

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium.

Excipient à effet notoire : chaque sachet contient aussi 20 mg d'aspartame (E951).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés jaunes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose sévère :

- Chez la femme ménopausée,
- Chez l'homme adulte,

à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance. Chez la femme ménopausée, le ranélate de strontium réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (voir rubrique 5.1).

La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose.

Posologie

La dose recommandée est de 1 sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale.

En raison de la nature de la pathologie concernée, le ranélate de strontium est destiné à être utilisé de façon chronique.

PROTELOS doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, PROTELOS doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins deux heures après le dîner (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les patient(e)s traité(e)s par ranélate de strontium doivent être supplémenté(e)s en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Patients âgés

L'efficacité et la sécurité d'emploi du ranélate de strontium ont été établies chez des hommes et des femmes après la ménopause atteint(e)s d'ostéoporose appartenant à une large tranche d'âge (jusqu'à 100 ans à l'inclusion). Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s âgé(e)s.

Insuffisants rénaux

Le traitement par ranélate de strontium est déconseillé chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-70 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROTELOS n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles.

Mode d'administration

Voie orale.

Les granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre contenant un minimum de 30 ml d'eau (approximativement un tiers d'un verre standard).

Bien qu'il ait été démontré dans les études que le ranélate de strontium en suspension est stable pendant 24 h après préparation, la suspension doit être bue immédiatement après préparation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1).
- Épisode actuel ou antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.
- Immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.
- Épisode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.
- Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements cardiaques ischémiques

Au cours d'études randomisées contrôlées *versus* placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

Le risque cardiovasculaire des patient(e)s doit être évalué avant d'instaurer tout traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les patient(e)s présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne doivent être traité(e)s par ranélate de strontium qu'après une évaluation attentive de ce risque (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Au cours du traitement par PROTELOS, ces risques cardiovasculaires doivent être suivis régulièrement, généralement tous les 6 à 12 mois.

Le traitement doit être arrêté si le (la) patient(e) développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée (voir rubrique 4.3).

Événements veineux thromboemboliques (EVT)

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo, le traitement par ranélate de strontium a été associé à une augmentation de l'incidence annuelle des EVT, incluant les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.8). La cause de cette augmentation demeure inconnue.

PROTELOS est contre-indiqué chez les patient(e)s ayant des antécédents d'événements veineux thromboemboliques (voir rubrique 4.3) et doit être utilisé avec précaution chez les patient(e)s à risque d'EVT.

La nécessité de poursuivre le traitement par PROTELOS doit être réévaluée chez les patient(e)s de plus de 80 ans à risque d'EVT.

En cas de maladie ou d'affection entraînant une immobilisation, il est nécessaire d'interrompre dès que possible le traitement par PROTELOS (voir rubrique 4.3) et de prendre des mesures préventives adéquates. Le traitement ne doit pas être repris avant le rétablissement et le retour à une mobilité complète du (de la) patient(e). En cas de survenue d'EVT, PROTELOS doit être arrêté.

Utilisation chez les insuffisants rénaux

En l'absence de données de sécurité osseuse chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère traité(e)s par ranélate de strontium, PROTELOS est déconseillé chez les patient(e)s ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 5.2). Comme le veut la pratique médicale courante, un suivi périodique de la fonction rénale est recommandé chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale chronique. La poursuite du traitement par PROTELOS chez les patient(e)s développant une insuffisance rénale sévère sera évaluée au cas par cas.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, telles que des syndromes de Stevens-Johnson (SJS), des nécrolyses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell) et des DRESS syndromes (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom*) ont été rapportées sous PROTELOS.

Les patient(e)s doivent être informé(e)s des signes et des symptômes de ces réactions cutanées et leur apparition doit être étroitement surveillée. Le risque de survenue de SJS ou de nécrolyse épidermique toxique est plus important au cours des premières semaines de traitement et le délai d'apparition pour le DRESS syndrome est généralement de 3 à 6 semaines.

