípravky schválenými pro léčbu osteoporózy není možná z důvodu například kontraindikací nebo intolerance. U žen po menopauze stroncium-ranelát snižuje riziko vertebrálních a kyčelních fraktur (viz bod 5.1).

Rozhodnutí o předepsání stroncium-ranelátu musí být založeno na posouzení celkového rizika jednotlivého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou osteoporózy.

Dávkování

Doporučená dávka je jeden 2g sáček jednou denně perorálně.

Vzhledem k povaze léčeného onemocnění je stroncium-ranelát určen k dlouhodobému užívání.

Absorpce stroncium-ranelátu se snižuje jídlem, mlékem a mléčnými výrobky, proto by měl být PROTELOS užíván v době mezi jídly. Vzhledem k pomalé absorpci by měl být PROTELOS užíván před spaním, nejlépe alespoň dvě hodiny po jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Pacienti léčení stroncium-ranelátem by měli užívat doplňky vitamínu D a vápníku, pokud je jejich příjem stravou nedostatečný.

Starší pacienti

Účinnost a bezpečnost stroncium-ranelátu byla stanovena na širokém věkovém spektru (až do věku 100 let při zařazení) dospělých mužů a žen po menopauze trpících osteoporózou. Není nutná úprava dávky ve vztahu k věku.

Porucha funkce ledvin

Stroncium-ranelát se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-70 ml/min) není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku PROTELOS u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Granule v sáčcích se užívají jako suspenze ve sklenici obsahující minimálně 30 ml vody (přibližně jedna třetina standardní sklenice).

Ačkoli studie přípravku po rekonstituci (přípravě suspenze) před použitím prokázaly, že je stroncium-ranelát stabilní v suspenzi po dobu 24 hodin po přípravě, suspenze by měla být vypita bezprostředně po přípravě.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné nebo předchozí venózní tromboembolické příhody (VTE), zahrnující hlubokou venózní trombózu a plicní embolii.
- Dočasná nebo trvalá imobilizace následkem např. pooperační rekonvalescence nebo dlouhodobého klidu na lůžku.
- Prokázané v současné době nebo v anamnéze některé z následujících onemocnění: ischemická choroba srdeční, onemocnění periferních tepen a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.
- Hypertenze neupravená léčbou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Srdeční ischemické příhody

Z nashromážděných randomizovaných placebem kontrolovaných studií u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientek léčených přípravkem PROTELOS ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (viz bod 4.8). Před zahájením léčby by měli být pacienti zhodnoceni s přihlédnutím k možnému kardiovaskulárnímu riziku.

Pacienti s významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) musí být stroncium-ranelátem léčeni pouze po pečlivém zvážení (viz body 4.3 a 4.8).

Během léčby přípravkem PROTELOS musí být pravidelně monitorováno kardiovaskulární riziko, zpravidla každých 6 až 12 měsíců.

Léčba musí být ukončena v případě, že u pacienta dojde k rozvoji ischemické choroby srdeční, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulárního onemocnění nebo je-li hypertenze neupravená léčbou (viz bod 4.3).

Venózní tromboembolismus

V placebem kontrolovaných studiích III. fáze byla léčba stroncium-ranelátem spojována se zvýšením ročního výskytu venózního tromboembolismu (VTE), včetně plicní embolie (viz bod 4.8). Příčina

tohoto nálezu není známa. PROTELOS je kontraindikován u pacientů s anamnézou venózních tromboembolických příhod (viz bod 4.3) a s opatrností by měl být užíván u pacientů s rizikem VTE. Při léčbě pacientů starších 80 let s rizikem VTE by mělo být přehodnoceno pokračování v léčbě přípravkem PROTELOS.

