

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada saqueta também contém 20 mg de aspartamo (E951).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral.

Granulado amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose grave:

- em mulheres pós-menopáusicas,
- em homens adultos,

com elevado risco de fratura, para quem o tratamento com outros medicamentos autorizados na osteoporose não seja possível devido a, por exemplo, contraindicações ou intolerância. Em mulheres pós-menopáusicas, o ranelato de estrôncio reduz o risco de fraturas vertebrais e do colo do fêmur (ver secção 5.1).

A decisão de prescrever ranelato de estrôncio deve ser baseada numa avaliação dos riscos globais de cada doente (ver secção 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado apenas por um médico com experiência no tratamento da osteoporose.

Posologia

A dose recomendada é uma saqueta de 2 g, uma vez por dia, por via oral.

Devido à natureza da doença tratada o ranelato de estrôncio destina-se a uso prolongado.

A absorção do ranelato de estrôncio é reduzida pelos alimentos, leite e produtos derivados, portanto PROTELOS deve ser administrado no intervalo das refeições. Devido à lenta absorção, PROTELOS deve ser tomado à hora de deitar, preferencialmente pelo menos duas horas após a refeição (ver secções 4.5 e 5.2).

Os doentes tratados com ranelato de estrôncio devem receber suplemento de vitamina D e de cálcio se a dieta for inadequada.

Idosos

A eficácia e segurança do ranelato de estrôncio foram estabelecidas num vasto leque etário (até 100 anos à inclusão) de homens adultos e mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Não é necessário ajuste da dose relacionado com a idade.

Compromisso renal

O ranelato de estrôncio não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 30-70 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de PROTELOS em crianças com menos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para via oral.

O granulado nas saquetas tem de ser tomado como uma suspensão num copo contendo no mínimo 30 ml (aproximadamente um terço de um copo normal) de água.

Embora os estudos de utilização tenham demonstrado que o ranelato de estrôncio é estável em suspensão durante 24 h após preparação, a suspensão deve ser tomada imediatamente após ter sido preparada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes ou atuais fenómenos tromboembólicos venosos (VTE), incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar;
- Imobilização temporária ou permanente devido, por exemplo, a recuperação pós-cirúrgica ou estar acamado de forma prolongada.
- Antecedentes ou atual doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular.
- Hipertensão não controlada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eventos cardíacos isquémicos

Numa análise consolidada de estudos aleatorizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, observou-se um aumento significativo de enfarte do miocárdio nas doentes tratadas com PROTELOS comparativamente com o placebo (ver secção 4.8).

Antes do início do tratamento, os doentes devem ser avaliados relativamente ao risco cardiovascular. Os doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (isto é, hipertensão, hiperlipidémia, diabetes mellitus e tabagismo) só devem ser tratados com ranelato de estrôncio após cuidadosa avaliação (ver secção 4.3 e 4.8).

Durante o tratamento com PROTELOS, estes riscos cardiovasculares devem ser monitorizados em intervalos regulares, usualmente cada 6 a 12 meses.

O tratamento deve ser descontinuado se os doentes desenvolverem doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou se tiver hipertensão não controlada (ver secção 4.3).

Tromboembolismo venoso

Nos estudos de fase III controlados com placebo, o tratamento com ranelato de estrôncio foi associado a um aumento da incidência anual de tromboembolismo venoso (VTE), incluindo embolismo pulmonar (ver secção 4.8). A causa deste achado é desconhecida. PROTELOS está contraindicado em doentes com história de fenómenos tromboembólicos venosos (ver secção 4.3) e deve ser usado com precaução em doentes em risco de VTE.

Deve ser reavaliada a necessidade de continuar o tratamento com PROTELOS em doentes com mais de 80 anos de idade e em risco de VTE. PROTELOS deve ser interrompido o mais cedo possível no caso de uma doença ou uma situação que leve à imobilização (ver secção 4.3) e tomadas as medidas preventivas adequadas. A terapêutica não deve ser retomada até que a situação inicial esteja resolvida e a doente tenha recuperado a mobilidade. Quando um VTE ocorre, PROTELOS deve ser descontinuado.

Uso em doentes com compromisso renal

Na ausência de dados de segurança no osso, em doentes com compromisso renal grave tratados com ranelato de estrôncio, PROTELOS não é recomendado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção 5.2). De acordo com a boa prática clínica, recomenda-se a avaliação periódica da função renal nos doentes com compromisso renal crónico. A continuação do tratamento com PROTELOS em doentes que desenvolvam compromisso renal grave deve ser considerada numa base individual.

Reações cutâneas

Têm sido notificadas com o uso de PROTELOS reações cutâneas que colocam a vida em risco (Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)).

Os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorizados cuidadosamente para o aparecimento de reações cutâneas. O risco é mais elevado para ocorrência de SJS ou TEN nas primeiras semanas de tratamento e habitualmente cerca de 3-6 semanas para o DRESS.

Se houver sintomas ou sinais de SJS ou TEN (isto é erupção cutânea progressiva, geralmente com bolhas ou lesões das mucosas) ou DRESS (isto é erupção cutânea, febre, eosinofilia e envolvimento sistémico (por exemplo: adenopatia, hepatite, nefropatia intersticial, doença pulmonar intersticial) o tratamento com PROTELOS deve ser interrompido imediatamente.

Os melhores resultados no controlo de SJS, TEN e DRESS advêm do diagnóstico precoce e da interrupção imediata do medicamento suspeito. A descontinuação precoce está associada a um melhor prognóstico. O resultado do DRESS é favorável na maioria dos casos após a interrupção de PROTELOS e depois de se iniciar, quando necessário, a terapêutica com corticosteroides. A recuperação pode ser lenta e têm sido notificados casos de recorrências da síndrome após a interrupção da terapêutica com corticosteroides.

