

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROTELOS®
ПРОТЕЛОС 2 g гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 2 g Strontium ranelate.

За ексципиентите виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия
Жълти гранули

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на остеопороза след менопауза при жени, за да се намали рискът от фрактури на прешлени и бедрена кост (виж раздел 5.1.)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната дневна доза е едно саше 2 g приемано перорално еднократно.

Поради естеството на лекуваното заболяване, стронциевият ранелат е предвиден за дългосрочна употреба.

Абсорбцията на стронциевия ранелат се намалява от храна, мляко и производните му продукти и поради тази причина ПРОТЕЛОС трябва да се прилага между отделните хранения. Заради бавната абсорбция, ПРОТЕЛОС трябва да бъде приеман преди лягане, поне два часа след хранене (виж раздели 4.5 и 5.2).

Гранулите от сашетата трябва да се разтворят в чаша с вода. Въпреки че изследванията при приложението му показаха, че стронциевият ранелат е устойчив в суспензия за 24 часа след направата ѝ, суспензията трябва да бъде изпита веднага след като е приготвена.

Пациенти, лекувани със стронциев ранелат трябва да приемат витамин D и калциеви добавки, ако диетичният режим е неадекватен.

Употреба при хора в напреднала възраст

Ефикасността и безопасността на стронциевия ранелат са установени за широка възрастова група жени след менопауза (до вкл. 100 години), страдащи от остеопороза. Не е необходимо съобразяване на дозата с възрастта.

Употреба при бъбречни увреждания

Не е необходима никаква промяна в дозировката при леко до средно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-70 ml/min) (виж раздел 5.2). Стронциевият ранелат не се препоръчва при болни с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (виж раздели 4.4 и 5.2).

| | |
|--|--------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 11-11313/03.06.2015 | |
| 679/26.07.05 | <i>Miled</i> |



Употреба при чернодробно увреждане

Тъй като стронциевият ранелат не се метаболизира, не е необходима никаква промяна в дозировката при пациенти с чернодробно увреждане.

Употреба при деца и юноши

Ефикасността и безопасността на стронциевия ранелат не са установени при деца и юноши и употребата му от тези възрастови групи не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някой от ексципиентите.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При липсата на данни за безопасност за костите при болни с тежко бъбречно увреждане, лекувани със стронциев ранелат, ПРОТЕЛОС не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min (виж раздел 5.2). В съответствие с добрата медицинска практика, се препоръчва периодично изследване на бъбречната функция при пациенти с хронично бъбречно увреждане. Продължаването на лечението с ПРОТЕЛОС при пациенти, развиващи тежко бъбречно увреждане, трябва да бъде преценено индивидуално.

Във фаза III на плацебо-контролираните проучвания, лечението със стронциев ранелат беше свързано с увеличение на годишната честота на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), включително и белодробен емболизъм (виж раздел 4.8). Причината за това не е известна. ПРОТЕЛОС трябва да се използва внимателно при пациенти с повишен риск за ВТЕ, включително пациенти, страдали от ВТЕ. При лечение на пациенти с риск или развиващи риск за ВТЕ, особено внимание трябва да се отдели на възможни признаци и симптоми на ВТЕ и трябва да бъдат взети адекватни превантивни мерки.

Стронциумът взаимодейства с колориметричните методи за определяне на концентрациите на калций в кръвта и урината. Следователно в медицинската практика трябва да се използват индуктивно куплирана плазмена атомна емисионна спектроскопия или атомна абсорбционна спектроскопия, за да се извърши акуратно изследване на концентрацията на калций в кръвта и урината.

ПРОТЕЛОС съдържа фенилаланин, който може да се окаже вреден за хора с фенилкетонурия.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Храна, мляко и производните му продукти и лечебни продукти, съдържащи калций, може да намалят бионаличността на стронциевия ранелат с приблизително 60-70%. Ето защо, приемането на ПРОТЕЛОС и такива продукти трябва да бъде разделено с поне два часа (виж раздел 5.2).

Ин vivo проучване на клиничните взаимодействия показва, че приемането на алуминиев и магнезиев хидроксид два часа преди или заедно със стронциев ранелат причинява лек спад в абсорбцията на стронциевия ранелат (20-25% намаление на AUC). В същото време, абсорбцията бе почти незасегната, когато антиацидното средство е дадено два часа след стронциевия ранелат. Ето защо за предпочитане е антиацидните средства да се приемат поне два часа след ПРОТЕЛОС. Въпреки това, когато този режим на дозиране не е практичен, поради препоръката за приемане на ПРОТЕЛОС преди лягане, едновременното им вземане е приемливо.