Léčba přípravkem PROTELOS musí být přerušena v případě nemoci nebo stavu vedoucímu k imobilizaci (viz bod 4.3) a musí být provedena adekvátní preventivní opatření. Léčba nesmí být znovu zahájena, dokud se počáteční stav nevyřeší a pacient nebude plně mobilní. Pokud se objeví VTE, léčba přípravkem PROTELOS musí být ukončena.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k nepřítomnosti údajů o bezpečnosti pro kosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin léčených stroncium-ranelátem se PROTELOS nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (viz bod 5.2). V souladu se správnou lékařskou praxí se u pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin doporučuje pravidelné zhodnocení funkce ledvin. Pokračování léčby přípravkem PROTELOS u pacientů s rozvíjející se těžkou poruchou funkce ledvin by mělo být zváženo individuálně.

Kožní reakce

Při užívání přípravku PROTELOS byly hlášeny život ohrožující kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS)).

Pacienti by měli být poučeni o příznacích a projevech a měli by být pečlivě sledováni kvůli kožním reakcím. Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN je během prvních týdnů léčby a syndromu DRESS obvykle kolem 3 - 6 týdnů.

Léčba přípravkem PROTELOS musí být okamžitě ukončena, pokud se objeví příznaky nebo projevy SJS nebo TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi) nebo DRESS (např. vyrážka, horečka, eozinofilie) a systémové příznaky (např. adenopatie, hepatitida, intersticiální nefropatie, intersticiální plicní onemocnění).

Včasná diagnóza a okamžité přerušování užívání přípravku se jeví jako nejlepší možnost, jak zvládat řešení SJS, TEN nebo DRESS. Včasné ukončení léčby je spojeno s lepší prognózou. Ve většině případů je výsledek DRESS příznivý po ukončení užívání přípravku PROTELOS a po zahájení léčby kortikosteroidy, pokud je to nutné. Uzdravení může být pomalé a v některých případech byla po ukončení léčby kortikosteroidy hlášena recidiva syndromu.

Pokud se u pacienta rozvinuly SJS, TEN nebo DRESS při užívání přípravku PROTELOS, nesmí být nikdy u tohoto pacienta znovu zahájena léčba přípravkem PROTELOS.

Byl hlášen vyšší výskyt, i když stále vzácný, hypersenzitivních reakcí včetně kožní vyrážky, SJS nebo TEN u pacientů asijského původu (viz bod 4.8).

V retrospektivní kontrolované farmakogenetické studii byly identifikovány alely HLA-A*33:03 a HLA-B*58:01 jako potenciální genetické rizikové faktory pro stroncium-ranelát spojený s SJS/TEN u pacientů čínské etnické skupiny Chánové. U pacientů čínské etnické skupiny Chánové by měl být zvážěn screening alel HLA-A*33:03 a HLA-B*58:01 před zahájením léčby přípravkem PROTELOS, pokud je to možné. Léčba přípravkem PROTELOS nemá být zahájena, pokud jsou testy pozitivní u jedné nebo obou alel. Přesto absence těchto alel v genotypu nevyklučuje výskyt SJS/TEN.

Interakce s laboratorním vyšetřením

Stroncium interferuje s kolorimetrickými metodami ke stanovení koncentrací vápníku v krvi a moči. Proto by v lékařské praxi měla být k zajištění přesného stanovení koncentrací vápníku v krvi a moči používána indukční vazebná plazmatická atomová emisní spektrometrie nebo atomová absorpční spektrometrie.

Pomocné látky

PROTELOS obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu, což může být škodlivé pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jídlo, mléko a mléčné výrobky a léčivé přípravky obsahující vápník mohou snížit biologickou dostupnost stroncium-ranelátu přibližně o 60 -70 %. Proto by měl být udržován nejméně dvouhodinový odstup mezi podáním přípravku PROTELOS a těchto výrobků (viz body 4.2 a 5.2).

Jelikož dvojmocné kationty mohou na gastrointestinální úrovni vytvářet komplexy s perorálními tetracyklinovými (např. doxycyklin) a chinolonovými (např. ciprofloxacin) antibiotiky a tím snižovat jejich absorpci, nedoporučuje se současné podávání stroncium-ranelátu s těmito léčivými přípravky. Jako preventivní opatření by měla být léčba přípravkem PROTELOS přerušena během léčby perorálními tetracyklinovými nebo chinolonovými antibiotiky.

