ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio.

Excipiente con efecto conocido:
Cada sobre también contiene 20 mg de aspartamo (E951).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.
Gránulos de color amarillo**.**

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis severa:
- en mujeres posmenopáusicas,
- en hombres adultos,

con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia.
En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (ver sección 5.1).
La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver sección 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis.

Posología
La dosis recomendada consiste en un sobre de 2 g, una vez al día, por vía oral.

Dada la naturaleza de la enfermedad tratada, el ranelato de estroncio está destinado al uso a largo plazo.

La absorción del ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, de modo que PROTELOS debe administrarse entre las comidas. Como PROTELOS se absorbe lentamente, debe tomarlo preferiblemente al acostarse, si es posible, dos horas después de cenar como mínimo (ver secciones 4.5 y 5.2).

Los pacientes tratados con ranelato de estroncio deben recibir suplementos de vitamina D y calcio, si la ingestión alimentaria resulta insuficiente.

Pacientes de edad avanzada
Se han constatado la eficacia y la seguridad del ranelato de estroncio en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad (pacientes de hasta 100 años en el momento de la inclusión). No es necesario el ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal
El ranelato de estroncio no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min) no precisan ningún ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
Los pacientes con insuficiencia hepática no precisan ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de PROTELOS en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Para uso oral.
Los gránulos contenidos en los sobres deben tomarse en forma de suspensión en un vaso conteniendo un mínimo de 30 ml de agua (aproximadamente un tercio de un vaso estándar).
Aunque los estudios sobre su uso han demostrado la estabilidad del ranelato de estroncio en suspensión durante las 24 horas siguientes a su preparación, la suspensión debe beberse de inmediato una vez preparada.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
- Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.
- Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Hipertensión arterial no controlada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiopatía isquémica
En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con PROTELOS en comparación con placebo (ver sección 4.8).
Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento.
Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración (ver sección 4.3 y 4.8).
Durante el tratamiento con PROTELOS, se deben evaluar estos riesgos cardiovasculares periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.
El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada (ver sección 4.3).

Tromboembolia venosa
En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar (ver sección 4.8). Se ignora la causa de este hallazgo. PROTELOS está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso (ver sección 4.3) y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.
Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe revaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con PROTELOS.
Se debe interrumpir el tratamiento con PROTELOS tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización (ver sección 4.3) y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con PROTELOS debe interrumpirse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de PROTELOS si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min (ver sección 5.2). De acuerdo con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con PROTELOS por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se considerará de manera individual.

Reacciones cutáneas
Con el uso de PROTELOS se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).
Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.
Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con PROTELOS.
Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con PROTELOS y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.
Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de PROTELOS, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con PROTELOS en este paciente.
Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o NET en pacientes de origen asiático.

Interacción con pruebas analíticas
El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Excipientes
PROTELOS contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los alimentos, la leche y los productos lácteos y los medicamentos que contienen calcio pueden reducir la biodisponibilidad del ranelato de estroncio en un 60-70%. Por eso, hay que separar la administración de PROTELOS y de dichos productos, como mínimo, dos horas (ver secciones 4.2 y 5.2).

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina (ej. doxiciclina) y las quinolonas (ej. ciprofloxacino) administradas por vía oral y, en consecuencia, podrían reducir su absorción, se desaconseja la administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución, el tratamiento con PROTELOS debe suspenderse mientras se administren la tetraciclina o las quinolonas por vía oral.

En un estudio de interacción clínica *in vivo* se comprobó que la administración de los hidróxidos de aluminio y magnesio, bien dos horas antes o junto con el ranelato de estroncio, reducía ligeramente la absorción del ranelato de estroncio (descenso de AUC del 20-25%), mientras que la absorción apenas se modificaba cuando el antiácido se administraba dos horas después del ranelato de estroncio. Por consiguiente, es preferible tomar los antiácidos, como mínimo, dos horas después de PROTELOS. No obstante, si esta pauta posológica no es factible, dada la recomendación de administrar PROTELOS al acostarse, se puede aceptar la ingestión concomitante.

No se ha encontrado ninguna interacción con los suplementos de vitamina D por vía oral.

En los ensayos clínicos no se apreció ningún indicio de interacción clínica o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio con los fármacos que es de esperar que se prescriban habitualmente junto con PROTELOS a la población destinataria. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H_2 inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta–2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos sobre la utilización de ranelato de estroncio en mujeres embarazadas.
En los estudios con animales, las dosis altas mostraron efectos óseos reversibles en la descendencia de las ratas y conejas tratadas durante la gestación (ver sección 5.3). Si se administrara PROTELOS involuntariamente durante el embarazo, se suspenderá el tratamiento.

