

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 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: 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 postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera 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).

Il granulato delle bustine deve essere assunto dopo sospensione in un bicchiere d'acqua. 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.

Le 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.

#### *Impiego negli anziani*

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

#### *Impiego nell'insufficienza renale*

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

#### *Impiego nell'insufficienza epatica*

Poiché il ranelato di stronzio non viene metabolizzato, non è richiesto alcun adattamento posologico nelle pazienti con insufficienza epatica.

#### *Impiego nei bambini e negli adolescenti*

L'uso di PROTELOS non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In assenza di dati relativi alla sicurezza ossea in pazienti con insufficienza renale grave in trattamento con il ranelato di stronzio, PROTELOS non è consigliato nelle pazienti con 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 nelle pazienti con insufficienza renale cronica. Il proseguimento della terapia con PROTELOS nelle pazienti che sviluppano una grave insufficienza renale deve essere valutato su base individuale.

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 deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti con aumentato rischio di TEV, incluse quelle pazienti con una pregressa TEV. Durante il trattamento di pazienti a rischio, o che possono sviluppare un rischio di TEV, deve essere prestata particolare attenzione ai possibili segni e sintomi di TEV e devono essere adottate adeguate misure preventive.

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.

PROTELOS contiene una fonte di fenilalanina, che può essere pericolosa per le pazienti affette da fenilchetonuria.

Il trattamento con PROTELOS deve essere interrotto in caso di gravi reazioni allergiche.

Casi di sindromi da ipersensibilità severa, incluso in particolare rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), talvolta fatali, sono stati riportati in corso di trattamento con PROTELOS. La sindrome di DRESS è caratterizzata da rash, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico (ad es. adenopatia, epatite, nefropatia e pneumopatia interstiziali). Il tempo di insorgenza è stato generalmente di circa 3-6 settimane. La guarigione può essere lenta e in alcuni casi sono state riportate ricadute della sindrome dopo interruzione della terapia con corticosteroidi.

Il paziente deve essere informato di interrompere il trattamento con PROTELOS immediatamente e in maniera definitiva quando insorge un rash e di consultare un medico. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con PROTELOS a seguito di reazioni da ipersensibilità non devono riprendere la terapia.

### **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 paragrafo 5.2).

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 l'assunzione di PROTELOS è consigliata al momento di coricarsi, quando questo schema posologico non è applicabile, l'assunzione contemporanea rimane accettabile.

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

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 farmaci 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), H<sub>2</sub> 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 Gravidanza e allattamento**

PROTELOS è destinato esclusivamente alle donne in postmenopausa.

Per il ranelato di stronzio non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. 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.

Lo stronzio viene escreto nel latte. Il ranelato di stronzio non deve essere somministrato a donne che allattano.

#### **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**

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.

Il tasso di incidenza globale degli eventi avversi con il ranelato di stronzio non differisce da quello del placebo e gli eventi avversi sono stati di solito lievi e transitori. I più comuni effetti indesiderati sono stati nausea e diarrea, generalmente riferiti all'inizio del trattamento, senza differenza apprezzabile tra

i gruppi nelle fasi successive. L'interruzione della terapia è dovuta principalmente alla nausea (1,3% e 2,2%, rispettivamente, nei gruppi placebo e ranelato di stronzio).

Gli eventi avversi, definiti come effetti indesiderati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con il ranelato di stronzio, durante gli studi di fase III, sono elencati qui di seguito, usando la seguente convenzione (frequenza versus placebo): 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 ( $< 1/10.000$ ).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea (3,3% vs 2,7%)

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea (7,1% vs 4,6%), diarrea (7,0% vs 5,0%), feci molli (1,0% vs 0,2%)

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: dermatite (2,3% vs 2,0%), eczema (1,8% vs 1,4%)

Non sono state riscontrate differenze nella natura degli effetti indesiderati tra i gruppi di trattamento, a prescindere dal fatto che l'età dei pazienti fosse inferiore o superiore a 80 anni al momento dell'inclusione.

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% CI = [1,0 ; 2,0]) nelle pazienti trattate con ranelato di stronzio rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi di fase III, nel corso di 5 anni, si è osservata una frequenza maggiore di alterazioni del sistema nervoso in pazienti trattate con ranelato di stronzio, rispetto al placebo: perdita della conoscenza (2,6% vs 2,1%), perdita della memoria (2,5% vs 2,0%) e crisi convulsive (0,4% vs 0,1%).

#### *Risultati dei test di laboratorio*

Incrementi transitori inattesi ( $> 3$  volte del limite superiore del range normale) dell'attività della creatinasi (CK) (frazione muscolo-scheletrica), sono stati registrati nell'1,4% e nello 0,6% rispettivamente nei gruppi ranelato di stronzio e placebo.

Nella maggior parte dei casi, questi valori si sono normalizzati spontaneamente senza alcun cambiamento della terapia.

Durante l'esperienza post-marketing sono stati riportati gli eventi seguenti:

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro ( $< 1/10.000$ ): vomito, dolore addominale, irritazione della mucosa orale comprese stomatiti e/o ulcerazioni della bocca.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Frequenza non nota: reazioni cutanee di ipersensibilità inclusi rash, prurito, orticaria, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson. Casi di sindromi di ipersensibilità severa inclusi rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.9 Sovradosaggio**

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.

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.

*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 serici 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**

	Placebo	PROTELOS	Riduzione del rischio relativo vs. placebo (95%CI), valore di p
<b>SOTI</b>	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
<b>TROPOS</b>	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  $\leq -3$  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 $\geq$ 74anni

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

## 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 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 situazioni cliniche

### *Anziani*

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

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Nelle 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).

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

Non ci sono dati farmacocinetici nelle 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'uomo 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. Questi effetti sono stati riscontrati con un livello di stronzio nelle ossa 2-3 volte superiore rispetto ai livelli clinici rilevati dopo un trattamento a lungo termine e erano reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

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.

## **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.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine di carta/polietilene /alluminio/polietilene.

*Confezioni*



Confezioni da 7, 14, 28, 56, 84 o 100 bustine.  
E' 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  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly sur Seine  
Francia

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

EU/1/04/288/001  
EU/1/04/288/002  
EU/1/04/288/003  
EU/1/04/288/004  
EU/1/04/288/005  
EU/1/04/288/006

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

21/09/2004

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>