

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stronzio ranelato TecniGen 2 g granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2 g di stronzio ranelato.

Eccipiente con effetti noti:
ogni bustina contiene anche 20 mg di aspartame (E 951)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.
Granulato da bianco a leggermente giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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, lo stronzio ranelato riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

La decisione di prescrivere lo stronzio ranelato 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, lo stronzio ranelato è destinato per un impiego a lungo termine.

L'assorbimento dello stronzio ranelato è ridotto dal cibo, dal latte e dai suoi derivati e, pertanto, Stronzio ranelato TecniGen deve essere somministrato nell'intervallo tra i pasti. Dato il suo lento assorbimento, Stronzio ranelato TecniGen 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 stronzio ranelato devono assumere supplementi di vitamina D e di calcio,

se il loro apporto con la dieta è insufficiente.

Pazienti anziani

L'efficacia e la sicurezza dello stronzio ranelato sono state dimostrate in un ampio 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 aggiustamento posologico in relazione all'età.

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Stronzio ranelato TecniGen 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 lo stronzio ranelato 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.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Eventi cardiaci ischemici

In una analisi combinata di studi clinici randomizzati controllati con placebo in pazienti osteoporotiche in postmenopausa, è stato osservato un aumento significativo di infarto del miocardio nelle pazienti trattate con stronzio ranelato 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 stronzio ranelato solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Durante il trattamento con stronzio ranelato, 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 lo stronzio ranelato 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. Stronzio ranelato TecniGen 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 Stronzio ranelato TecniGen. Il trattamento con Stronzio ranelato TecniGen 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 un TEV, Stronzio ranelato TecniGen deve essere interrotto.

Impiego nei pazienti con insufficienza compromissione renale

In assenza di dati relativi alla sicurezza ossea in pazienti con compromissione renale grave in trattamento con lo stronzio ranelato, Stronzio ranelato TecniGen 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 compromissione renale cronica. Il proseguimento della terapia con Stronzio ranelato TecniGen nei pazienti che sviluppano una grave compromissione renale deve essere valutato su base individuale.

Reazioni cutanee

Durante l'utilizzo di stronzio ranelato sono state riportate reazioni cutanee rischiose per la vita (Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET) ed eruzione cutanea da farmaco 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 ed entro 3-6 settimane per DRESS.

Se si presentano i segni o i sintomi di SJS o NET (ad esempio, eruzione cutanea progressiva spesso con vesciche e lesioni della mucosa) o DRESS (ad esempio eruzione, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico (ad es. adenopatia, epatite, nefropatia e pneumopatia interstiziale), il trattamento con Stronzio ranelato TecniGen 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 stronzio ranelato 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 stronzio ranelato, la terapia con Stronzio ranelato TecniGen non deve essere più ripresa.

E' stata riportata un'incidenza più alta, sebbene ancora rara, di reazioni di ipersensibilità comprendenti eruzione cutanea, SJS o NET in pazienti di origine asiatica.

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 al plasma accoppiato induttivamente o di spettrometria ad assorbimento atomico per assicurare un'accurata valutazione delle concentrazioni ematiche ed urinarie di calcio.

Eccipiente

Stronzio ranelato TecniGen 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 dello stronzio ranelato approssimativamente del 60 – 70 %. Pertanto, la somministrazione di Stronzio ranelato TecniGen 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 assunte per via orale (ad es. doxiciclina) e con gli antibiotici chinolonici (ad es. ciprofloxacina), non è raccomandata la somministrazione contemporanea di stronzio ranelato con questi medicinali. Come misura precauzionale, l'assunzione di Stronzio ranelato TecniGen deve essere sospesa durante il trattamento con tetracicline assunte per via orale 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 allo stronzio ranelato, causava una lieve diminuzione nell'assorbimento dello stronzio ranelato (diminuzione del 20 – 25 % dell'AUC), mentre l'assorbimento rimaneva praticamente inalterato quando l'antiacido veniva somministrato due ore dopo lo stronzio ranelato. E' pertanto preferibile assumere gli antiacidi almeno due ore dopo l'assunzione di Stronzio ranelato TecniGen. Tuttavia, poiché si raccomanda di assumere Stronzio ranelato TecniGen 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 stronzio ranelato, 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 stronzio ranelato 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 Stronzio ranelato TecniGen è assunto inavvertitamente in gravidanza, il trattamento deve essere interrotto.