In vivo studie klinických interakcí ukázala, že podání hydroxidu hlinitého a hořečnatého buď dvě hodiny před nebo současně se stroncium-ranelátem způsobuje mírné snížení absorpce stroncium-ranelátu (20-25 % snížení AUC), kdežto absorpce byla prakticky neovlivněna, bylo-li antacidum podáno dvě hodiny po stroncium-ranelátu. Proto je vhodnější užívat antacida nejméně dvě hodiny po přípravku PROTELOS. Avšak je-li tento dávkovací režim nepraktický vzhledem k doporučenému podávání přípravku PROTELOS před spaním, je přijatelné i současné užívání.

Nebyly pozorovány žádné interakce s perorálními doplňky vitamínu D.

V klinických studiích nebyly zjištěny důkazy klinických interakcí nebo významného zvýšení krevních hladin stroncium s léčivými přípravky, u kterých se očekává, že budou běžně předepisovány současně s přípravkem PROTELOS v cílové populaci. Tyto přípravky zahrnovaly: nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové), anilidy (jako paracetamol), H₂ blokátory a inhibitory protonové pumpy, diuretika, digoxin a srdeční glykosidy, organické nitráty a jiná vazodilatancia k léčbě onemocnění srdce, blokátory kalciového kanálu, betablokátory, inhibitory ACE, antagonisty angiotenzinu II, selektivní agonisty beta-2 adrenoreceptorů, perorální antikoagulancia, inhibitory agregace trombocytů, statiny, fibráty a deriváty benzodiazepinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání stroncium-ranelátu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Ve vysokých dávkách studie na zvířatech prokázaly reverzibilní účinky na kosti u potomků potkanů a králíků léčených během březosti (viz bod 5.3). Je-li PROTELOS omylem užit během těhotenství, léčba musí být ukončena.

Kojení

Fyzikálně-chemické údaje naznačují vylučování stroncium-ranelátu do lidského mateřského mléka. PROTELOS se nemá užívat během kojení.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu u samců a samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stroncium-ranelát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

PROTELOS byl studován v klinických studiích zahrnujících téměř 8000 účastnic. Dlouhodobá bezpečnost byla hodnocena u žen po menopauze s osteoporózou léčených až 60 měsíců stroncium-ranelátem 2 g/den (n=3352) nebo placebem (n=3317) ve studiích III. fáze. Průměrný věk byl 75 let při zařazení a 23 % zařazených pacientek bylo ve věku 80 až 100 let.

V nashromážděných analýzách z randomizovaných placebem kontrolovaných studií u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou, byly

nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea a průjem, které byly obvykle zaznamenány na počátku léčby bez zaznamenaného následného rozdílu mezi oběma skupinami. K vysazení léčby došlo zejména pro nauzeu. Nebyly zaznamenány rozdíly v povaze nežádoucích účinků mezi skupinami pacientek starších nebo mladších než 80 let při zařazení do studie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány během klinických studií s přípravkem stroncium-ranelát a/nebo po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže pomocí následujícího dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)
	Vzácné	Selhání kostní dřeně# Eosinofilie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Nespavost
	Méně časté	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
		Poruchy vědomí
		Ztráta paměti
		Závrať
	Méně časté	Parestezie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Záchvaty
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Venózní tromboembolismus (VTE)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Bronchiální hyperreaktivita
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
		Průjem a řídká stolice
		Zvracení
		Abdominální bolest
		Gastrointestinální bolest
		Gastroesofageální reflux
		Dyspepsie
		Zácpa
	Plynatost	
	Méně časté	Iritace orální sliznice (stomatitida a/nebo ulcerace v ústech) Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitida
	Méně časté	Zvýšené koncentrace sérových transamináz (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kožní hypersenzitivní reakce (vyrážka, svědění, kopřivka, angioedém) [§]
	Časté	Ekzém
	Méně časté	Dermatitida
		Alopecie
	Vzácné	Léková vyrážka s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS) (viz bod 4.4)#
Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí účinky: Stevens-	

		Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza* (viz bod 4.4)#
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest (svalové křeče, myalgie, bolest kostí, artralgie a bolest končetin) [§]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Periferní otok
	Méně časté	Pyrexie (ve spojení s kožními hypersenzitivními reakcemi) Malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) ^a

[§] Četnost v klinických studiích byla podobná v lékové a placebové skupině.