Тъй като двувалентните катиони могат да образуват комплекси с оралните тетрациклинови и хинолонови антибиотици в храносмилателния тракт и по този начин да се намали абсорбцията им, едновременното приемане на стронциевия ранелат с тези лечебни продукти



препоръчва. Като предпазна мярка, лечението с ПРОТЕЛОС трябва да бъде отменено по време на лечение с орални тетрациклинови и хинолонови антибиотици.

Никакво взаимодействие не се наблюдава с добавки на витамин D, приемани перорално.

При клинични изследвания не бяха открити никакви клинични взаимодействия или свързано повишаване на нивата на стронций в кръвта с лечебни продукти, които са предписвани обикновено заедно с ПРОТЕЛОС при таргетната популация. Сред тях са: нестероидни противовъзпалителни средства (включително и ацетилсалицилова киселина), анилиди (като парацетамол), H₂-блокери и инхибитори на протонната помпа, диуретици, дигоксин и сърдечни гликозиди, органични нитрати и други съдоразширяващи средства за сърдечни заболявания, блокери на калциевите канали, бета блокери, ACE-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, селективни бета-2 адренорецепторни агонисти, орални антикоагуланти, инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, статини, фибрати и бензодиазепинови производни.

4.6 Бременност и кърмене

ПРОТЕЛОС е предвиден за употреба от жени след менопаузата.

Не разполагаме с никакви клинични данни за бременности, изложени на въздействието на стронциев ранелат. Изследванията върху животни са показват обратими костни промени в поколенията на плъхове и зайци, лекувани с големи дози по време на бременност (виж раздел 5.3). Ако ПРОТЕЛОС се използва случайно при бременност, приемането му трябва веднага да бъде спряно.

Стронциумът се отделя с млякото. Стронциевият ранелат не трябва да се дава на кърмещи жени.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Стронциевият ранелат не оказва или има несъществено влияние върху способността да се шофира и да се използват машини.

4.8 Нежелани ефекти

ПРОТЕЛОС е проучен при клинични изследвания, в които са участвали почти 8 000 души. Дълготрайната сигурност е оценена при жени след менопауза, страдащи от остеопороза и лекувани до 56 месеца със стронциев ранелат в доза 2 g/ден (n=3,352) или плацебо (n=3,317) във фаза III на проучванията. Средната възраст е 75 години при включването в проучването, а 23% от наблюдаваните пациенти са на възраст между 80 и 100 години.

Цялостната честота на нежеланите ефекти от стронциев ранелат на се различава от плацебо, а нежеланите ефекти са обикновено слаби и краткотрайни. Най-често срещаните нежелани ефекти са гадене и диария, които обикновено са наблюдавани в началото на лечението без видима разлика в групите по-нататък. Прекъсването на лечението се дължи предимно на гадене (1,3% и 2,2% съответно при групите с плацебо и стронциев ранелат).

Неблагоприятните реакции, определени като нежелани ефекти, считани като вероятно причинени от лечението със стронциев ранелат във фаза III на проучванията са изброени по – долу със следната условност (честота срещу плацебо): много често (>1/10); често (>1/100, <1/10); понякога (> 1/1,000, <1/100); рядко (>1/10,000, <1/1,000); много рядко (<1/10,000).

Смущения на нервната система

Често: главоболие (3,0% срещу 2,4%)

Стомачно – чревни смущения

Често: гадене (6,6% срещу 4,3%), диария (6,5% срещу 4,6%), неформени изпражнения (1,1% срещу 0,2%)



Смущения от кожата и подкожните тъкани

Често: дерматит (2,1% срещу 1,6%), екзема (1,5% срещу 1,2%)

Нямаше никакви различия в същността на нежеланите ефекти между лечебните групи, независимо дали пациентите са били на възраст под или над 80 години при включването.

При фаза III на проучването, годишната честота на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), наблюдавана 4 години беше приблизително 0,7% с относителен риск от 1,42 (CI 1,02; 1,98, $p=0,036$) при пациенти, лекувани със стронциев ранелат в сравнение с плацебо (виж раздел 4.4)

При фаза III на проучванията, в продължение на 4 години, смущения от нервната система са наблюдавани с по-голяма честота при пациенти, лекувани със стронциев ранелат, в сравнение с тези, приемали плацебо: нарушения в съзнанието (2,5% срещу 2,0%), загуба на паметта (2,4% срещу 1,9%) и гърчове (0,3% срещу 0,1%)

Признаци от лабораторните изследвания

Съобщава се за преходно появяващо се увеличение (> 3 пъти над горната граница на нормалната стойност) на активността на креатинкиназата (КК) (фракцията на скелетните мускули) при 1,0% и 0,4% от групите лекувани съответно със стронциев ранелат и плацебо. В повечето случаи, тези стойности спонтанно се нормализираха без промяна в лечението.