Allattamento

Dati chimico-fisici suggeriscono l'escrezione di stronzio ranelato nel latte materno. Stronzio ranelato TecniGen non deve essere utilizzato 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

Lo stronzio ranelato 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

Lo stronzio ranelato 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 stronzio ranelato (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 dello stronzio ranelato. Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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
	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	Molto	Reazioni cutanee di ipersensibilità (eruzione cutanea,

tessuto sottocutaneo	comune	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 tromboembolismo venoso (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 stronzio ranelato 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 stronzio ranelato 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In uno studio clinico che ha valutato la somministrazione ripetuta di 4 g di stronzio ranelato 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, lo stronzio ranelato:

- 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 dello stronzio ranelato è stata dimostrata in diversi studi sperimentali. In particolare, in ratti integri, lo stronzio ranelato 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. Lo stronzio ranelato non modifica le caratteristiche del cristallo osseo. In biopsie di ossa della cresta iliaca effettuate dopo un trattamento con 2 g/die di stronzio ranelato 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 stronzio ranelato 2 g/die. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si valutano i cambiamenti della BMD durante il trattamento con stronzio ranelato. Negli studi di fase III, che hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con stronzio ranelato nel ridurre le fratture, stronzio ranelato 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 al 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 dello stronzio ranelato, 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 lo stronzio ranelato 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 del femore 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 stronzio ranelato o di placebo), le pazienti assumevano adeguati supplementi di calcio e di vitamina D.

Lo stronzio ranelato 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 di almeno 1 cm), il rischio relativo è stato ridotto del 38%. Lo stronzio ranelato ha inoltre ridotto il numero delle pazienti con riduzione dell'altezza 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 stronzio ranelato rispetto al placebo.

L'efficacia dello stronzio ranelato 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	Stronzio ranelato	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 aggregata degli studi SOTI e TROPOS ha dimostrato che, nelle pazienti di età superiore agli 80 anni al momento dell'inclusione, lo stronzio ranelato ha ridotto del 32% il rischio relativo di riportare nuove fratture vertebrali nei 3 anni di trattamento (incidenza del 19,1% con lo stronzio ranelato 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 del femore nell'intervallo di osteopenia al momento dell'inclusione e senza fratture prevalenti, ma con almeno un fattore di rischio addizionale di frattura (N=176), lo stronzio ranelato ha ridotto il rischio di una prima frattura vertebrale del 72% nei 3 anni (incidenza della frattura vertebrale 3,6% con lo stronzio ranelato 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 ≥ 74 anni (n = 1.977, ovvero il 40% della popolazione dello studio TROPOS)].

In questo gruppo, nei 3 anni di trattamento, lo stronzio ranelato 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	Stronzio ranelato	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 dello stronzio ranelato 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 stronzio ranelato) 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 lo stronzio ranelato 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lo stronzio ranelato è costituito da 2 atomi di stronzio stabile e da 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 stronzio ranelato. 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 stronzio ranelato 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 stronzio ranelato 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 litro/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 stronzio ranelato, 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. Lo stronzio ranelato 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

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione 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 70 ml/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 aggiustamento 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).

Compromissione epatica

Non ci sono dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione 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 stronzio ranelato 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 stronzio ranelato 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 dello stronzio ranelato è stata condotta in accordo alle linee guida europee relative all'ERA.

Lo stronzio ranelato non presenta un rischio per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aspartame (E951)

Maltodestrina

Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Periodo di validità

- 2 anni.
- Una volta ricostituita in acqua, la sospensione è stabile per 24 ore. Tuttavia, 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.

Natura e contenuto del contenitore

Bustine di carta/polietilene /alluminio

Confezioni

Confezioni da 28 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità

alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI), Italia

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

AIC n. 044043014 - "2 g granulato per sospensione orale" 28 bustine in Carta/PE/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco