

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTELOS 2 g granulés pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2 g de ranélate de strontium.

Excipient : 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. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (voir rubrique 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

La dose quotidienne recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise 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 granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre d'eau. Bien que des études d'utilisation aient montré la stabilité de la suspension de ranélate de strontium pendant 24 heures, celle-ci doit être bue immédiatement après sa préparation.

Les patientes traitées par ranélate de strontium doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

#### *Utilisation chez le sujet âgé*

L'efficacité et la sécurité d'emploi du ranélate de strontium ont été établies après la ménopause, chez des femmes atteintes d'ostéoporose appartenant à une large tranche d'âge (jusqu'à 100 ans à l'inclusion). Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

#### *Utilisation en cas d'insuffisance rénale*

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-70 ml/min) (voir rubrique 5.2). Le traitement par ranélate de strontium

est déconseillé chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation en cas d'insuffisance hépatique*

Le ranélate de strontium n'étant pas métabolisé, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent*

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En l'absence de données de sécurité osseuse chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère traitées par ranélate de strontium, PROTELOS est déconseillé chez les patientes 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 patientes atteintes d'insuffisance rénale chronique. La poursuite du traitement par PROTELOS chez les patientes développant une insuffisance rénale sévère sera évaluée au cas par cas.

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 événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.8). La cause de cette augmentation demeure inconnue. PROTELOS doit être utilisé avec précaution chez les patientes à risque accru d'EVT, y compris les patientes ayant des antécédents d'EVT. Lors du traitement de patientes à risque, ou développant des risques d'EVT, une attention particulière sera portée à l'apparition de signes et symptômes éventuels d'EVT et des mesures préventives adéquates devront être prises.

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.

PROTELOS contient de l'aspartame, pouvant être nocif pour les patientes atteintes de phénylcétonurie.

Le traitement par PROTELOS doit être interrompu en cas de réaction allergique sérieuse.

Dans cas graves de syndromes d'hypersensibilité dont des syndromes DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), parfois d'évolution fatale, ont été rapportés sous PROTELOS. Les manifestations cliniques du syndrome DRESS se caractérisent par la survenue d'une éruption cutanée, de fièvre, d'une hyperéosinophilie, associées à des atteintes systémiques (par exemple adénopathie, hépatite, néphropathie intersitentielle, pneumopathie). Le délai d'apparition est généralement de 3 à 6 semaines. La récupération peut être lente et des épisodes récurrents du syndrome ont été rapportés dans quelques cas après arrêt du traitement par corticoïdes.

En cas de survenue d'une éruption cutanée, les patientes doivent être informées de la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement PROTELOS et de consulter un médecin. Les patientes ayant arrêté leur traitement, en raison d'une réaction d'hypersensibilité, ne doivent pas reprendre PROTELOS.

#### 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 deux heures (voir rubrique 5.2).

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 deux 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 deux heures après la prise de ranélate de strontium. Il est donc préférable de prendre les antiacides au moins deux 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.

Dans la mesure où les cations divalents peuvent former des complexes avec les tétracyclines et les quinolones orales 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.

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'ont 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-H<sub>2</sub> 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 anti-agrégants plaquet-taires, des statines, des fibrates et des benzodiazépines.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

PROTELOS est uniquement réservée au traitement de la femme après la ménopause.

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

Le strontium est excrété dans le lait. Le ranélate de strontium ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

#### 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

PROTELOS a été étudié dans des essais cliniques incluant près de 8000 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 = 3317). L'âge moyen à l'inclusion était de 75 ans et 23 % des patientes recrutées avaient entre 80 et 100 ans.

L'incidence globale des événements indésirables avec le ranélate de strontium n'a pas été différente de celle du placebo et ces événements ont été généralement légers et transitoires. Les plus fréquents de ces événements indésirables 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 (1,3 % et 2,2 % respectivement pour les groupes placebo et ranélate de strontium).