Le traitement par PROTELOS doit être interrompu immédiatement en cas d'apparition de symptômes ou de signes de SJS, de nécrolyse épidermique toxique (comme par exemple un rash cutané progressif souvent associé à des lésions bulleuses ou des muqueuses) ou de DRESS syndrome (éruption cutanée, fièvre, hyperéosinophilie associées à des atteintes systémiques telles que adénopathie, hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle).

Afin d'assurer une prise en charge optimale du SJS, de la nécrolyse épidermique toxique ou du DRESS syndrome, un diagnostic précoce doit être effectué et tout médicament suspect arrêté immédiatement. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. L'évolution du DRESS syndrome est favorable dans la plupart des cas après l'arrêt de PROTELOS et l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes si nécessaire. La guérison peut être lente et des rechutes ont été décrites après l'arrêt des corticostéroïdes.

En cas de SJS, de nécrolyse épidermique toxique ou de DRESS syndrome survenant au cours d'un traitement par PROTELOS, ce dernier ne doit jamais être réadministré au (à la) patient(e).

Bien que restant rare, une incidence plus élevée de réactions d'hypersensibilité incluant rash cutané, SJS ou nécrolyse épidermique toxique, a été rapportée chez les patients d'origine asiatique (voir rubrique 4.8).

Dans une étude pharmacogénétique, cas-témoins, rétrospective, les allèles HLA-A*33:03 et HLA-B*58:01 ont été identifiés comme pouvant être des facteurs de risque génétiques de survenue de SJS et de nécrolyse épidermique toxique associés au traitement par ranélate de sodium chez des patients chinois Han. Lorsque cela est possible, la recherche des allèles HLA-A*33:03 et HLA-B*58:01 peut être envisagée avant d'instaurer un traitement par PROTELOS chez les patients d'origine chinoise Han. Si la recherche est positive pour un ou deux allèles, le traitement par PROTELOS ne doit pas être instauré. Cependant, l'absence de détection de ces allèles par génotypage n'exclut pas le risque de survenue de SJS et de nécrolyse épidermique toxique.

Interaction avec les tests de laboratoire

Le strontium interfère avec les méthodes colorimétriques de dosage du calcium sanguin et urinaire. Par conséquent, en pratique médicale, des méthodes de dosage faisant appel à la spectrophotométrie d'émission atomique à plasma couplé induit ou à la spectrophotométrie d'absorption atomique doivent être utilisées afin d'assurer une détermination exacte des taux de calcium sanguin et urinaire.

Excipients

PROTELOS contient de l'aspartame, une source de phénylalanine, pouvant être nocif pour les patient(e)s atteint(e)s de phénylcétonurie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les aliments, le lait et ses produits dérivés et les médicaments contenant du calcium peuvent réduire la biodisponibilité du ranélate de strontium d'environ 60 à 70 %. Par conséquent, l'administration de PROTELOS et de ces produits doit être distante d'au moins 2 heures (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Dans la mesure où les cations divalents peuvent former des complexes avec les tétracyclines (par exemple la doxycycline) et les quinolones orales (par exemple la ciprofloxacine) au niveau gastro-intestinal et ainsi réduire leur absorption, l'administration simultanée du ranélate de strontium avec ce type de médicaments n'est pas recommandée. Par mesure de précaution, le traitement par PROTELOS devra être suspendu lors de la prise par voie orale de tétracyclines ou de quinolones.

Une étude clinique d'interaction *in vivo* a montré que l'administration d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium, qu'elle soit simultanée ou faite 2 heures avant la prise de ranélate de strontium, provoque une légère diminution de l'absorption du ranélate de strontium (diminution de 20 à 25 % de l'ASC), alors que l'absorption n'est pratiquement pas modifiée lorsque les antiacides sont donnés 2 heures après la prise de ranélate de strontium. Il est donc préférable de prendre les antiacides au moins 2 heures après PROTELOS. Cependant, lorsque ce schéma posologique est impossible, en raison de l'administration recommandée de PROTELOS au moment du coucher, une prise concomitante reste acceptable.

Aucune interaction n'a été mise en évidence avec la supplémentation orale en vitamine D.

Au cours des études cliniques, aucun signe d'interaction clinique ou d'augmentation notable des taux de strontium sanguin n'a été mis en évidence avec les médicaments susceptibles d'être couramment prescrits dans la population cible avec PROTELOS. Ces médicaments comprenaient : des anti-inflammatoires non stéroïdiens (incluant l'acide acétylsalicylique), des anilides (comme le paracétamol), des anti-H₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons, des diurétiques, de la digoxine et des hétérosides cardiotoniques, des dérivés nitrés organiques et autres vasodilatateurs à visée cardiaque, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants, des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II, des agonistes bêta-2 adrénergiques sélectifs, des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires, des statines, des fibrates et des benzodiazépines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du ranélate de strontium chez la femme enceinte.

À doses élevées, les études chez l'animal ont montré des effets réversibles sur les os de la progéniture de rates et de lapines traitées pendant la gestation (voir rubrique 5.3). Si PROTELOS est utilisé par inadvertance pendant une grossesse, il doit être arrêté.

Allaitement

Les données physicochimiques suggèrent une excrétion du ranélate de strontium dans le lait maternel. PROTELOS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le ranélate de strontium n'a aucun ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

PROTELOS a été étudié dans des essais cliniques incluant près de 8 000 patientes. La sécurité d'emploi à long terme a été évaluée dans les études de phase III chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 60 mois soit par 2 g/jour de ranélate de strontium (n = 3 352) soit par placebo (n = 3 317). L'âge moyen à l'inclusion était de 75 ans et 23 % des patientes recrutées avaient entre 80 et 100 ans.

Dans une analyse regroupant les études contrôlées, randomisées *versus* placebo chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et diarrhées, habituellement rapportées en début de traitement sans différence notable par la suite entre les deux groupes. L'interruption du traitement a été principalement due aux nausées. Aucune différence dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les groupes traités et ce, que les patientes soient âgées de plus ou de moins de 80 ans à l'inclusion.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou d'utilisation après commercialisation du ranélate de strontium.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)
	Rare	Insuffisance médullaire [#] Eosinophilie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Peu fréquent	État confusionnel
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
		Troubles de la conscience
		Perte de la mémoire
		Étourdissement
	Peu fréquent	Convulsions
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Événements veineux thromboemboliques (EVT)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Hyperréactivité bronchique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
		Diarrhées et pertes fécales
		Vomissement
		Douleurs abdominales
		Reflux gastro-œsophagien

		Dyspepsie
		Constipation
		Flatulences
	Peu fréquent	Irritations des muqueuses buccales (stomatite et/ou ulcération buccale)
		Bouche sèche
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases sériques (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Réactions d'hypersensibilité cutanée (rash, prurit, urticaire, angio-œdème) [§]
	Fréquent	Eczéma
	Peu fréquent	Dermatite
		Alopécie
	Rare	DRESS syndrome (voir rubrique 4.4) [#]
	Très rare	Réactions cutanées sévères (SCARs): syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) * (voir rubrique 4.4) [#]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques (spasmes musculaires, myalgies, douleurs osseuses, arthralgies et douleurs des extrémités) [§]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème périphérique
	Peu fréquent	Pyrexie (associée à des réactions d'hypersensibilité cutanée)
		Malaise
Investigations	Fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang ^a

[§] La fréquence dans les essais cliniques était similaire dans les groupes médicament et placebo.

* Rapportés comme rares dans les pays asiatiques

[#] Pour les effets indésirables non observés dans les essais cliniques, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% n'est pas plus élevée que 3/X, X représentant l'effectif total de l'ensemble des essais cliniques et études pertinents.

^a Fraction musculo-squelettique > 3 fois la limite supérieure de la normale. Dans la plupart des cas, ces valeurs se sont normalisées spontanément sans modification du traitement.

Description des effets indésirables sélectionnés

- *Événements veineux thromboemboliques* :

Lors des études de phase III, l'incidence annuelle d'EVT observée sur 5 ans a été d'approximativement 0,7 % avec un risque relatif de 1,4 (IC 95% = [1,0 ; 2,0]) chez les patientes traitées par ranélate de strontium par rapport au placebo (voir rubrique 4.4).