4.9 Предозиране

Доказана е добра поносимост в клинично проучване, изследващо повтарящото се приложение на 4 g стронциев ранелат дневно в продължение на 25 дни при здрави жени след менопауза. Еднократното приемане на дози до 11 g от здрави мъже доброволци не причинява никакви особени симптоми.

В последващи епизоди на предозиране в хода на клиничните проучвания (до 4 g/ден с най-голяма продължителност 147 дни) не са наблюдавани свързани с изследването клинични прояви.

Приемането на мляко или антиацидни препарати може да спомогне за намаляване на абсорбцията на активното вещество. В случай на значително предозиране може да се обмисли предизвикване на повръщане, за да се отстрани неабсорбираното активно вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Медикаменти за лечение на костни заболявания - Други медикаменти, засягащи костната структура и минерализация
Код АТС: M05BX03

Ин vitro, стронциум ранелат:

- увеличава образуването на кост в костно-тъканни култури както и репликацията на прекурсорите на остеобласта и синтеза на колаген в костни клетъчни култури;
- намалява резорбцията на костта като намалява диференциацията и резорбтивната активност на остеокласта.

Това води до ребалансиране на костната обмяна в полза на образуване на костта.

Активността на стронциевия ранелат е проучена при различни неклинични модели. В частност, при здрави плъхове, стронциевият ранелат увеличава трабекуларната костна маса, броят и дебелината на трабекулите; това води до подобряване на костната здравина.

В костната тъкан на лекувани животни и хора, стронцият основно се адсорбира върху кристалната повърхност и много малко заменя калция от кристала апатит на новосформираната кост. Стронциевият ранелат не променя характеристиките на костния кристал. На костни



биопсии от илиачна кост, получени след 60 месеца лечение със стронциев ранелат 2 g/ден във фаза III на проучванията, не се установяват вредни въздействия върху качеството на костта или минерализацията ѝ.

Съчетаният ефект от разпределението на стронция в костта (виж раздел 5.2) и увеличената абсорбция на рентгеновите лъчи от стронция в сравнение с калция води до увеличение на измерената минералната костна плътност (МКП) посредством двойна фотонна рентгенова абсорбциометрия (ДРА). Наличните данни сочат, че тези фактори допринасят приблизително за 50% от измерените промени в МКП след 3 години лечение с ПРОТЕЛОС по 2 g/ден. Това трябва да се взема под внимание, когато се интерпретират промените в МКП в хода на лечение с ПРОТЕЛОС. Във фаза III на проучванията, които демонстрират ефикасността против фрактури на лечението с ПРОТЕЛОС, измерената МКП се увеличава от изходната линия с 4% годишно при поясните прешлени и 2% годишно при шийката на бедрената кост като достига 13% до 15% и 5% до 6% съответно след 3 години в зависимост от проучването.

Във фаза III на проучванията, в сравнение с плацебо, биохимичните маркери на образуване на кост (костно специфична алкална фосфатаза и С-терминален пропептид на проколеген тип I) се увеличават, а тези на костната резорбция (серумен С-телопептид и кръстосано свързан N-телопептид от урината) намаляват след третия месец на лечение до 3 години.

Вторично, поради фармакологичните действия на стронциевия ранелат са наблюдавани леко намаление на серумното ниво на калция и паратироидния хормон (ПТХ), увеличение на кръвната концентрация на фосфора и активността на общата алкална фосфатаза, без да са наблюдавани клинични последици.

Клинична ефективност

Остеопорозата се определя като МКП на гръбначен стълб или бедрена кост 2,5 SD под средната стойност на нормалната младежка популация. Остеопорозата след менопаузата се съчетава с няколко рискови фактора, в които се включват ниска костна маса, ниска костна минерална плътност, ранна менопауза, анамнеза за тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Клиничните последици на остеопорозата са фрактурите. Рискът от фрактури се увеличава с броя на рисковите фактори.

Лечение на остеопорозата след менопауза:

Програмата на ПРОТЕЛОС за проучвания против фрактурите се основава на две плацебо контролирани проучвания – фаза III: проучванията SOTI и TROPOS. В SOTI са включени 1 649 жени след менопауза с установена остеопороза (ниска МКП на поясните прешлени и превалиране на фрактури на прешлени) и средна възраст 70 години. В TROPOS са включени 5 091 жени след менопауза с остеопороза (ниска МКП на бедрена шийка и превалиране на фрактурите при повече от половината от тях) и средна възраст 77 години. Обобщено, в SOTI и TROPOS са включени 1 556 пациента над 80 години в началото на изследването (23,1% от проучваната група). Към лечението си (2 g/ден стронциев ранелат или плацебо) пациентите получават успоредно адаптирани добавки от калций и витамин D и в двете проучвания.

ПРОТЕЛОС е намалил относителния риск от нови фрактури на прешлени с 41% за 3 години в проучването SOTI (таблица 1). Действието е сигнификантно още от първата година. Подобна полза е установена при жени с множествени фрактури на старта на проучването. Отчитайки клинично изявените фрактури на прешлени (определени като фрактури, съчетани с болки в гърба и/или загуба на телесен ръст с поне 1 cm), относителният риск се намалява с 38%. ПРОТЕЛОС намалява също броят на болните със загуба на височина от поне 1 cm при сравнение с плацебо. Оценката на качеството на живот по специфичната скала QUALIOST, както и бала за усещане на общото здраве от общата скала SF-36 показват ползата от ПРОТЕЛОС в сравнение с плацебо.

Ефикасността на ПРОТЕЛОС за намаляване на риска от нови фрактури на прешлени се потвърждава и от проучването TROPOS, включително и при пациентите с остеопороза без фрактури в началото на проучването.



Таблица 1: Честота на пациентите с фрактури на прешлени и намаление на относителния риск

| | Плацебо | ПРОТЕЛОС | Намаление на относителния риск срещу плацебо (CI 95%), показател p |
|---|---------|----------|--|
| SOTI | N=723 | N=719 | |
| Нова фрактура на прешлен за период 3 години | 32,8% | 20,9% | 41% (27-52), p<0,001 |
| Нова фрактура на прешлен през първата година | 11,8% | 6,1% | 49% (26-64), p<0,001 |
| Нова клинично изявена фрактура на прешлен за 3 годишен период | 17,4% | 11,3% | 38% (17-53), p<0,001 |
| TROPOS | N=1823 | N=1817 | |
| Нова фрактура на прешлен за период от 3 години | 20,0% | 12,5% | 39% (27-49), p<0,001 |

При пациенти на възраст над 80 години при включването в проучването, обединяващ анализ на проучванията SOTI и TROPOS сочи, че ПРОТЕЛОС намалява относителния риск от получаване на нови фрактури на прешлени с 32% за 3 години (честота 19,1% със стронциев ранелат срещу 26,5% с плацебо).

При a posteriori analysis на пациентите от проучванията SOTI и TROPOS с изходни стойности на МКП на лумбални прешлени и/или бедрена шийка в остеопеничната зона и без да има фрактура, но е налице поне 1 допълнителен рисков фактор за фрактура (N=176), ПРОТЕЛОС намалява риска за първа фрактура на прешлен с 72% за 3 години (честота на фрактура на прешлен 3,6% със стронциев ранелат срещу 12,0% с плацебо).

Проведен е posteriori analysis на подгрупа пациенти от проучването TROPOS от особен медицински интерес и висок риск от фрактура [определен от бал T на МКП на бедрена шийка ≤ 3 CO (граница на производител отговарящи на - 2,4 CO, ако се приложи NHANES III) и възраст ≥ 74 години (n=1,977, т.е. 40% от групата проучвана от TROPOS)]. В тази група, лекувана над 3 години, ПРОТЕЛОС намалява риска от фрактура на шийка на бедро с 36% сравнено с плацебо групата (таблица 2).

Таблица 2: Честота на болни с фрактура на шийка на бедро и намаление на относителния риск при болни с МКП $\leq -2,4$ CO (NHANES III) и възраст ≥ 74 години

| | Плацебо | ПРОТЕЛОС | Намаление на относителния риск сравнено с плацебо, (CI 95%), показател p |
|-------------------------------|---------|----------|--|
| TROPOS | N=995 | N=982 | |
| Фрактура на бедро за 3 години | 6,4% | 4,3% | 36% (0-59), p=0,046 |

5.2 Фармакокинетични свойства

Стронциевият ранелат се състои от 2 атома стабилен стронций и 1 молекула ранелинова киселина, органичната част, която позволява най – добрия компромис в смисъл на молекулно тегло, фармакокинетика и поносимост на лекарствения продукт. Фармакокинетиката на стронция и ранелиновата киселина са изследвани върху здрави младежи и здрави жени след менопауза, както и при дълготрайно приемане от жени в менопауза с остеопороза, включително много възрастни жени.



Поради високата ѝ полярност, абсорбцията, разпределението и свързването с плазмените протеини на ранелиновата киселина са ниски. Не се наблюдава кумулация на ранелиновата киселината и не се открива метаболизъм при животни и хора. След като се абсорбира ранелиновата киселина бързо се отделя от бъбреците.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на стронций е около 25% (граница 19-27%) след орална доза от 2 g стронциев ранелат. Максималната плазмена концентрация се достига 3 до 5 часа след единична доза от 2 g. Равновесното състояние се достига след 2 седмици лечение. Приемането на стронциев ранелат с калций или храна намалява бионаличността на стронций с приблизително 60-70% в сравнение с приемането 3 часа след хранене. Поради сравнително бавната абсорбция на стронция, приемането на храна и калций трябва да се избягва преди и след приемането на ПРОТЕЛИОС. Добавянето перорално на витамин D не влияе върху излагането на стронция.

Разпределение

Стронцият има обем на разпределение приблизително 1 l/kg. Свързването на стронция с плазмените протеини на човека е ниско (25%) и стронцият има висок афинитет към костната тъкан. Измерването на концентрацията на стронций в биопсии от илиачна кост от болни лекувани в продължение до 60 месеца със стронциев ранелат 2 g/ден сочат, че костната концентрация на стронций може да достигне плато след около 3 години лечение. Липсват данни от болни, за да се демонстрира кинетиката на излъчване на стронция от костта след спиране на лечението.

Биотрансформация

Като двувалентен катион, стронцият не се метаболизира. Стронциевият ранелат не инхибира ензимите цитохроми P450.

Излъчване

Излъчването на стронция не зависи от доза и време. Ефективният полуживот на стронция е около 60 часа. Излъчването на стронций се осъществява през бъбреците и храносмилателния тракт. Плазменият му клирънс е приблизително 12 ml/min (CV 22%) и бъбречния клирънс е приблизително 7 ml/min (CV 28%)

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Възрастни

Данните от фармакокинетиката при хората не показват връзка между възраст и видим клирънс на стронция в таргетната популация.

Пациенти с бъбречно увреждане

При болни с леко до средно тежко увреждане на бъбречната функция (30-70 ml/min креатининов клирънс), клирънсът на стронция намалява при намаляване на креатининовия клирънс (приблизително 30% намаление при стойности на клирънса на креатинина между 30 и 70 ml/min) и така предизвиква увеличение на плазмените нива на стронция. В проучванията – фаза III, 85% от пациентите имат креатининов клирънс между 30 и 70 ml/min и 6% под 30 ml/min в началото, като средният креатининов клирънс е около 50 ml/min. Следователно не се налага уточняване на дозата при болни с леко и средно тежко увреждане на бъбреците. Няма данни за фармакокинетика при болни с тежко увреждане на бъбреците (креатининов клирънс под 30 ml/min).

Пациенти с чернодробно увреждане

Няма данни за фармакокинетика при болни с чернодробно увреждане. Поради фармакокинетичните свойства на стронция не се очакват въздействия.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не откриват потенциални рискове за човека като се основават на конвенционалните проучвания за безопасност, фармакологични проучвания, генна токсичност и карциногенен потенциал.

Хроничното перорално приемане на стронциев ранелат във високи дози при гризачи индуцира костни и зъбни аномалии, състоящи се основно от спонтанни фрактури и забавена минерализация. Тези действия се съобщават при нива на стронций 2-3 пъти по-високи от нивото на стронций при хронично клинично лечение и са обратими след прекратяване на лечението.

Токсичността при развитието при плъхове и зайци води до аномалии на костите и зъбите (например изкривени дълги кости и вълнообразни ребра) в поколението. При плъхове, тези изменения са обратими 8 седмици след прекратяване на лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на екципиентите

Aspartame (E951)
Maltodextrin
Mannitol (E421)

6.2 Несъвместимости

Не са приложими

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Хартия/полиетилен/алуминий/полиетиленови сашета

Размери на опаковките

Кутии, съдържащи 14, 28, 56 или 84 сашета

Не всички размери на опаковките могат да се продават.

6.6 Инструкции за употреба и транспортиране

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LES LABORATOIRES SERVIER
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
France



8. **НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. **ДАТА НА ПЪРВОНАЧАЛНОТО РАЗРЕШЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

10. **ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**
06.2005

