

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROTELOS 2 g granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2 g di ranelato di stronzio.

Eccipiente con effetti noti:

ogni bustina contiene inoltre 20 mg di aspartame (E 951)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale

Granulato giallo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi severa:

- nelle donne in postmenopausa
- negli uomini adulti

ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile a causa, ad esempio, di controindicazioni o intolleranza.

Nelle donne in postmenopausa il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

La decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico esperto nel trattamento dell'osteoporosi.

Posologia

La dose raccomandata è di una bustina da 2 g una volta al giorno per somministrazione orale.

A causa della natura della patologia curata, il ranelato di stronzio è destinato per un impiego a lungo termine.

L'assorbimento del ranelato di stronzio è ridotto dal cibo, dal latte e dai suoi derivati e, pertanto, PROTELOS deve essere somministrato nell'intervallo tra i pasti. Dato il suo lento assorbimento, PROTELOS deve essere assunto al momento di andare a letto, preferibilmente almeno due ore dopo il pasto (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

I pazienti in trattamento con ranelato di stronzio devono assumere supplementi di vitamina D e di calcio, se il loro apporto con la dieta è insufficiente.

Anziani

L'efficacia e la sicurezza del ranelato di stronzio sono state dimostrate in un vasto campione di uomini adulti e donne in postmenopausa di tutte le età (fino a 100 anni all'inclusione) affetti da osteoporosi. Non è richiesto alcun adattamento posologico in relazione all'età.

Insufficienza renale

Il ranelato di stronzio non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30 – 70 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PROTELOS nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Il granulato delle bustine deve essere assunto dopo sospensione in un bicchiere contenente un minimo di 30 ml di acqua (approssimativamente un terzo di un normale bicchiere).

Anche se gli studi relativi all'utilizzo hanno dimostrato che il ranelato di stronzio rimane stabile in sospensione nelle 24 ore successive alla preparazione, la sospensione deve essere bevuta immediatamente dopo la sua preparazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.
- Immobilizzazione temporanea o permanente dovuta ad esempio ad un intervento chirurgico o ad una prolungata permanenza a letto.
- Cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, accertata, in atto o pregressa.
- Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Eventi cardiaci ischemici

In una analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotiche postmenopausali, è stato osservato un aumento significativo di infarto del miocardio nelle pazienti trattate con PROTELOS rispetto a quelle trattate con placebo (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere valutati rispetto al rischio cardiovascolare prima di iniziare il trattamento.

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con ranelato di stronzio solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Durante il trattamento con PROTELOS, questi rischi cardiovascolari devono essere monitorati ad intervalli regolari, generalmente ogni 6-12 mesi.

Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata (vedere paragrafo 4.3).

Tromboembolismo venoso

Negli studi di fase III controllati verso placebo, il trattamento con il ranelato di stronzio è stato associato ad un incremento dell'incidenza annuale di tromboembolia venosa (TEV), inclusa l'embolia polmonare (vedere paragrafo 4.8). La causa di tale incremento è sconosciuta. PROTELOS è controindicato nei pazienti con un

pregresso tromboembolismo venoso (vedere paragrafo 4.3) e deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di TEV.

Durante il trattamento di pazienti di età superiore a 80 anni a rischio di TEV, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con PROTELOS. Il trattamento con PROTELOS deve essere interrotto il prima possibile nel caso di una malattia o di una condizione che portino all'immobilizzazione (vedere paragrafo 4.3) e devono essere adottate adeguate misure preventive. La terapia non deve essere ripresa fino a che la condizione che ha portato all'immobilizzazione non si è risolta e il paziente è completamente mobile. Quando insorge una TEV, PROTELOS deve essere interrotto.

Impiego nei pazienti con insufficienza renale

In assenza di dati relativi alla sicurezza ossea in pazienti con insufficienza renale grave in trattamento con il ranelato di stronzio, PROTELOS non è raccomandato nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. (vedere paragrafo 5.2). Nel rispetto di una buona pratica clinica, si raccomanda un controllo periodico della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il proseguimento della terapia con PROTELOS nei pazienti che sviluppano una grave insufficienza renale deve essere valutato su base individuale.