Lactancia
Datos físico-químicos indican que el ranelato de Estroncio se excreta en la leche humana.
PROTELOS no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se observaron efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PROTELOS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

PROTELOS se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

En un análisis de datos agrupados de estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas, las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas. No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.
Las reacciones adversas, se enumeran a continuación empleando la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
	Raras	Insuficiencia de la médula ósea#
		Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
		Trastornos de la consciencia
		Pérdida de memoria
		Mareo
		Parestesia
	Poco frecuentes	Crisis convulsivas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolia venosa (TEV)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hiperreactividad bronquial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
		Diarrea y Heces blandas
		Vómitos
		Dolor abdominal
		Dolor gastrointestinal
		Reflujo gastroesofágico
		Dispepsia
		Estreñimiento

		Flatulencia
	Poco frecuentes	Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)
		Xerostomía
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis
	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema) [§]
	Frecuentes	Eccema
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Alopecia
	Raras	Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4)#
	Muy raras	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxicac* (ver sección 4.4)#
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)[§]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema periférico
	Poco frecuentes	Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
		Malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) [a]

[§] La frecuencia en los Ensayos Clínicos fue similar en el grupo tratado con ranelato de estroncio y en grupo placebo.
* Notificadas como raras en los países asiáticos
# Para reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que el 3/X con X representando el tamaño de la muestra total obtenida de la suma de todos los ensayos clínicos y estudios.
[a] Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolia venosa

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para los pacientes tratados con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]) (ver sección 4.4).

Infarto de miocardio

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio en comparación con placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Síntomas
En un estudio clínico donde se investigó la administración repetida de 4 g de ranelato de estroncio al día durante 25 días, las mujeres posmenopáusicas sanas toleraron bien la medicación. La administración aislada de dosis de hasta 11 g a varones voluntarios jóvenes y sanos no causó ningún síntoma especial.

Tratamiento
Tras los episodios de sobredosificación durante los ensayos clínicos (hasta 4 g/día durante un máximo de 147 días) no se observó ninguna complicación clínica.
La administración de leche o antiácidos podría reducir la absorción del principio activo. En el caso de una sobredosificación considerable, cabe plantear la inducción del vómito para eliminar el principio activo no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX03.

Mecanismo de acción
En condiciones *in vitro*, el ranelato de estroncio:
- aumenta la formación de hueso en los cultivos de tejido óseo así como la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno en los cultivos de células óseas.
- reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción.

De esta manera, el balance del recambio óseo se inclina a favor de la formación de hueso.

La actividad del ranelato de estroncio se investigó en diversos modelos preclínicos. En concreto, el ranelato de estroncio aumenta la masa ósea trabecular, así como el número y el grosor de las trabéculas de ratas intactas. Con ello, mejora la fuerza ósea.

En el tejido óseo animal y humano tratados con estroncio, éste se adsorbe sobre todo en la superficie de los cristales y apenas reemplaza al calcio en los cristales de apatita del hueso recién formado. El ranelato de estroncio no modifica las características de los cristales óseos. Las biopsias de la cresta ilíaca, obtenidas hasta 60 meses después del tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio en los ensayos de fase III no revelaron ningún efecto nocivo para la calidad o mineralización de los huesos.

Los efectos combinados de la distribución ósea del estroncio (ver sección 5.2) y la mayor absorción de los rayos X por el estroncio, en comparación con el calcio, explica el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría de rayos X de doble fotón (DXA). Los datos disponibles señalan que estos factores explican casi la mitad del cambio de la DMO durante los tres años de tratamiento con 2 g/día de PROTELOS. Este dato debe tomarse en consideración al interpretar las variaciones de la DMO durante el tratamiento con PROTELOS. En los estudios de fase III, que pusieron de relieve la eficacia del tratamiento de PROTELOS frente a las fracturas, la DMO media hallada con PROTELOS aumentó (con respecto a la basal) casi en un 4% cada año en la columna lumbar y un 2% cada año en el cuello femoral, alcanzando entre el 13% y el 15% y entre el 5% y el 6%, respectivamente, a los 3 años, en función de los estudios respectivos.

En los estudios de fase III, los marcadores bioquímicos de la formación de hueso (fosfatasa alcalina específica del hueso y propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I) aumentaron en comparación con el placebo y los de la resorción (C–telopéptido sérico y entrecruzamientos del N-telopéptido urinario) disminuyeron a partir del tercer mes de tratamiento hasta los tres años.

Las concentraciones séricas del calcio y de la hormona paratiroidea (PTH) disminuyen ligeramente mientras que las concentraciones sanguíneas de fósforo y la actividad de la fosfatasa alcalina total aumentan como consecuencia de los efectos farmacológicos del ranelato de estroncio, si bien no se observó ninguna secuela clínica.