- *Infarctus du myocarde* :

Au cours d'études randomisées contrôlées *versus* placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport au groupe placebo (1,7 % *versus* 1,1 %), avec un risque relatif de 1,6 (95% IC = [1,07 ; 2,38]).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet: www.anism.sante.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

Une bonne tolérance a été observée lors d'une étude clinique évaluant l'administration répétée de 4 g de ranélate de strontium par jour pendant 25 jours chez des femmes ménopausées en bonne santé. L'administration de doses uniques allant jusqu'à 11 g chez des hommes jeunes volontaires sains n'a pas entraîné de symptômes particuliers.

Traitement

Aucun événement cliniquement pertinent n'a été relevé suite à des épisodes de surdosage lors des essais cliniques (jusqu'à 4 g par jour pendant une durée maximale de 147 jours).

L'administration de lait ou d'antiacides peut être utile afin de réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, il peut être envisagé de provoquer des vomissements afin d'éliminer le médicament non absorbé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses – Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation. Code ATC : M05BX03.

Mécanisme d'action

In vitro, le ranélate de strontium :

- augmente la formation osseuse dans les cultures de tissu osseux ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la synthèse de collagène dans les cultures de cellules osseuses ;
- diminue la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption.

Il rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation.

L'activité du ranélate de strontium a été étudiée sur plusieurs modèles non cliniques. En particulier, chez les rats, le ranélate de strontium augmente la masse osseuse trabéculaire, le nombre et l'épaisseur des travées ; ceci a pour conséquence une amélioration de la solidité de l'os.

Dans le tissu osseux, que ce soit chez l'animal ou chez l'homme, le strontium est principalement adsorbé à la surface du cristal osseux et ne se substitue que faiblement au calcium dans le cristal d'apatite de l'os nouvellement formé. Le ranélate de strontium ne modifie pas les caractéristiques du cristal osseux. Des biopsies osseuses de la crête iliaque, obtenues lors d'études de phase III, après des durées de traitement allant jusqu'à 60 mois à raison de 2 g/jour de ranélate de strontium, n'ont montré aucun effet délétère sur la qualité osseuse ou sur sa minéralisation.

Les effets combinés de la distribution osseuse du strontium (voir rubrique 5.2) et de l'augmentation de l'absorption des rayons X avec le strontium par rapport au calcium, conduisent à une amplification de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). Les données disponibles indiquent que ces facteurs représentent approximativement 50 % de la variation de la DMO mesurée sur 3 ans de traitement par PROTELOS à 2 g/jour. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des variations de la DMO pendant le traitement par PROTELOS. Dans les études de phase III qui ont démontré l'efficacité antifracturaire du traitement par PROTELOS, la mesure moyenne de la DMO a augmenté d'environ 4 % par an au rachis lombaire et de 2 % par an au col fémoral par rapport à la valeur initiale, atteignant respectivement, en fonction de l'étude, 13 à 15 % et 5 à 6 % après 3 ans de traitement.

Dans les études de phase III, comparativement au placebo, les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (phosphatases alcalines osseuses et propeptide C-terminal du procollagène de type I) ont augmenté et ceux de la résorption osseuse (C-télopeptides sériques et N-télopeptides urinaires) ont diminué, à partir du 3^e mois et jusqu'à 3 ans de traitement.

Secondairement aux effets pharmacologiques du ranélate de strontium et sans qu'aucune conséquence clinique n'ait été notée, de légères diminutions des taux sériques de calcium et de parathormone (PTH) ainsi que des augmentations des concentrations sanguines de phosphore et de l'activité totale des phosphatases alcalines, ont été observées.