Reazioni cutanee

Durante l'utilizzo di PROTELOS sono state riportate reazioni cutanee a rischio di vita (Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET) e rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)).

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Il rischio maggiore di incidenza per SJS o NET è entro le prime settimane di trattamento e entro 3-6 settimane per DRESS.

Se si presentano i segni e i sintomi di SJS o NET (ad esempio, rash cutaneo progressivo spesso con vesciche e lesioni della mucosa) o DRESS (ad esempio rash, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico (ad es. adenopatia, epatite, nefropatia e pneumopatia interstiziale), il trattamento con PROTELOS deve essere interrotto immediatamente.

I migliori risultati nella gestione di SJS, NET o DRESS si hanno a seguito di una diagnosi precoce e di una immediata interruzione di ogni medicinale sospetto. Una interruzione precoce del trattamento è associata ad una migliore prognosi. Il quadro clinico di DRESS si è risolto nella maggior parte dei casi con l'interruzione del trattamento con PROTELOS e con l'inizio di una terapia corticosteroidica, quando necessario. La guarigione può essere lenta e in alcuni casi sono state riportate ricadute della sindrome dopo interruzione della terapia con corticosteroidi.

Nei pazienti che hanno sviluppato SJS, NET o DRESS con l'utilizzo di PROTELOS, la terapia con PROTELOS non deve essere più ripresa (vedere paragrafo 4.8).

È stata riportata un'incidenza più alta, sebbene ancora rara, di reazioni di ipersensibilità comprendenti rash cutaneo, SJS o NET in pazienti di origine asiatica.

Gli alleli HLA-A*33:03 e HLA-B*58:01 sono stati identificati come potenziali fattori genetici di rischio per SJS o NET associato al ranelato di stronzio nei pazienti di etnia Han attraverso uno studio farmacogenetico, retrospettivo, caso-controllo. Ove possibile, lo screening per gli alleli HLA-A*33:03 e HLA-B*58:01 deve essere considerato prima di iniziare il trattamento con PROTELOS nei pazienti di origine cinese di etnia Han. Se i test sono positivi per uno o entrambi gli alleli, il trattamento con PROTELOS non deve essere iniziato. Tuttavia, l'assenza di questi alleli al momento della genotipizzazione non esclude che SJS/TEN possano ancora verificarsi.

Interazioni con i test di laboratorio

Lo stronzio interferisce con i metodi colorimetrici per la determinazione delle concentrazioni ematiche ed urinarie del calcio. Perciò, nella pratica clinica, devono essere usati metodi di spettrometria ad emissione atomica con plasma ad accoppiamento induttivo o di spettrometria ad assorbimento atomico per assicurare un'accurata valutazione delle concentrazioni ematiche ed urinarie di calcio.

Eccipiente

PROTELOS contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, che può essere pericolosa per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il cibo, il latte ed i suoi derivati, e le specialità medicinali contenenti calcio possono ridurre la biodisponibilità del ranelato di stronzio approssimativamente del 60 – 70%. Pertanto, la somministrazione di PROTELOS e di tali prodotti deve essere distanziata di almeno due ore (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poiché a livello gastrointestinale i cationi bivalenti possono formare un complesso scarsamente assorbibile con le tetracicline orali (ad es. doxiciclina) e con gli antibiotici chinolonici (ad es. ciprofloxacina), non è raccomandata la somministrazione contemporanea di ranelato di stronzio con questi medicinali. Come misura precauzionale, l'assunzione di PROTELOS deve essere sospesa durante il trattamento con tetracicline orali o con antibiotici chinolonici.