*V asijských zemích hlášeny jako vzácné.

Pro nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, není horní hranice 95% intervalu spolehlivosti vyšší než 3/X, přičemž X vyjadřuje celkový zhodnocený vzorek ze všech relevantních klinických sledování a studií.

^a Muskuloskeletální frakce > 3násobek horní hranice normálního rozmezí. Ve většině případů se tyto hodnoty spontánně vrátily k normálu bez změny léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Venózní tromboembolismus

Ve studiích III. fáze byla roční incidence venózního tromboembolismu (VTE) pozorována během 5 let přibližně 0,7%, s relativním rizikem 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) u pacientek léčených stroncium-ranelátem v porovnání s placebem (viz bod 4.4).

Infarkt myokardu

Z nashromážděných randomizovaných placebem kontrolovaných studií u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou bylo zjištěno signifikantně zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientek léčených stroncium-ranelátem ve srovnání s pacientkami léčenými placebem (1,7 % versus 1,1 %) s relativním rizikem 1,6 (95% CI = (1,07; 2,38)).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

V klinické studii zkoumající opakované podání 4 g stroncium-ranelátu denně po dobu 25 dní u zdravých žen po menopauze byla prokázána dobrá snášenlivost. Jednorázové podání dávek až 11 g zdravým mladým dobrovolníkům (mužům) nevyvolalo žádné zvláštní symptomy.

Léčba předávkování

Při epizodách předávkování v klinických studiích (až 4 g/den po dobu maximálně 147 dní) nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní příhody.

Podávání mléka nebo antacid může pomoci snížit absorpci léčivé látky. V případě závažného předávkování je možno zvážit vyvolání zvracení k odstranění nevstřebané léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí - Jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, ATC kód: M05BX03.

Mechanismus účinku

In vitro, stroncium-ranelát:

- zvyšuje kostní formaci v kulturách kostní tkáně a replikaci prekurzorů osteoblastů a syntézu kolagenu v kulturách kostních buněk.
- snižuje resorpci kostí snížením diferenciací osteoklastů a resorpční aktivity.

Toto vede ke znovunastolení rovnováhy kostního obratu ve prospěch kostní formace.

Aktivita stroncium-ranelátu byla studována na různých neklinických modelech. Zvláště u zdravých potkanů zvyšuje stroncium-ranelát hmotu trámčité kosti, počet trámců a jejich tloušťku; to vede ke zvýšení pevnosti kostí.

V kostní tkáni léčených zvířat a lidí se stroncium adsorbuje zejména na povrch krystalů a jen mírně nahrazuje vápník v apatitových krystalech nově vytvořené kosti. Stroncium-ranelát nemění vlastnosti kostních krystalů. V biopsiích ze hřebenu kyčelní kosti odebraných po 60 měsících léčby stroncium-ranelátem 2 g/den ve studiích III. fáze nebyly pozorovány žádné škodlivé účinky na kvalitu nebo mineralizaci kostí.

Kombinované účinky distribuce stroncia v kosti (viz bod 5.2) a zvýšení RTG absorpce stroncia v porovnání s vápníkem vede ke zvýšení denzity kostního minerálu (BMD) měřené duální fotonovou rentgenovou absorpciometrií (DXA). Dostupné údaje ukazují, že tyto faktory zodpovídají za přibližně 50 % naměřené změny BMD během 3 let léčby přípravkem PROTELOS 2 g/den. To je třeba mít na paměti při interpretaci změn BMD při léčbě přípravkem PROTELOS. Ve studiích III. fáze, které prokázaly účinnost léčby přípravkem PROTELOS proti frakturám, se naměřená průměrná BMD v porovnání s počátečním stavem zvýšila s přípravkem PROTELOS o přibližně 4 % ročně na bederní páteři a 2 % ročně na krčku stehenní kosti, a po 3 letech se tyto hodnoty zvýšily na 13 až 15 % a 5 až 6 % v závislosti na studii.