Efficacité clinique

L'ostéoporose est définie par une DMO au niveau du rachis ou au niveau du col fémoral inférieure d'au moins 2,5 écart-type par rapport à la valeur moyenne d'une population normale jeune. Un certain nombre de facteurs de risque sont associés à l'ostéoporose post-ménopausique tels que : une faible masse osseuse, une faible densité minérale osseuse, une ménopause précoce, des antécédents de tabagisme et des antécédents familiaux d'ostéoporose. Les conséquences cliniques de l'ostéoporose sont les fractures. Le risque de fractures est augmenté avec le nombre de facteurs de risque.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :

Le programme d'évaluation de l'efficacité antifracturaire de PROTELOS comportait deux études de phase III contrôlées *versus* placebo : l'étude SOTI et l'étude TROPOS.

L'étude SOTI a inclus 1 649 femmes ménopausées ayant une ostéoporose avérée (faible DMO lombaire et antécédent de fracture vertébrale) et âgées en moyenne de 70 ans.

L'étude TROPOS a inclus 5 091 femmes ménopausées ostéoporotiques (faible DMO au niveau du col du fémur et antécédent de fracture pour plus de la moitié d'entre elles) et âgées en moyenne de 77 ans. Au total, SOTI et TROPOS ont enrôlé 1 556 patientes âgées de plus de 80 ans à l'inclusion (23,1 % de la population étudiée). En plus de leur traitement (2 g/jour de ranélate de strontium ou placebo), les patientes ont reçu tout au long des deux études une supplémentation adaptée en calcium et en vitamine D.

Dans l'étude SOTI, PROTELOS a réduit sur 3 ans le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale de 41 % (Tableau I). L'effet a été significatif dès la première année. Des bénéfices comparables ont été démontrés chez les femmes qui avaient des fractures multiples à l'inclusion. Le risque relatif de fractures vertébrales cliniques (définies comme des fractures associées à des douleurs dorsales et/ou à une diminution de la taille d'au moins 1 cm) a été réduit de 38 %. PROTELOS a aussi diminué le nombre de patientes ayant perdu au moins 1 cm sur leur stature comparativement au placebo. L'évaluation de la qualité de vie a montré le bénéfice de PROTELOS par rapport au placebo tant sur l'échelle spécifique QUALIOST que sur le score de perception de santé générale de l'échelle générique SF-36.

L'efficacité de PROTELOS à réduire le risque de nouvelle fracture vertébrale a été confirmée dans l'étude TROPOS, y compris pour les patientes atteintes d'ostéoporose n'ayant pas de fracture prévalente.

Tableau I : Incidence de patientes avec fracture vertébrale et réduction du risque relatif de fracture

Étude	Placebo	PROTELOS	Réduction du Risque Relatif vs placebo (IC 95 %), p
SOTI	n = 723	n = 719	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	32,8 %	20,9 %	41 % (27-52), p < 0,001
Nouvelle fracture vertébrale la 1 ^{re} année	11,8 %	6,1 %	49 % (26-64), p < 0,001
Nouvelle fracture vertébrale clinique sur 3 ans	17,4 %	11,3 %	38 % (17-53), p < 0,001
TROPOS	n = 1 823	n = 1 817	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p < 0,001

Chez les patientes âgées de plus de 80 ans à l'inclusion, une analyse des études SOTI et TROPOS combinées a montré que PROTELOS réduit le risque relatif de survenue de nouvelles fractures vertébrales de 32 % après 3 ans de traitement (incidence de 19,1 % avec le ranélate de strontium contre 26,5 % avec le placebo).

Dans une analyse *a posteriori* chez des patientes issues des études SOTI et TROPOS combinées, patientes ayant des DMO initiales lombaire et/ou du col fémoral correspondant à des valeurs ostéopéniques et n'ayant pas de fracture prévalente mais au moins un facteur additionnel de risque de

fracture (n = 176), PROTELOS a réduit le risque de première fracture vertébrale de 72 % après 3 ans (incidence des fractures vertébrales de 3,6 % avec le ranélate de strontium contre 12,0 % avec le placebo).