Uno studio clinico *in vivo* sulle interazioni farmacologiche ha dimostrato che l'assunzione di idrossidi di alluminio e magnesio, nelle due ore antecedenti o contemporaneamente al ranelato di stronzio, causava una lieve diminuzione nell'assorbimento del ranelato di stronzio (diminuzione del 20 – 25% dell'AUC), mentre l'assorbimento rimaneva praticamente inalterato quando l'antiacido veniva somministrato due ore dopo il ranelato di stronzio. E' pertanto preferibile assumere gli antiacidi almeno due ore dopo l'assunzione di PROTELOS. Tuttavia, poiché si raccomanda di assumere PROTELOS al momento di coricarsi, quando questo schema posologico non è applicabile, l'assunzione contemporanea rimane accettabile.

Non è stata osservata alcuna interazione con la supplementazione orale di vitamina D.

Nel corso degli studi clinici, non è stata dimostrata alcuna interazione clinica, né un significativo aumento dei livelli ematici di stronzio, con i medicinali che, nella pratica corrente, sono comunemente prescritti in concomitanza con PROTELOS, tra i quali: farmaci antinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico), anilidi (come il paracetamolo), H₂ bloccanti ed inibitori della pompa protonica, diuretici, digossina e glicosidi cardiaci, nitrati organici ed altri vasodilatatori per patologie cardiache, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, agonisti selettivi dei recettori beta-2-adrenergici, anticoagulanti orali, inibitori dell'aggregazione piastrinica, statine, fibrati e derivati delle benzodiazepine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ranelato di stronzio in donne in gravidanza non sono disponibili. Studi su animali hanno mostrato, ad alte dosi, effetti ossei reversibili nella prole di ratti e di conigli trattati durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Se PROTELOS è assunto inavvertitamente in gravidanza, il trattamento deve essere interrotto.

Allattamento

Dati chimico-fisici suggeriscono l'escrezione di ranelato di stronzio nel latte materno. PROTELOS non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità di maschi e femmine in studi su animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il ranelato di stronzio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

PROTELOS è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto circa 8.000 persone. La sicurezza a lungo termine è stata valutata con studi di fase III, in donne in postmenopausa con osteoporosi, trattate fino a 60 mesi con 2 g/die di ranelato di stronzio (n=3.352) o con placebo (n=3.317). L'età media, al momento dell'inclusione, era di 75 anni e il 23% delle pazienti arruolate aveva un'età compresa tra 80 e 100 anni.

In un'analisi combinata degli studi randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotiche postmenopausali, le più comuni reazioni avverse sono state nausea e diarrea, generalmente riferite all'inizio del trattamento, senza differenza apprezzabile tra i gruppi nelle fasi successive. L'interruzione della terapia è dovuta principalmente alla nausea. Non sono state riscontrate differenze nella natura delle reazioni avverse tra i gruppi di trattamento, a prescindere dal fatto che l'età delle pazienti fosse inferiore o superiore a 80 anni al momento dell'inclusione.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e/o durante l'utilizzo post-marketing del ranelato di stronzio. Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)
	Raro	Insufficienza del midollo osseo#
		Eosinofilia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
	Non comune	Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
		Disturbi della coscienza
		Perdita della memoria
		Capogiri
		Parestesia
	Non comune	Crisi convulsive
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Tromboembolismo venoso (TEV)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Iperreattività bronchiale
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
		Diarrea e feci molli
		Vomito
		Dolore addominale
		Dolore gastrointestinale
		Reflusso gastroesofageo
		Dispepsia
		Costipazione
		Flatulenza
	Non comune	Irritazione della mucosa orale (stomatiti e/o ulcerazioni della bocca)
	Secchezza della bocca	

Patologie epatobiliari	Comune	Epatite
	Non comune	Aumento delle transaminasi sieriche (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Reazioni cutanee di ipersensibilità (rash, prurito, orticaria, angioedema) §
	Comune	Eczema
	Non comune	Dermatite
		Alopecia
	Raro	Reazioni avverse con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4)#
Molto raro	Gravi reazioni cutanee avverse (SCARs): sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica* (vedere paragrafo 4.4) #	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico (spasmo muscolare, mialgia, dolore alle ossa, artralgia e dolore alle estremità) §
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema periferico
	Non comune	Piressia (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)
		Malessere
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatin fosfochinasi ematica (CPK) ^a

§ La frequenza negli studi clinici era simile nel gruppo farmaco e nel gruppo placebo.

* Riportato come raro nei paesi asiatici.

Per le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% non è superiore a 3/X con X che rappresenta la dimensione totale del campione desunta da tutti gli studi clinici e gli studi rilevanti.

^a Frazione muscolo-scheletrica > 3 volte del limite superiore del range normale. Nella maggior parte dei casi, questi valori si sono normalizzati spontaneamente senza alcun cambiamento della terapia.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tromboembolismo venoso

Negli studi di fase III, l'incidenza annuale di eventi di tromboembolia venosa (TEV) osservata in 5 anni è stata approssimativamente dello 0,7 % con un rischio relativo di 1,4 (95% IC = [1,0 ; 2,0]) nelle pazienti trattate con ranelato di stronzio rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4).

Infarto del miocardio

In un'analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotiche postmenopausali, è stato osservato un aumento significativo di infarto del miocardio nelle pazienti trattate con ranelato di stronzio rispetto alle pazienti a cui è stato somministrato il placebo (1,7% rispetto a 1,1 %), con un rischio relativo di 1,6 (95% IC = [1,07 ; 2,38]).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo riportato nell'allegato V..

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In uno studio clinico che ha valutato la somministrazione ripetuta di 4 g di ranelato di stronzio al giorno per più di 25 giorni in donne sane in postmenopausa, è stata riscontrata una buona tollerabilità. La somministrazione singola di dosi fino a 11 g in giovani volontari sani di sesso maschile non ha causato alcun sintomo particolare.

Gestione

Dall'osservazione di episodi di sovradosaggio durante gli studi clinici, (fino a 4 g/die per un periodo di tempo massimo di 147 giorni) non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

La somministrazione di latte o di antiacidi può essere utile a ridurre l'assorbimento del principio attivo. In caso di consistente sovradosaggio, si può considerare la possibilità di indurre il vomito per eliminare il principio attivo non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa - Altri farmaci che agiscono sulla struttura e sulla mineralizzazione ossea, codice ATC: M05BX03.

Meccanismo d'azione

In vitro, il ranelato di stronzio:

- aumenta la formazione dell'osso nelle colture di tessuto osseo, così come la replicazione dei precursori degli osteoblasti e la sintesi del collagene nelle colture di cellule ossee.
- diminuisce il riassorbimento dell'osso riducendo la differenziazione degli osteoclasti e la loro attività di riassorbimento.

Questo determina un riequilibrio del turnover osseo a favore della sua formazione.

L'attività del ranelato di stronzio è stata dimostrata in diversi studi sperimentali. In particolare, in ratti integri, il ranelato di stronzio aumenta la massa trabecolare ossea, il numero e lo spessore delle trabecole; questo determina un miglioramento della resistenza dell'osso.

Lo stronzio è assorbito principalmente sulla superficie cristallina, e solo in misura limitata si sostituisce al calcio nel cristallo di apatite nell'osso di recente formazione sia negli animali che nell'uomo in trattamento. Il ranelato di stronzio non modifica le caratteristiche del cristallo osseo. In biopsie di ossa della cresta iliaca effettuate dopo un trattamento con 2 g/die di ranelato di stronzio fino a 60 mesi negli studi di fase III, non sono stati osservati effetti deleteri sulla qualità dell'osso o sulla mineralizzazione.

Gli effetti combinati della distribuzione dello stronzio nelle ossa (vedere paragrafo 5.2) e del maggiore assorbimento ai raggi X dello stronzio rispetto al calcio, portano ad un aumento del valore della densitometria ossea (BMD), misurata mediante assorbimetria fotonica a doppio raggio (DXA). I dati disponibili indicano che questi fattori incidono approssimativamente per il 50% sui cambiamenti osservati nella BMD nel corso dei 3 anni di trattamento con PROTELOS 2 g/die. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si valutano i cambiamenti della BMD durante il trattamento con PROTELOS. Negli studi di fase III, che hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con PROTELOS nel ridurre le fratture, PROTELOS ha aumentato la BMD media rispetto all'inclusione approssimativamente del 4% ogni anno a livello delle vertebre lombari e del 2% ogni anno a livello del collo del femore, la quale raggiunge, a seconda dello studio, rispettivamente dal 13 al 15% e dal 5 al 6% dopo 3 anni.