Eficacia clínica
La osteoporosis se define como un valor de la DMO de la columna o de la cadera situado 2,5 DE o más por debajo del valor medio de una población joven y sana. Hay una serie de factores de riesgo asociados con la osteoporosis posmenopáusica, como la masa ósea reducida, la densidad mineral ósea baja, la menopausia prematura, los antecedentes de tabaquismo y los antecedentes familiares de osteoporosis. La secuela clínica de la osteoporosis son las fracturas. El riesgo de fracturas aumenta con el número de factores de riesgo.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica:
El programa de estudios de prevención de fracturas con PROTELOS se componía de dos ensayos de fase III controlados con placebo: los ensayos SOTI y TROPOS. En SOTI participaron 1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis consolidada (DMO lumbar baja y fracturas vertebrales prevalentes) y una media de edad de 70 años. En TROPOS intervinieron 5091 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (DMO baja del cuello del fémur y fracturas prevalentes en más de la mitad de ellas) y una media de edad de 77 años. En conjunto, en SOTI y TROPOS se reclutó a 1556 pacientes que tenían más de 80 años en el momento de la inclusión (23,1% de la población examinada). Además del tratamiento (2 g/día de ranelato de estroncio o del placebo), las pacientes recibieron suplementos ajustados de calcio y vitamina D en ambos estudios.

PROTELOS redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% a lo largo de 3 años en el estudio SOTI (tabla 1). El efecto alcanzó significación a partir del primer año. Se observaron efectos beneficiosos parecidos entre las mujeres con varias fracturas iniciales. En cuanto a las fracturas vertebrales clínicas (definidas como las fracturas asociadas con dolor de espalda y/o una pérdida de talla de, al menos, 1 cm), el riesgo relativo disminuyó en un 38%. PROTELOS también redujo el número de pacientes con una pérdida de altura de 1 cm, como mínimo, en comparación con el placebo. La evaluación de la calidad de vida con la escala específica QUALIOST y con el índice de percepción de salud general de la escala general SF-36 reveló el beneficio de PROTELOS en comparación con placebo.
La eficacia de PROTELOS a la hora de reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se confirmó en el estudio TROPOS, incluso para las pacientes con osteoporosis que no presentaban ninguna fractura por fragilidad ósea en condiciones basales.

Tabla 1: Incidencia de pacientes con fracturas vertebrales y reducción del riesgo relativo

Estudio	Placebo	PROTELOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
SOTI	N=723	N=719	
Nueva fractura vertebral durante los 3 años	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nueva fractura vertebral durante el 1er año	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nueva fractura vertebral clínica durante los 3 años	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	

Nueva fractura vertebral durante los 3 años	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Entre las pacientes que tenían más de 80 años en el momento de la inclusión se efectuó un análisis global de los estudios SOTI y TROPOS; se comprobó que PROTELOS reducía el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 32% a lo largo de 3 años (incidencia del 19,1% con el ranelato de estroncio frente al 26,5% con el placebo).

En un análisis *a posteriori* de las pacientes de los estudios SOTI y TROPOS agrupados, que presentaban una DMO basal en la columna lumbar, en el cuello del fémur o en ambos en el intervalo osteopénico y ninguna fractura prevalente, pero con un factor de riesgo adicional de fractura, por lo menos, (N=176), PROTELOS redujo el riesgo de la primera fractura vertebral en un 72% a lo largo de 3 años (incidencia de fractura vertebral 3,6% con el ranelato de estroncio frente a 12,0% con el placebo).

Se realizó un análisis *a posteriori* de un subgrupo de pacientes del estudio TROPOS con un interés clínico especial y un alto riesgo de fractura [definida por un índice T de la DMO del cuello del fémur ≤ -3 DE (el intervalo del fabricante correspondía a –2,4 DE basado en NHANES III) y una edad ≥ 74 años (n=1977, es decir, 40% de la población del estudio TROPOS)]. En este grupo, PROTELOS redujo el riesgo de fractura de cadera en un 36%, con relación al placebo, durante los 3 años de tratamiento (tabla 2).