Ve studiích III. fáze se biochemické markery kostní formace (kostní specifická alkalická fosfatáza a C-terminální propeptid prokolagenu typu I) ve srovnání s placebem zvyšovaly a markery kostní resorpce (příčné vazby sérového C-telozeptidu a močového N-telozeptidu) snižovaly od třetího měsíce léčby až do 3 let.

Sekundárně k farmakologickým účinkům stroncium-ranelátu bylo pozorováno mírné snížení sérových koncentrací vápníku a parathormonu (PTH), zvýšení krevních koncentrací fosforu a aktivity celkové alkalické fosfatázy, bez pozorovaných klinických důsledků.

Klinická účinnost

Osteoporóza je definována jako BMD na páteři či kyčli nižší o 2,5 SD nebo více než průměrná hodnota normální mladé populace. S postmenopauzální osteoporózou je spojováno mnoho rizikových faktorů zahrnujících nízkou hodnotu kostní hmoty, nízkou denzitu kostního minerálu, ranou menopauzu, anamnézu kouření a rodinnou anamnézu osteoporózy. Klinickým důsledkem osteoporózy je fraktura. Riziko fraktur se zvyšuje s počtem rizikových faktorů.

Léčba postmenopauzální osteoporózy:

Program studií proti frakturám s přípravkem PROTELOS byl vytvořen ze dvou placebem kontrolovaných studií III. fáze: studie SOTI a studie TROPOS. Do studie SOTI bylo zařazeno 1649 postmenopauzálních žen s diagnostikovanou osteoporózou (nízká bederní BMD a prodělaná vertebrální fraktura) a průměrným věkem 70 let. Do studie TROPOS bylo zařazeno 5091 postmenopauzálních žen s osteoporózou (nízká BMD krčku stehenní kosti a prodělaná fraktura u více než poloviny z nich) a průměrným věkem 77 let. Do studie SOTI a TROPOS bylo dohromady zařazeno 1556 pacientek starších 80 let při zařazení (23,1 % studované populace). V obou studiích pacientky dostávaly jako přídavek k léčbě (2 g/den stroncium-ranelát nebo placebo) upravené doplňky vápníku a vitamínu D.

PROTELOS snížil relativní riziko nové vertebrální fraktury o 41 % za 3 roky ve studii SOTI (tabulka 1). Účinek byl signifikantní od prvního roku. Podobné přínosy byly prokázány u žen s více frakturami

na počátku. Vzhledem ke klinickým vertebrálním frakturám (definovaných jako fraktury související s bolestí zad a/nebo poklesem tělesné výšky o nejméně 1 cm) bylo relativní riziko sníženo o 38 %. PROTELOS také snížil počet pacientek s poklesem tělesné výšky o nejméně 1 cm v porovnání s placebem. Hodnocení kvality života na specifické stupnici QUALIOST a skóre vnímání celkového zdravotního stavu obecné stupnice SF-36 ukázalo přínos přípravku PROTELOS ve srovnání s placebem.

Účinnost přípravku PROTELOS na snížení rizika nové vertebrální fraktury byla potvrzena ve studii TROPOS, včetně pacientek s osteoporózou bez fraktury z důvodu křehkosti kosti na počátku.

Tabulka 1: Výskyt pacientek s vertebrální frakturou a snížení relativního rizika

Studie	Placebo	PROTELOS	Snížení relativního rizika vs. placebo (95% CI), hodnota <i>p</i>
SOTI	n=723	n=719	
Nová vertebrální fraktura během 3 let	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), <i>p</i> <0,001
Nová vertebrální fraktura během 1. roku	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), <i>p</i> <0,001
Nová klinická vertebrální fraktura během 3 let	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), <i>p</i> <0,001
TROPOS	n=1823	n=1817	
Nová vertebrální fraktura během 3 let	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), <i>p</i> <0,001

U pacientek starších než 80 let při zařazení ukázala sdružená analýza studií SOTI a TROPOS, že PROTELOS snížil relativní riziko výskytu nové vertebrální fraktury o 32 % během 3 let (výskyt 19,1 % u stroncium-ranelátu vs. 26,5 % u placeba).

Při následné analýze pacientek ze sdružených studií SOTI a TROPOS s počáteční BMD bederní páteře a / nebo krčku stehenní kosti v osteopenickém rozmezí a bez prodělané fraktury, ale s nejméně jedním rizikovým faktorem pro frakturu navíc (n=176) PROTELOS snížil riziko první vertebrální fraktury o 72 % během 3 let (výskyt vertebrální fraktury 3,6 % u stroncium-ranelátu vs. 12,0 % u placeba).

Následná analýza byla provedena na podskupině pacientek ze studie TROPOS obzvláště důležité z medicínského hlediska a s vysokým rizikem fraktury [definovaným jako T-skóre BMD krčku stehenní kosti ≤ -3 SD (rozmezí výrobce odpovídající $-2,4$ SD podle NHANES III) a ve věku ≥ 74 let (n=1977, tj. 40 % populace studie TROPOS)]. V této skupině snížil PROTELOS během 3 let léčby riziko fraktury kyčle o 36 % v porovnání se skupinou léčenou placebem (tabulka 2).

Tabulka 2: Výskyt pacientek s frakturou kyčle a snížení relativního rizika u pacientek s BMD $\leq -2,4$ SD (NHANES III) a věkem ≥ 74 let

Studie	Placebo	PROTELOS	Snížení relativního rizika vs. placebo (95% CI), hodnota <i>p</i>
TROPOS	n=995	n=982	
Fraktura kyčle během 3 let	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), <i>p</i> =0,046

Léčba osteoporózy u mužů:

Účinnost přípravku PROTELOS byla prokázána u mužů s osteoporózou ve dvouleté, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s hlavní analýzou po jednom roce léčby u 243 pacientů (populace intention to treat, 161 pacientů užívalo stroncium-ranelát) s vysokým rizikem zlomeniny (průměrný věk 72,7 let; průměrná hodnota BMD bederní páteře: T-skóre $-2,6$; prevalentní vertebrální fraktura u 28 % pacientů).

Všichni pacienti byli suplementováni vápníkem (1000 mg/den) a vitamínem D (800 IU/den).

Statisticky signifikantní nárůst BMD byl pozorován již 6 měsíců po zahájení léčby přípravkem PROTELOS versus placebo.

Po 12 měsících léčby byl pozorován statisticky signifikantní nárůst průměrné BMD bederní páteře, hlavního kritéria účinnosti ($E (SE) = 5,32 \% (0,75)$; $95\%CI = (3,86; 6,79)$; $p < 0,001$), podobně jak bylo pozorováno v pivotní studii III. fáze na snížení rizika fraktur, provedené u postmenopauzálních žen.

Po 12 měsících léčby byl pozorován statisticky signifikantní nárůst hodnoty BMD krčku stehenní kosti a BMD celkové oblasti proximálního femuru (total hip) ($p < 0,001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem PROTELOS u všech podskupin pediatrické populace v indikaci osteoporózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Stroncium-ranelát je složen ze 2 atomů stabilního stroncia a 1 molekuly kyseliny ranelové, což je organická část umožňující nejlepší kompromis z hlediska molekulární hmotnosti, farmakokinetiky a snášenlivosti léčivého přípravku. Farmakokinetika stroncia a kyseliny ranelové byla hodnocena na zdravých mladých mužích a zdravých ženách po menopauze, a zároveň při dlouhodobé expozici u mužů s osteoporózou a u žen po menopauze s osteoporózou, včetně starých žen.