Negli studi di fase III, rispetto a placebo, i marker biochimici della formazione dell'osso (fosfatasi alcalina specifica e propeptide C-terminale del procollagene di tipo I) sono aumentati e quelli del riassorbimento osseo (il C-telopeptide serico e i cross link urinari di N-telopeptide) sono diminuiti a partire dal terzo mese fino al terzo anno di trattamento.

Oltre agli effetti farmacologici primari del ranelato di stronzio, sono state osservate lievi riduzioni dei livelli sierici di calcio e di ormone paratiroideo (PTH), aumento della concentrazione ematica del fosforo e dell'attività della fosfatasi alcalina totale, senza riscontrare conseguenze cliniche.

Efficacia clinica

L'osteoporosi è definita come BMD della colonna vertebrale o dell'anca da 2,5 o più deviazioni standard inferiore rispetto al valore medio della popolazione giovane normale. Alcuni fattori di rischio sono associati

all'osteoporosi postmenopausale, tra cui una bassa massa ossea, una bassa densità minerale ossea, una menopausa precoce, il fumo e un'anamnesi familiare di osteoporosi. La conseguenza clinica dell'osteoporosi sono le fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare del numero dei fattori di rischio.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

Il programma di studi per valutare la riduzione delle fratture con PROTELOS è stato costituito da due studi di fase III controllati vs placebo: lo studio SOTI e lo studio TROPOS. Lo studio SOTI ha coinvolto 1.649 donne in postmenopausa con osteoporosi documentata (bassa BMD lombare e prevalenti fratture vertebrali) e di età media di 70 anni. Lo studio TROPOS ha coinvolto 5.091 donne in postmenopausa con osteoporosi (bassa BMD del collo femorale e almeno una frattura in oltre la metà delle pazienti) e di età media di 77 anni. Insieme, gli studi SOTI e TROPOS hanno arruolato 1.556 pazienti di età superiore agli 80 anni al momento dell'inclusione (23,1% della popolazione degli studi). In entrambi gli studi, in aggiunta alla terapia (2 g/die di ranelato di stronzio o di placebo), le pazienti assumevano adeguati supplementi di calcio e di vitamina D.

PROTELOS ha ridotto del 41% il rischio relativo di nuove fratture vertebrali nei 3 anni di trattamento nello studio SOTI (tabella 1). L'effetto è stato significativo a partire dal primo anno. Benefici simili sono stati dimostrati nelle donne con fratture multiple al momento dell'arruolamento. Con riferimento alle fratture vertebrali cliniche (definite come fratture associate a dolore alla schiena e/o diminuzione dell'altezza corporea di almeno 1 cm), il rischio relativo è stato ridotto del 38%. PROTELOS ha inoltre ridotto il numero delle pazienti con riduzione dell'altezza corporea di almeno 1 cm rispetto al placebo. La valutazione della qualità della vita tramite la scala specifica QUALIOST, così come i punteggi di percezione delle condizioni generali di salute della scala generale SF-36, indicano i benefici di PROTELOS, rispetto al placebo. L'efficacia di PROTELOS nel ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali è stata confermata dallo studio TROPOS, anche per le pazienti osteoporotiche senza fratture da fragilità, al momento dell'inclusione.