Tabla 2: incidencia de pacientes con fractura de cadera y reducción relativa del riesgo de las pacientes con DMO ≤ -2,4 DE (NHANES III) y una edad ≥ 74 años

Estudio	Placebo	PROTELOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
TROPOS	N=995	N=982	
Fractura de cadera durante 3 años	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Tratamiento de la osteoporosis en hombres:
La eficacia de PROTELOS se demostró en hombres con osteoporosis con un riesgo elevado de fractura (edad media 72,7 años; un índice T medio de la DMO lumbar de -2,6; 28% de fracturas vertebrales prevalentes), en un estudio controlado con placebo, doble ciego, de 2 años de duración, con un análisis principal después de un año en 243 pacientes (población con intención de tratar, 161 pacientes recibieron ranelato de estroncio).
Todos los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (1000 mg) y vitamina D (800 UI).
Tan solo a los 6 meses del inicio del tratamiento con PROTELOS ya se observaron aumentos estadísticamente significativos en la DMO en comparación con placebo.
A lo largo de 12 meses, se observó un aumento estadísticamente significativo en la DMO media de la columna lumbar, criterio principal de eficacia (E (SE) = 5,32% (0,75); IC 95% = [3,86; 6,79]; p <0,001), similar al observado en los estudios pivotales anti-fractura de fase III llevados a cabo en mujeres posmenopáusicas.
Tras 12 meses se observaron aumentos estadísticamente significativos en la DMO del cuello del fémur y en la DMO total de la cadera (p <0,001).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con PROTELOS en los diferentes grupos de la población pediátrica en osteoporosis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El ranelato de estroncio se compone de dos átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico; el componente orgánico facilita un compromiso óptimo entre el peso molecular, la farmacocinética y la aceptabilidad del fármaco. Las farmacocinéticas del estroncio y del ácido ranélico se han comprobado entre varones jóvenes sanos y mujeres posmenopáusicas sanas y también durante la exposición prolongada en hombres con osteoporosis y mujeres con osteoporosis posmenopáusica, incluidas mujeres de edad avanzada.

Debido a su elevada polaridad, la absorción, distribución y unión a las proteínas plasmáticas del ácido ranélico son bajas. El ácido ranélico no se acumula ni tampoco se metaboliza en los animales o en la especie humana. El ácido ranélico absorbido se elimina rápidamente e inalterado por los riñones.

Absorción
La biodisponibilidad absoluta del estroncio se aproxima al 25% (intervalo: 19-27%) después de administrar una dosis oral de ranelato de estroncio de 2 g. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 3 a 5 horas después de una dosis única de 2 g. El estado estacionario se alcanza después de dos semanas de tratamiento. La ingestión del ranelato de estroncio con el calcio o los alimentos reduce la biodisponibilidad del estroncio aproximadamente en un 60-70%, en comparación con su administración 3 horas después de las comidas. Debido a la absorción relativamente lenta del estroncio, conviene evitar la ingestión de alimentos y de calcio tanto antes como después de administrar PROTELOS. Los suplementos de vitamina D por vía oral no afectan la exposición al estroncio.

Distribución
El estroncio posee un volumen de distribución aproximado de 1 l/kg. La unión del estroncio a las proteínas plasmáticas humanas es baja (25%); el estroncio muestra una gran afinidad por el tejido óseo. La medición de la concentración del estroncio en muestras de biopsia de la cresta ilíaca de pacientes tratadas hasta 60 meses con 2 g/día de ranelato de estroncio indicó que la concentración ósea de estroncio puede alcanzar una meseta al cabo de unos 3 años de tratamiento. No hay datos que revelen la cinética de eliminación ósea del estroncio después del tratamiento.

Biotransformación
El estroncio, como catión divalente, no se metaboliza. El ranelato de estroncio no inhibe las enzimas del citocromo P450.

Eliminación
La eliminación del estroncio no depende del tiempo ni de la dosis. La semivida eficaz del estroncio es de unas 60 horas. El estroncio se excreta por los riñones y el tracto gastrointestinal. Su depuración plasmática se acerca a 12 ml/min (CV 22%) y su depuración renal, 7 ml/min (CV 28%).

<u>Farmacocinética en poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada
Los datos farmacocinéticos de población no revelaron ninguna relación entre la edad y la depuración aparente del estroncio en la población destinataria.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min), la depuración del estroncio disminuye según lo hace el aclaramiento de creatinina (un descenso aproximado del 30% en un intervalo de aclaramiento de creatinina de 30 a 70 ml/min) y, en consecuencia, induce un aumento de los valores plasmáticos del estroncio. En los estudios de fase III, el 85% de las pacientes presentaba un aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min y el 6%, inferior a 30 ml/min, en el momento de la inclusión; la media del aclaramiento de creatinina se aproximó a 50 ml/min. Por consiguiente, no es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
No hay datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Insuficiencia hepática
No hay ningún dato farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. En virtud de las propiedades farmacocinéticas del estroncio, no cabe esperar ningún efecto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La administración oral crónica de ranelato de estroncio en dosis altas indujo anomalías óseas y dentales en roedores, principalmente fracturas espontáneas y retraso de la mineralización que revirtieron al suspender el tratamiento. Estos efectos aparecieron con valores óseos de estroncio dos a tres veces mayores que los valores óseos de estroncio en humanos que recibieron hasta tres años de tratamiento. Los datos de acumulación ósea tras exposición a ranelato de estroncio durante periodos más largos son limitados.

Los estudios sobre la toxicidad durante el desarrollo de ratas y conejos dieron como resultado anomalías óseas y dentales (p. ej., angulación de los huesos largos y costillas onduladas) en la descendencia. Los efectos en las ratas revirtieron a las 8 semanas de la interrupción del tratamiento.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)
La evaluación del riesgo medioambiental del ranelato de estroncio se ha realizado de acuerdo con las guías europeas sobre ERA.
El ranelato de estroncio no presenta un riesgo para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aspartamo (E951)
Maltodextrina
Manitol (E421)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

- 3 años.
- Una vez reconstituida en agua, la suspensión es estable durante 24 horas. Sin embargo, se recomienda beber la suspensión inmediatamente después de su preparación (ver sección 4.2).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres de papel/polietileno/aluminio/polietileno.

Presentación
Cajas con 7, 14, 28, 56, 84 ó 100 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/09/2004
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francia
Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polonia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción
Estudio de seguridad observacional para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos aplicadas, incluyendo una descripción de la población de pacientes tratados en la práctica clínica diaria, patrones de uso y riesgo cardiovascular. Tras la autorización del protocolo, los informes anuales de este estudio deben ser presentados con el

IPS hasta la presentación del informe final del estudio, que está previsto en Diciembre 2017.

Medidas adicionales de minimización de riesgo

En cada Estado Miembro donde PROTELOS está comercializado, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el programa informativo final con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe asegurarse de que, tras la discusión y el acuerdo con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro donde PROTELOS está comercializado, todos los médicos que se espera que prescriban PROTELOS reciban el siguiente material educacional:

- Ficha Técnica
- Prospecto
- Información para el médico y lista de verificación
- Tarjeta de alerta para el paciente

La información para el médico y la lista de verificación debe contener los siguientes mensajes clave:

- PROTELOS sólo está indicado para el tratamiento de pacientes con osteoporosis severa con alto riesgo de fracturas , para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia.
- El inicio del tratamiento con PROTELOS debe estar basado en una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.
- Todos los pacientes deben ser plenamente informados de que los riesgos cardiovasculares deben ser evaluados periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.
- La tarjeta de alerta para el paciente debe entregarse a cada paciente.
- PROTELOS está contraindicado y no debe utilizarse en pacientes con:
    - Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
    - Hipertensión arterial no controlada.
    - Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
    - Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.
    - Hipersensibilidad al principio activo (ranelato de estroncio) o a alguno de los excipientes.
- PROTELOS debe utilizase con precaución en:
    - Pacientes con factores significativos de riesgo para episodios cardiovasculares como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo.
    - Pacientes con riesgo de TEV. Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riego de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con PROTELOS.
- El tratamiento debe interrumpirse o suspenderse en las siguientes situaciones:
    - Si el paciente desarrolla una cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si tiene hipertensión no controlada, el tratamiento debe interrumpirse.
    - En el caso de una enfermedad o un estado que conlleve una inmovilización, el tratamiento debe suspenderse lo antes posible.
    - Si aparecen síntomas o signos del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) o Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica, ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con PROTELOS. Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de PROTELOS, el tratamiento con PROTELOS no debe reiniciarse.

- Dentro del Material Informativo para el médico prescriptor habrá una lista de verificación para recordar a los médicos prescriptores las contraindicaciones, advertencias y precauciones antes de prescribir y para facilitar la evaluación periódica del riesgo cardiovascular.

La tarjeta de alerta para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- La importancia de mostrar la tarjeta de alerta a cualquier Profesional Sanitario implicado en su tratamiento.
- Las contraindicaciones para el tratamiento con PROTELOS.
- Los signos y síntomas principales del infarto de miocardio, TEV y reacciones cutáneas graves.
- Cuándo consultar urgentemente con un médico.
- La importancia del seguimiento periódico del riesgo cardiovascular.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.
Ranelato de Estroncio.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 2 g de Ranelato de Estroncio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

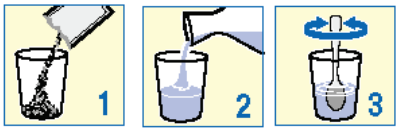
También contiene aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.
7 sobres.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Si no se utiliza el medicamento inmediatamente después de su reconstitución, debe consumirse en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/288/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.
Ranelato de Estroncio.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 2 g de Ranelato de Estroncio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

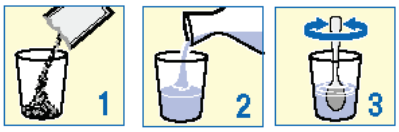
También contiene aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.
14 sobres.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.



	Semana 1	Semana 2
Lunes	☐	☐
Martes	☐	☐
Miércoles	☐	☐
Jueves	☐	☐
Viernes	☐	☐
Sábado	☐	☐
Domingo	☐	☐

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Si no se utiliza el medicamento inmediatamente después de su reconstitución, debe consumirse en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/288/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.
Ranelato de Estroncio.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 2 g de Ranelato de Estroncio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

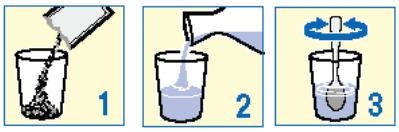
También contiene aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.
28 sobres.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.



	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Lunes				
Martes				
Miércoles				
Jueves				
Viernes				
Sábado				
Domingo				

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Si no se utiliza el medicamento inmediatamente después de su reconstitución, debe consumirse en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/288/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.
Ranelato de Estroncio.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 2 g de Ranelato de Estroncio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

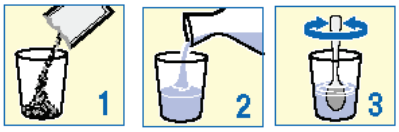
También contiene aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.
56 sobres
84 sobres
100 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Si no se utiliza el medicamento inmediatamente después de su reconstitución, debe consumirse en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/288/004 56 sobres
EU/1/04/288/005 84 sobres (3 envases de 28)
EU/1/04/288/006 100 sobres

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROTELOS 2 g

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Sobre

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.
Ranelato de Estroncio.
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 g

6. OTROS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral
Ranelato de estroncio

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es PROTELOS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROTELOS
3. Cómo tomar PROTELOS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PROTELOS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PROTELOS y para qué se utiliza

PROTELOS es un medicamento que sirve para tratar la osteoporosis severa:
- en mujeres posmenopáusicas,
- en hombres adultos,

con alto riesgo de fracturas, para los que otros tratamientos alternativos no son posibles. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Acerca de la osteoporosis
El organismo está constantemente descomponiendo el hueso antiguo y fabricando hueso nuevo. Si usted sufre osteoporosis, su organismo descompone el hueso con más velocidad de la que lo forma y, por eso, va perdiendo hueso gradualmente. El hueso se vuelve más fino y frágil, sobre todo después de la menopausia.
Muchas personas con osteoporosis no sufren síntomas e incluso ignoran su enfermedad. Sin embargo, la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas (rotura del hueso), sobre todo en la columna vertebral, las caderas y las muñecas.

Cómo actúa PROTELOS
PROTELOS, el cual contiene ranelato de estroncio como sustancia activa, pertenece a un grupo de medicamentos que sirve para tratar las enfermedades óseas.
PROTELOS reduce la descomposición ósea y estimula la nueva formación de hueso, y por tanto, disminuye el riesgo de fracturas. El hueso recién formado tiene una calidad normal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROTELOS

No tome PROTELOS:
- si es alérgico al ranelato de estroncio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo (por ejemplo, en los vasos sanguíneos de sus piernas o pulmones).
- si está inmovilizado de forma permanente o durante algún tiempo, como por ejemplo si está en silla de ruedas, o tiene que permanecer en cama o si va a ser operado o se está recuperando de una operación. El riesgo de trombosis venosa (coágulos de sangre en las piernas o pulmones) puede aumentar en el caso de inmovilización prolongada.
- si padece una cardiopatía isquémica, o enfermedad cerebrovascular, ej. si le han diagnosticado un ataque al corazón, ictus, o ataque isquémico transitorio (reducción temporal del flujo de sangre al cerebro; también conocido como "mini-ictus"), angina de pecho, o bloqueo de los vasos sanguíneos al corazón o al cerebro.
- si tiene o ha tenido problemas de circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica) o si ha sido operado de las arterias de sus piernas.
- si tiene hipertensión arterial no controlada por el tratamiento.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PROTELOS:
- si tiene riesgo de enfermedad cardiaca, esto incluye hipertensión arterial, colesterol alto, diabetes, ser fumador.
- si tiene riesgo de desarrollar coágulos de sangre.
- si sufre una enfermedad renal grave.

Su médico evaluará periódicamente el estado de su corazón y sus vasos sanguíneos, generalmente cada 6-12 meses durante el tiempo que tome PROTELOS.

Durante el tratamiento, si sufre una reacción alérgica (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar, erupción cutánea), debe interrumpir inmediatamente su tratamiento con PROTELOS y acudir al médico (ver sección 4).
Con el uso de PROTELOS se han observado erupciones cutáneas con potencial amenaza para la vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS)).
El mayor riesgo para la aparición de reacciones cutáneas graves está dentro de las primeras semanas de tratamiento para el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y por lo general alrededor de 3-6 semanas para el DRESS.
Si desarrolla una erupción o síntomas cutáneos graves (ver sección 4), interrumpa el tratamiento con PROTELOS, consulte urgentemente con un médico e infórmele de que está tomando este medicamento.
Si ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica o DRESS con el uso de PROTELOS, no debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con PROTELOS.
Si usted es de origen asiático, consulte a su médico antes de empezar a tomar PROTELOS, ya que puede tener un mayor riesgo de sufrir reacciones cutáneas.

Niños y adolescentes
PROTELOS no está dirigido al uso en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso de PROTELOS con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Deberá interrumpir el tratamiento con PROTELOS si recibe por vía oral tetraciclinas, tales como doxiciclina, o quinolonas, tales como ciprofloxacino (dos tipos de antibiótico). Podrá reanudar el tratamiento con PROTELOS cuando termine de tomar estos antibióticos. Si tiene alguna duda sobre esto, consulte a su médico o farmacéutico.
Si está tomando medicamentos que contengan calcio, deberán transcurrir, como mínimo, 2 horas antes de ingerir PROTELOS.

Si toma antiácidos (medicamentos que alivian el ardor de estómago), deberá tomarlos como mínimo 2 horas después de tomar PROTELOS. Si esto no es posible, puede tomar los dos medicamentos a la vez.
Si tienen que realizarle un análisis de sangre u orina para revisar sus niveles de calcio, deberá comunicar al laboratorio que está tomando PROTELOS ya que puede interferir con algunos métodos analíticos.

Toma de PROTELOS con alimentos y bebidas
Los alimentos, la leche y los productos lácteos reducen la absorción del ranelato de estroncio. Se recomienda tomar PROTELOS separado de las comidas, preferiblemente al acostarse y al menos 2 horas después de tomar alimentos, leche o productos lácteos o suplementos de calcio.

Embarazo y lactancia:
No tome PROTELOS durante el embarazo o la lactancia. Si usted lo toma, por accidente, durante el embarazo o la lactancia, déjelo de tomar de inmediato y consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas
Es improbable que PROTELOS afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

PROTELOS contiene aspartamo (E951):
Si usted sufre fenilcetonuria (un trastorno metabólico hereditario raro), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar PROTELOS

El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

PROTELOS debe administrarse por vía oral.
La dosis normal es de un sobre de 2 g al día.

Se aconseja tomar PROTELOS al acostarse, preferiblemente al menos 2 horas después de la cena. Si lo desea, puede acostarse inmediatamente después de ingerir PROTELOS.

Tome los gránulos contenidos en los sobres como una suspensión en un vaso de agua que contenga un mínimo de 30 ml (aproximadamente un tercio de un vaso normal). Vea las instrucciones a continuación. PROTELOS puede interaccionar con la leche y los productos lácteos, por lo que resulta muy importante que sólo mezcle PROTELOS con agua para que actúe correctamente.

Vacíe los gránulos del sobre en un vaso

Añada agua

Remueva hasta que los gránulos se dispersen de forma uniforme dentro del agua.

Bébalo enseguida. No deben pasar más de 24 horas, desde que prepare la suspensión hasta que la tome. Si por alguna razón no puede tomar el medicamento de inmediato, vuelva a remover antes de tomarlo.

El médico le aconsejará si debe tomar suplementos de calcio o vitamina D, además de PROTELOS. No ingiera los suplementos de calcio al acostarse, es decir, a la misma hora que PROTELOS.

El médico le indicará cuánto tiempo debe tomar PROTELOS. El tratamiento de la osteoporosis suele ser prolongado. Conviene que tome PROTELOS durante todo el tiempo prescrito por su médico.

Si toma más PROTELOS del que debe
Si usted ingiere más sobres de PROTELOS que los recomendados por su médico, consulte a su médico o farmacéutico. Quizá, le aconsejen que beba leche o tome antiácidos para reducir la absorción del principio activo.

Si olvidó tomar PROTELOS
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, tome la siguiente dosis a la hora prevista.