Une analyse *a posteriori* de l'étude TROPOS a été réalisée dans un sous-groupe de patientes d'intérêt médical particulier, présentant un haut risque de fracture [défini par un T-score au niveau du col fémoral ≤ -3 DS (référence du laboratoire correspondant à $-2,4$ DS selon la classification NHANES III) et un âge ≥ 74 ans (n = 1 977, i.e. 40 % de la population de l'étude TROPOS)]. Dans ce groupe, après 3 ans de traitement, PROTELOS a réduit le risque de fracture de hanche de 36 % par rapport au placebo (Tableau II).

Tableau II : Incidence de patientes avec fracture de hanche, et réduction du risque relatif de fracture de hanche chez les patientes ayant une DMO $\leq -2,4$ DS (NHANES III) et un âge ≥ 74 ans

Étude	Placebo	PROTELOS	Réduction du risque relatif vs placebo (IC95 %), p
TROPOS	n = 995	n = 982	
Fracture de hanche sur 3 ans	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p = 0,046

Traitement de l'ostéoporose masculine :

L'efficacité de PROTELOS dans l'ostéoporose masculine a été démontrée dans une étude conduite sur 2 ans, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, avec une analyse principale à 1 an chez 243 patients (population en intention de traiter ITT, 161 patients ayant reçu du ranélate de strontium) à risque élevé de fracture (moyenne d'âge : 72,7 ans ; T-score moyen-DMO lombaire = $-2,6$; prévalence de fracture vertébrale = 28 %).

Tous les patients avaient une supplémentation quotidienne en calcium (1 000 mg) et vitamine D (800 UI).

Une augmentation statistiquement significative de la DMO *versus* placebo a été observée dès les 6 premiers mois de traitement par PROTELOS.

Sur 12 mois, une augmentation statistiquement significative de la DMO du rachis lombaire, critère principal d'efficacité, a été observée (E (SE) = 5,32 % (0,75) ; 95 % IC = [3,86 ; 6,79] ; p < 0,001), similaire à celle observée dans les études pivots antifracturaires de phase III conduites chez les femmes ménopausées.

Une augmentation statistiquement significative de la DMO du col fémoral et de la DMO de la hanche totale (p < 0,001), a été observée après 12 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation concernant la soumission de résultats d'études dans l'ostéoporose avec PROTELOS pour toutes les catégories de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour l'information sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le ranélate de strontium est composé de 2 atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique, la partie organique permettant le meilleur compromis en termes de poids moléculaire, de pharmacocinétique et d'acceptabilité du médicament. Les propriétés pharmacocinétiques du strontium et de l'acide ranélique ont été évaluées chez des volontaires sains, hommes jeunes et femmes ménopausées, ainsi qu'au cours de l'exposition chronique d'hommes ostéoporotiques et de femmes ménopausées ostéoporotiques incluant des femmes âgées.

Étant donné sa forte polarité, l'absorption, la distribution et la liaison aux protéines plasmatiques de l'acide ranélique sont faibles. Il n'y a pas d'accumulation de l'acide ranélique et aucun métabolisme n'a été mis en évidence chez l'animal ou chez l'homme. L'acide ranélique absorbé est rapidement éliminé sous forme inchangée par le rein.

Absorption

La biodisponibilité absolue du strontium est d'environ 25 % (de 19 à 27 %) après une administration orale de 2 g de ranélate de strontium. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 5 heures après l'administration d'une dose unique de 2 g. L'état d'équilibre est atteint après 2 semaines de traitement. La prise de ranélate de strontium avec du calcium ou des aliments réduit la biodisponibilité du strontium d'environ 60 à 70 %, comparativement à une administration 3 heures après un repas. En raison de l'absorption relativement lente du strontium, la prise d'aliments et de calcium doit être évitée avant et juste après l'administration de PROTELOS. La supplémentation orale en vitamine D n'a pas d'effet sur l'exposition au strontium.

Distribution

Le strontium a un volume de distribution d'environ 1 l/kg. La liaison du strontium aux protéines plasmatiques humaines est faible (25 %) et le strontium possède une forte affinité pour le tissu osseux. La mesure de la concentration en strontium dans des biopsies de la crête iliaque chez des patientes traitées jusqu'à 60 mois à raison de 2 g de ranélate de strontium par jour semble indiquer que les concentrations osseuses atteignent un plateau après environ 3 ans de traitement. Aucune donnée sur la cinétique de l'élimination osseuse du strontium n'est disponible chez le patient après arrêt du traitement.

Biotransformation

Étant un cation divalent, le strontium n'est pas métabolisé. Le ranélate de strontium n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450.

Élimination

L'élimination du strontium est temps- et dose-indépendante. La demi-vie effective du strontium est d'environ 60 heures. L'excrétion du strontium se fait par voie rénale et gastro-intestinale. Sa clairance plasmatique est d'environ 12 ml/min (CV 22 %) et sa clairance rénale d'environ 7 ml/min (CV 28 %).

Données pharmacocinétiques dans des populations particulières

Patients âgés

Des données de pharmacocinétique de population n'ont pas montré de relation entre l'âge et la clairance apparente du strontium dans la population cible.

Insuffisance rénale

Chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min), la clairance du strontium diminue comme celle de la créatinine (diminution d'environ 30 % lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min), induisant ainsi une augmentation des taux plasmatiques de strontium. Dans les études de phase III, 85 % des patientes avaient une clairance de la créatinine entre 30 et 70 ml/min et 6 % inférieure à 30 ml/min à l'inclusion, et la clairance de la créatinine moyenne était d'environ 50 ml/min. Ainsi, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée pharmacocinétique chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée chez les patient(e)s atteint(e)s d'insuffisance hépatique n'est disponible. En raison des propriétés pharmacocinétiques du strontium, aucun effet n'est attendu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration orale chronique de fortes doses de ranélate de strontium chez des rongeurs a induit des anomalies osseuses et dentaires, principalement des fractures spontanées et une minéralisation

retardée, réversibles après arrêt du traitement. Ces effets ont été rapportés avec des taux osseux de strontium 2 à 3 fois supérieurs à ceux observés chez les patientes après 3 ans de traitement. Les données relatives à l'accumulation au niveau osseux du ranélate de strontium suite à une exposition à long terme sont limitées.

Les études de toxicité de la reproduction chez le rat et le lapin ont montré des malformations osseuses et des dents (ex. os long courbés et côtes ondulées) chez les petits. Chez le rat, les effets ont été réversibles 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Évaluation du risque environnemental (ERE)

L'évaluation du risque environnemental du ranélate de strontium a été menée selon les recommandations européennes.

Le ranélate de strontium ne présente pas de risque pour l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aspartame (E951)
Maltodextrine
Mannitol (E421).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution dans l'eau : la suspension est stable pendant 24 heures. Cependant, il est recommandé de la boire immédiatement après sa préparation (voir rubrique 4.2).

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène.

Taille des boîtes

Les boîtes contiennent 28 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE/EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM 34009 365 170 3 5, EU/1/04/288/003 (28 sachets)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de 1^{re} autorisation : 21/09/2004
Date du dernier renouvellement : 22/05/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Septembre 2016

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Non remboursé Sécurité sociale. Non agréé collectivités.

Au travers des engagements écrits de sa Direction, Servier s'inscrit dans une démarche Qualité d'amélioration continue de ses pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments conformément à la Charte signée par le LEEM et le CEPS et à son référentiel de certification émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le collaborateur qui vous a remis le présent document exerce ces missions dans le respect des règles de déontologie d'organisation des rencontres avec les professionnels de santé qu'il est à même de vous présenter. Ces règles sont également à votre disposition sur notre site internet <http://servier.fr> rubrique « médicaments ».

*Information médicale : Servier International – 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex
- Questions d'ordre scientifique ou médical : Tél. 01 55 72 60 00
- Qualité de la visite médicale ou autre demande (CNIL*) : Tél. 01 55 72 48 78*

**Dans le cadre des activités d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments LES LABORATOIRES SERVIER, situés au 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, sont amenés à recueillir des données à caractère personnel vous concernant. En application des articles 38 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez demander à accéder, rectifier ou vous opposer au traitement de ces données en nous contactant à l'adresse mail suivante : protectiondesdonnees@servier.com.*

17 RT 1038 FF