Tabella 1: Incidenza delle pazienti con fratture vertebrali e riduzione del rischio relativo

Studio	Placebo	PROTELOS	Riduzione del rischio relativo vs. placebo (95%CI), valore di p
SOTI	N=723	N=719	
Nuova frattura vertebrale nel corso dei 3 anni	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nuova frattura vertebrale nel corso del 1 anno	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nuova frattura vertebrale clinica nel corso dei 3 anni	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1.823	N=1.817	
Nuova frattura vertebrale nel corso dei 3 anni	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Un'analisi congiunta degli studi SOTI e TROPOS ha dimostrato che, nelle pazienti di età superiore agli 80 anni al momento dell'inclusione, PROTELOS ha ridotto del 32% il rischio relativo di riportare nuove fratture vertebrali nei 3 anni di trattamento (incidenza del 19,1% con il ranelato di stronzio vs 26,5% con il placebo).

In una analisi *a-posteriori* delle pazienti degli studi SOTI e TROPOS con una BMD delle vertebre lombari e/o del collo femorale nell'intervallo di osteopenia al momento dell'inclusione e senza fratture prevalenti, ma con almeno un fattore di rischio addizionale di frattura (N=176), PROTELOS ha ridotto il rischio di una prima frattura vertebrale del 72% nei 3 anni (incidenza della frattura vertebrale 3,6% con il ranelato di stronzio vs 12,0% con il placebo).

Una analisi *a-posteriori* è stata effettuata in un sottogruppo di pazienti dello studio TROPOS di particolare interesse medico e ad alto rischio di fratture [definite come pazienti con un T-score BMD del collo del femore ≤ -3 SD (range della casa produttrice corrispondente a $-2,4$ SD secondo le NHANES III) e un'età \geq

74 anni (n = 1.977, ovvero il 40% della popolazione dello studio TROPOS)]. In questo gruppo, nei 3 anni di trattamento, PROTELOS ha ridotto il rischio di fratture dell'anca del 36% rispetto al placebo (tabella 2).

Tabella 2: Incidenza delle pazienti con fratture dell'anca e riduzione del rischio relativo nelle pazienti con $BMD \leq -2,4$ SD (NHANES III) ed età ≥ 74 anni

Studio	Placebo	PROTELOS	Riduzione del rischio relativo vs. placebo (95%CI), valore di p
TROPOS	N=995	N=982	
Frattura dell'anca nel corso dei 3 anni	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Trattamento dell'osteoporosi nell'uomo

L'efficacia di PROTELOS è stata dimostrata negli uomini con osteoporosi in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni, con una analisi principale condotta dopo un anno in 243 pazienti (popolazione *Intention to treat*, 161 pazienti in trattamento con ranelato di stronzio) ad alto rischio di fratture (età media 72,7 anni; BMD media lombare con un valore T-score di -2,6; 28% di frattura vertebrale prevalente).

Tutti i pazienti ricevevano supplementi giornalieri di calcio (1000 mg) e di vitamina D (800 UI). Sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dei valori di BMD già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con PROTELOS rispetto al placebo.

Nell'arco di 12 mesi è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei valori di BMD media della colonna lombare, principale criterio di efficacia (E (SE) = 5,32 % (0,75); 95% CI = [3,86; 6,79]: p <0,001), simile a quello osservato negli studi pivotal di fase III per la valutazione della riduzione delle fratture nelle donne in post-menopausa.

Sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dei valori di BMD del collo del femore e di BMD del femore totale (p<0,001) dopo 12 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con PROTELOS in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il ranelato di stronzio è costituito da 2 atomi di stronzio stabile e una molecola di acido ranelico, componente organica che rappresenta il miglior compromesso, in termini di peso molecolare, farmacocinetica ed accettabilità della specialità medicinale. La farmacocinetica dello stronzio e dell'acido ranelico è stata valutata in giovani volontari sani di sesso maschile, in donne sane in postmenopausa e, nel corso del trattamento a lungo termine, in uomini con osteoporosi e in donne con osteoporosi postmenopausale, anche anziane.

L'assorbimento, la distribuzione, il legame dell'acido ranelico con le proteine plasmatiche è basso a causa della sua alta polarità. Non c'è accumulo di acido ranelico e nessuna evidenza di metabolizzazione negli animali e negli esseri umani. L'acido ranelico assorbito viene rapidamente eliminato immodificato per via urinaria.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta dello stronzio è pari al 25% (intervallo 19-27%) dopo una dose orale di 2 g di ranelato di stronzio. Le concentrazioni massime plasmatiche sono raggiunte 3-5 ore dopo una dose singola di 2 g.

Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 2 settimane di trattamento. L'assunzione di ranelato di stronzio con calcio o cibo riduce la biodisponibilità dello stronzio approssimativamente del 60 – 70%, nei confronti di una somministrazione 3 ore dopo un pasto. A causa dell'assorbimento relativamente lento dello stronzio, l'assunzione di cibo e di calcio prima e dopo l'assunzione di PROTELOS deve essere evitata. La supplementazione orale di vitamina D non interferisce con l'esposizione allo stronzio.

Distribuzione

Lo stronzio ha un volume di distribuzione di circa 1 l/Kg. Il legame dello stronzio con le proteine plasmatiche umane è basso (25%) e lo stronzio ha un'alta affinità per il tessuto osseo. La misurazione delle concentrazioni di stronzio in biopsie delle ossa di creste iliache di pazienti trattate fino a 60 mesi con 2 g/die di ranelato di stronzio, mostra che la concentrazione di stronzio nelle ossa può raggiungere un plateau dopo circa 3 anni di trattamento. Non ci sono dati su pazienti che dimostrino la cinetica di eliminazione dello stronzio dalle ossa dopo la sospensione.

Biotrasformazione

Come catione bivalente, lo stronzio non viene metabolizzato. Il ranelato di stronzio non inibisce il complesso enzimatico del citocromo P450.

Eliminazione

L'eliminazione dello stronzio è indipendente dal tempo e dalla dose. L'emivita effettiva dello stronzio è di circa 60 ore. L'escrezione dello stronzio avviene attraverso i reni ed il tratto gastrointestinale. La sua clearance plasmatica è di circa 12 ml/min (CV 22%) e la sua clearance renale di circa 7 ml/min (CV 28%).

Farmacocinetica in particolari popolazioni

Anziani

Dati di farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato alcuna correlazione tra l'età e la clearance apparente dello stronzio nella popolazione interessata.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da media a moderata (clearance della creatinina 30–70 ml/min), la clearance dello stronzio diminuisce al diminuire della clearance della creatinina (approssimativamente una diminuzione del 30% nell'intervallo di clearance della creatinina da 30 a 70ml/min); questo comporta un aumento dei livelli plasmatici dello stronzio. Negli studi di fase III, l'85% delle pazienti aveva una clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min, il 6% inferiore a 30 ml/min all'inclusione e la clearance media della creatinina era di 50 ml/min. Non è pertanto richiesto alcun adattamento posologico nelle pazienti con insufficienza renale da media a moderata. Non ci sono dati farmacocinetici nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Insufficienza epatica

Non ci sono dati farmacocinetici nei pazienti con insufficienza epatica. A causa delle proprietà farmacocinetiche dello stronzio, non è atteso nessun effetto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Nei roditori, la somministrazione orale e cronica di dosi elevate di ranelato di stronzio ha provocato anomalie dell'osso e dei denti, consistenti principalmente in fratture spontanee e in una mineralizzazione ritardata, reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Questi effetti sono stati riscontrati con un livello di stronzio nelle ossa 2-3 volte superiore rispetto ai livelli rilevati nell'uomo dopo un trattamento della durata massima di 3 anni. I dati sull'accumulo di ranelato di stronzio a livello scheletrico nell'esposizione a lungo termine sono limitati.

Studi di tossicità dello sviluppo hanno provocato anomalie dell'osso e dei denti nella prole di ratti e conigli (ad es. incurvamento delle ossa lunghe e di costole ondulate). Questi effetti sono reversibili dopo 8 settimane dalla interruzione del trattamento.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment – ERA)

La valutazione del rischio ambientale del ranelato di stronzio è stata condotta in accordo alle linee guida europee relative all'ERA.