Absorpce, distribuce a vazba na plazmatické bílkoviny kyseliny ranelové je z důvodu její vysoké polarizace nízká. Nedochází ke kumulaci kyseliny ranelové a nebyl prokázán její metabolismus u zvířat ani u člověka. Absorbovaná kyselina ranelová je rychle eliminována v nezměněné formě ledvinami.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost stroncia je přibližně 25 % (rozmezí 19-27 %) po perorální dávce 2 g stroncium-ranelátu. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 3-5 hodin po jednorázové dávce 2 g. Rovnovážného stavu je dosaženo po 2 týdnech léčby. Užití stroncium-ranelátu společně s vápníkem nebo jídlem snižuje biologickou dostupnost stroncia přibližně o 60-70 % ve srovnání s podáním 3 hodiny po jídle. Vzhledem k relativně pomalé absorpci stroncia je třeba vyhnout se podání jídla a vápníku před a po podání přípravku PROTELOS. Perorální doplňky vitamínu D nemají vliv na expozici stronciu.

Distribuce v organismu

Stroncium má distribuční objem přibližně 1 l/kg. Vazba stroncia na plazmatické bílkoviny u člověka je nízká (25 %) a stroncium má vysokou afinitu ke kostní tkáni. Měření koncentrace stroncia v biopsiích ze hřebenu kyčelní kosti u pacientek léčených stroncium-ranelátem 2 g/den až 60 měsíců ukazuje, že koncentrace stroncia v kosti mohou dosáhnout stabilní hladiny přibližně po 3 letech léčby. Neexistují údaje od pacientů, které by prokazovaly kinetiku eliminace stroncia z kostí po léčbě.

Biotransformace

Jakožto dvojmocný kation není stroncium metabolizováno. Stroncium-ranelát neinhibuje enzymy cytochromu P450.

Eliminace z organismu

Eliminace stroncia je nezávislá na čase a dávce. Skutečný poločas stroncia je přibližně 60 hodin. K vylučování stroncia dochází ledvinami a gastrointestinálním traktem. Jeho plazmatická clearance je přibližně 12 ml/min (CV 22 %) a jeho renální clearance je přibližně 7 ml/min (CV 28 %).

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Starší pacienti

Populační farmakokinetické údaje neukázaly žádný vztah mezi věkem a domnělou clearancí stroncia v cílové populaci.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-70 ml/min) se clearance stroncia snižuje se snížením clearance kreatininu (přibližně 30% snížení v rozmezí clearance kreatininu 30 až 70 ml/min), což vede ke zvýšení plazmatických hladin stroncia. Ve studiích III. fáze mělo 85 % pacientek clearance kreatininu v rozmezí 30 až 70 ml/min a 6 % pod 30 ml/min při zařazení, a průměrná clearance kreatininu byla přibližně 50 ml/min. Proto není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování.

Neexistují farmakokinetické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min).

Porucha funkce jater

Neexistují farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem stroncia se neočekává žádný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Chronické perorální podávání stroncium-ranelátu ve vysokých dávkách u hlodavců způsobilo abnormality kostí a zubů, spočívající zejména ve spontánních frakturách a zpožděné mineralizaci, které byly reverzibilní po ukončení léčby. Tyto účinky byly zaznamenány při hladinách stroncia v kostech, které byly 2-3krát vyšší než hladiny stroncia v kostech u lidí léčených po dobu až 3 let. Údaje ohledně akumulace stroncium-ranelátu ve skeletu při delší expozici jsou omezené.

Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků vedly k abnormalitám kostí a zubů (např. ohnutí dlouhých kostí a zvlněná žebra) u potomků. U potkanů byly tyto účinky reverzibilní 8 týdnů po ukončení léčby.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Posouzení rizika stroncium-ranelátu pro životní prostředí bylo provedeno v souladu s Evropskými doporučeními ERA.

Stroncium-ranelát životní prostředí neohrožuje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E951)

Maltodextrin

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

- 3 roky.
- Po rekonstituci přípravku ve vodě je suspenze stabilní po dobu 24 hodin. Nicméně, suspenze by měla být vypita bezprostředně po přípravě (viz bod 4.2).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papír/polyethylen/Al/polyethylenové sáčky.

Velikost balení

Krabičky obsahující 7, 14, 28, 56, 84 nebo 100 sáčků.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21/09/2004
Datum posledního prodloužení registrace: 22/05/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2016

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>