Les effets indésirables considérés comme possiblement liés au traitement par ranélate de strontium, lors des études de phase III, sont listés ci-dessous selon la convention suivante (fréquences versus placebo) : très fréquent (>1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

##### *Affections du système nerveux*

Fréquent : céphalée (3,3 % vs. 2,7 %).

##### *Affections gastro-intestinales*

Fréquent : nausée (7,1 % vs. 4,6%), diarrhée (7,0 % vs. 5,0 %), pertes fécales (1,0 % vs. 0,2 %).

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : dermatite (2,3 % vs. 2,0 %), eczéma (1,8 % vs. 1,4 %).

Aucune différence dans la nature des événements 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.

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).

Sur les 5 années des études de phase III, des troubles du système nerveux ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les patientes traitées par ranélate de strontium, comparativement au placebo: troubles de la conscience (2,6 % vs. 2,1 %), pertes de mémoire (2,5 % vs. 2,0 %) et crises convulsives (0,4 % vs. 0,1 %).

##### *Paramètres biologiques*

Des augmentations transitoires de l'activité de la créatine kinase (fraction musculosquelettique) (> 3 fois la limite supérieure de la normale) ont été rapportées respectivement chez 1,4 % et 0,6 % des patientes dans les groupes ranélate de strontium et placebo. Dans la plupart des cas, ces valeurs se sont normalisées spontanément sans modification du traitement.

Les événements suivants ont été rapportés depuis la commercialisation :

##### *Affections gastro-intestinales :*

Très rare (< 1/10 000) : vomissements, douleurs abdominales, irritations de la muqueuse buccale incluant stomatite et/ou ulcération buccale.

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité cutanée dont rash, prurit, urticaire, angio-oedème, syndrome de Stevens-Johnson ; cas de syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (voir paragraphe 4.4).

#### 4.9 Surdosage

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.

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

**Tableau 1:** Incidence de patientes avec fracture vertébrale, et réduction du risque relatif de fracture

	Placebo	PROTELOS	Réduction du Risque Relatif vs. placebo (IC 95 %), p
<b>SOTI</b>	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 <sup>re</sup> 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
<b>TROPOS</b>	N = 1823	N = 1817	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	20,0 %	12,5 %	39 % (27-49), p < 0,001

provoquer des vomissements afin d'éliminer le médicament non absorbé.

## 5. PROPRIETES 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

*In vitro*, le ranélate de strontium :

- augmente la formation osseuse dans les cultures de tissus 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 anti-fracturaire 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 bio-

chimiques 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 troisième 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 rachis ou au 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 anti-fracturaire de PROTELOS comportait deux études de phase III contrôlées versus placebo : l'étude SOTI et l'étude TROPOS.

L'étude SOTI a inclus 1649 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 5091 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 1556 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 1). 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

**Tableau 2 :** 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  $\geq 74$  ans

	Placebo	PROTELOS	Réduction du Risque Relatif vs. placebo (IC 95 %, p)
TROPOS	N = 995	N = 982	
Nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans	6,4 %	4,3 %	36 % (0-59), p = 0,046

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.

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  $\leq -3$  DS (référence du laboratoire correspondant à  $-2,4$  DS selon la classification NHANES III) et un âge  $\geq 74$  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 2).

## 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 de femmes ménopausées ostéoporotiques incluant des femmes âgées.

Etant 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 pos-

sède 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

Etant 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 conditions cliniques particulières

### Sujet âgé

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.

### Insuffisant rénal

Chez les patientes atteintes 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 patientes atteintes d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée pharmacocinétique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) n'est disponible.

### Insuffisant hépatique

Aucune donnée chez les patientes atteintes 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. Ces effets ont été rapportés avec des taux osseux de strontium 2 à 3 fois supérieurs à ceux observés dans les études cliniques à long terme et étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Aspartam (E951),  
Maltodextrine,  
Mannitol (E421).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachets en papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène.

#### *Tailles des boîtes*

Les boîtes contiennent 7, 14, 28, 56, 84, ou 100 sachets.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

21/09/2004

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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