Il ranelato di stronzio non presenta un rischio per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aspartame (E 951)

Maltodestrina

Mannitolo (E 421)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

- 3 anni.
- Una volta ricostituita in acqua, la sospensione è stabile per 24 ore. Comunque, si raccomanda di bere la sospensione immediatamente dopo la preparazione (vedere paragrafo 4.2).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine di carta/polietilene/alluminio/polietilene.

Confezioni

Confezioni da 7, 14, 28, 56, 84 o 100 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/288/003

A.I.C. n° 036558031/E – confezione da 28 bustine

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2004

Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francia
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Poland

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto specifico.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (titolare AIC) concorderà il programma educativo finale con le Autorità Competenti Nazionali in tutti gli Stati Membri in cui PROTELOS è commercializzato.

Dopo discussione e accordo con le Autorità Competenti Nazionali in ogni Stato Membro in cui il prodotto è commercializzato, il titolare dell'AIC assicurerà che venga fornito a tutti i medici che potenzialmente possono prescrivere PROTELOS il seguente pacchetto educativo:

- RCP
- Foglio illustrativo

- Guida alla prescrizione e check list
- Scheda di allerta per il paziente

La guida alla prescrizione e la check list devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- PROTELOS è indicato solo per l'utilizzo in pazienti con osteoporosi severa ad alto rischio di fratture, per i quali non è possibile ricorrere al trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi, ad esempio per controindicazioni o intolleranza.
- L'inizio del trattamento con PROTELOS deve essere basato su una valutazione complessiva dei rischi del singolo paziente.
- Tutti i pazienti devono essere informati in maniera esaustiva che il rischio cardiovascolare deve essere monitorato ad intervalli regolari, generalmente ogni 6-12 mesi.
- La scheda di allerta per il paziente deve essere data ad ogni paziente.
- PROTELOS è controindicato e non deve essere usato nei pazienti con:
 - Cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare accertata, in atto o pregressa.
 - Ipertensione non controllata.
 - Tromboembolismo venoso (TEV) in corso o pregresso, inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.
 - Immobilizzazione temporanea o permanente dovuta ad esempio ad un intervento chirurgico o ad una prolungata permanenza a letto.
 - Ipsensibilità al principio attivo (ranelato di stronzio) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- PROTELOS deve essere usato solo dopo attenta valutazione:
 - Nei pazienti che presentano significativi fattori di rischio per eventi cardiovascolari, quali ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito o fumo.
 - Nei pazienti a rischio di tromboembolismo venoso. Durante il trattamento di pazienti di età superiore a 80 anni a rischio di TEV, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con PROTELOS.
- Il trattamento deve inoltre essere sospeso o interrotto nelle seguenti situazioni:
 - Se il paziente sviluppa cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare o se l'ipertensione non è controllata, il trattamento deve essere interrotto.
 - Nel caso di una malattia o di una condizione che portino all'immobilizzazione, il trattamento deve essere interrotto il prima possibile.
 - Se si presentano i segni o i sintomi della sindrome di Stevens-Johnson (SJS), di Necrolisi Epidermica Tossica (NET) o rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (ad esempio rash, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico, ad es. adenopatia, epatite, nefropatia interstiziale, pneumopatia interstiziale), il trattamento con PROTELOS deve essere interrotto immediatamente. Nei pazienti che hanno sviluppato SJS, NET o DRESS con l'utilizzo di PROTELOS, la terapia con PROTELOS non deve essere più ripresa.
- La guida alla prescrizione conterrà una check list per ricordare ai prescrittori le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni prima della prescrizione e fornirà un supporto per il monitoraggio regolare del rischio cardiovascolare.

La scheda di allerta per il paziente conterrà i seguenti messaggi chiave:

- L'importanza di mostrare la scheda di allerta per il paziente ad ogni Professionista Sanitario coinvolto nel trattamento del paziente.
- Le controindicazioni del trattamento con PROTELOS.
- I principali segni e sintomi di infarto del miocardio, TEV e gravi reazioni cutanee.
- Quando cercare urgentemente assistenza medica.
- L'importanza di un regolare monitoraggio dei rischi cardiovascolari.