Si interrumpe el tratamiento con PROTELOS:
Es importante que siga tomando PROTELOS durante el tiempo que su médico le haya recetado el medicamento. PROTELOS puede tratar su osteoporosis severa sólo si sigue su tratamiento.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si le ocurre lo siguiente, interrumpa el tratamiento con PROTELOS y hable con su médico inmediatamente:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Ataque al corazón: dolores opresivos repentinos en el pecho que pueden alcanzar su brazo izquierdo, mandíbula, estómago, espalda y/o hombros. Otros síntomas pueden ser nauseas/vómitos, sudoración, dificultad al respirar, palpitaciones, cansancio (extremo) y/o mareo. En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiaca puede ocurrir de forma frecuente un ataque al corazón. Su médico no le recetará PROTELOS en caso de que usted tenga una situación particular de riesgo.
- Coágulos de sangre en las venas: dolor, enrojecimiento, hinchazón de la pierna, dolor en el pecho repentino o dificultad para respirar.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Signos de reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS): aparece inicialmente como síntomas de tipo gripal y una erupción cutánea en la cara, y después una erupción generalizada con temperatura elevada (*poco frecuentes*), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (*poco frecuentes*) e incremento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) (*raros*) y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (*poco frecuentes*).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
- Signos de erupciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica): aparecen inicialmente como manchas rojizas en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco. Otros signos adicionales

pueden incluir úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas potencialmente mortales van a menudo acompañadas de síntomas de tipo gripal. La erupción puede progresar a la formación de ampollas generalizadas o descamación de la piel.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
Picores, urticaria, erupción cutánea, angioedema (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar), dolor en huesos, extremidades, músculos y/o articulaciones, calambres musculares.

Frecuentes:
Vómitos, dolor abdominal, reflujo, indigestión, estreñimiento, flatulencia, dificultad para dormir, inflamación del hígado (hepatitis), inflamación de las extremidades, hiperreactividad bronquial (síntomas que incluyen respiración con pitos, dificultad al respirar y tos), niveles aumentados de una enzima muscular (Creatina-fosfocinasa), niveles aumentados de colesterol.
Náuseas, diarrea, dolor de cabeza, eczema, problemas de memoria, desvanecimientos, hormigueo, mareo, vértigo. Sin embargo, estos efectos fueron leves y pasajeros y, por regla general, no obligaron a los pacientes a suspender el tratamiento. Consulte con su médico si nota algún efecto problemático o persistente.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Convulsiones, irritación bucal (como úlceras en la boca e inflamación de las encías), pérdida de cabello, sensación de confusión, indisposición, sequedad de boca, irritación cutánea.

Raros:
Disminución en la formación de células sanguíneas en la médula ósea.
Si ha interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad, no tome PROTELOS de nuevo.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PROTELOS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez reconstituida en agua, la suspensión es estable durante 24 horas. Sin embargo, se recomienda beber la suspensión inmediatamente después de su preparación (ver sección 3).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PROTELOS
- El principio activo es ranelato de estroncio. Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio.
- Los demás componentes son aspartamo (E-951), maltodextrina y manitol (E-421).

Aspecto del producto y contenido del envase
PROTELOS se presenta en sobres que contienen gránulos de color amarillo para su suspensión y administración oral.
PROTELOS se suministra en cajas de 7, 14, 28, 56, 84 ó 100 sobres.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Responsable(s) de la fabricación
Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Francia

Anpharm Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annopol 6B
Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta
Galepharma Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S

Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 6638110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 (06) 669081

Κύπρος
Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d.o.o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.:+421 (0)2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom
Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC sobre el Informe Periódico de Seguridad (IPS) de Protelos, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Se observó un aumento significativo de notificaciones de dislipidemia en el grupo tratado con ranelato de estroncio *versus* placebo tras la revisión del informe del estudio CL3-12911-018; 8,7% *vs.* 4,9% (OR=1.86 [1.15; 3.03]) en el tratamiento de la osteoartritis. El análisis realizado en la indicación autorizada para dislipidemia mostró resultados similares; 8,2% en el grupo tratado con ranelato de estroncio *vs.* 6,3% en el grupo placebo OR=1.33 [1.11; 1.58].

No se pudo confirmar el aumento de las tasas de lípidos en los resultados biológicos disponibles en la subpoblación de pacientes postmenopáusicas con osteoporosis y el Titular de la Autorización de Comercialización tampoco ha encontrado una justificación para un mecanismo explicativo de acción en la bibliografía. Los datos de pacientes que notificaron el evento adverso dislipidemia son demasiado escasos para extraer conclusiones firmes y faltan datos suficientes para rebatir totalmente la señal de hiperlipidemia. En base a la notificación de eventos adversos en los ensayos clínicos, la hiperlipidemia se considera un nuevo riesgo identificado para ranelato de estroncio. El PRAC, por tanto, recomienda que la reacción adversa hipercolesterolemia se debe añadir a la sección 4.8 de la Ficha Técnica. El Prospecto debe ser debidamente actualizado. El PRAC no considera que sea necesario añadir la hiperlipidemia a la lista de interrogantes de seguridad en el PGR (Plan de Gestión de Riesgos), puesto que en el PGR ya se analizan riesgos cardiovasculares más graves.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para Protelos, el CHMP considera que el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo ranelato de estroncio es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.