Se as doentes desenvolveram SJS, TEN ou DRESS com PROTELOS, PROTELOS nunca mais pode ser reiniciado nestes doentes.

Tem existido uma maior incidência de notificações, ainda que rara, de reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, SJS ou TEN em doentes de origem asiática (ver secção 4.8).

A partir dum estudo retrospectivo farmacogenético caso-controlo em doentes Chineses Han os alelos HLA-A*33:03 e HLA-B*58:01 foram identificados como um potencial fator de risco genético para SJS/TEN associado ao ranelato de estrôncio. Quando possível, pode ser considerado o despiste dos alelos HLA-A*33:03 e HLA-B*58:01, antes do início da toma de PROTELOS em doentes Chineses de origem Han. Se os testes forem positivos para um ou ambos os alelos, não deve iniciar-se o tratamento com PROTELOS. Contudo, em ausência destes alelos após genotipagem não se pode ainda excluir a ocorrência de SJS/TEN.

Interações com exames laboratoriais

O estrôncio interfere com os métodos colorimétricos para determinação das concentrações sanguíneas e urinárias de cálcio. Por isso, na prática clínica, a espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado ou a espectrometria de absorção atómica deverão ser os métodos usados para garantir uma determinação exata das concentrações sanguíneas e urinárias de cálcio.

Excipiente

PROTELOS contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina, que pode ser prejudicial às pessoas com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Alimentos, leite e produtos derivados e medicamentos que contenham cálcio podem reduzir a biodisponibilidade do ranelato de estrôncio em aproximadamente 60-70%. Por isso, a administração de PROTELOS e daqueles produtos deve ser separada de pelo menos duas horas (ver secções 4.2 e 5.2).

Como os cátions bivalentes formam complexos com as tetraciclina orais (por exemplo doxiciclina) e quinolonas (por exemplo ciprofloxacina) ao nível gastrointestinal reduzindo por isso a sua absorção, não é recomendado a administração simultânea de ranelato de estrôncio com estes medicamentos. Como medida de precaução, o tratamento com PROTELOS deve ser suspenso durante o tratamento com tetraciclina orais ou quinolonas.

Um estudo clínico de interação *in vivo*, demonstrou que a administração de hidróxidos de alumínio e magnésio duas horas antes ou em simultâneo com o ranelato de estrôncio causou uma ligeira diminuição na absorção do ranelato de estrôncio (diminuição de 20-25% da AUC), enquanto que a absorção não foi praticamente afetada quando o antiácido foi tomado duas horas após o ranelato de estrôncio. Por isso, é preferível tomar os antiácidos pelo menos duas horas após PROTELOS. No entanto, quando este regime posológico for impraticável devido à administração de PROTELOS recomendada ao deitar, é aceitável a toma concomitante.

Não foi observada interação com suplementos orais de vitamina D.

Não houve evidência de interações clínicas ou aumento relevante dos níveis sanguíneos de estrôncio, com os medicamentos habitualmente prescritos concomitantemente com PROTELOS na população alvo, durante os ensaios clínicos. Estes incluíram: anti-inflamatórios não esteroides (incluindo ácido acetilsalicílico), anilidas (como o paracetamol), bloqueadores H_2 e inibidores da bomba de prótons, diuréticos, digoxina e glicosídeos cardíacos, nitratos orgânicos e outros vasodilatadores para doenças cardíacas, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores beta, IECAs, antagonistas da angiotensina II, agonistas seletivos dos adrenoreceptores beta-2, anticoagulantes orais, inibidores da agregação plaquetária, estatinas, fibratos e derivados benzodiazepínicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de ranelato de estrôncio em mulheres grávidas.

Em altas doses, os estudos em animais revelaram efeitos reversíveis no osso nos descendentes de ratinhos e coelhos tratados durante a gestação (ver secção 5.3). Se PROTELOS for utilizado inadvertidamente durante a gravidez, o tratamento deverá ser parado.

Amamentação

Os dados físico-químicos sugerem excreção de ranelato de estrôncio no leite humano. PROTELOS não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Nos estudos em animais não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de PROTELOS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

PROTELOS foi estudado em ensaios clínicos que envolveram aproximadamente 8000 participantes. A segurança a longo prazo foi avaliada em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, tratadas até

60 meses com ranelato de estrôncio 2 g/dia (n=3.352) ou com placebo (n=3.317) em estudos de fase III. A idade média foi de 75 anos na inclusão e 23% das doentes incluídas tinham entre 80 e 100 anos de idade.

Numa análise consolidada de estudos aleatorizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, as reações adversas mais frequentes foram a náusea e diarreia, que foram geralmente notificadas no início do tratamento, sem que se observasse mais tarde uma diferença significativa entre os grupos. A descontinuação da terapêutica foi devida principalmente a náuseas.

Não existiram diferenças na natureza das reações adversas entre os grupos tratados, independentemente da idade dos doentes no momento da inclusão ser superior ou inferior a 80 anos.

Tabela com a lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização de ranelato de estrôncio.

As reações adversas estão listadas usando a seguinte convenção (frequências versus placebo): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequente	Linfadenopatia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
	Raro	Insuficiência da medula óssea# Eosinofilia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hipercolesterolemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónia
	Pouco frequente	Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleia
		Alterações na consciência
		Perda de memória
		Tonturas
		Parestesia
	Pouco frequente	Convulsões
Afecções do ouvido e do labirinto	Frequente	Vertigens
Cardiopatias	Frequente	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequente	Tromboembolismo venoso (VTE)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Hiper-reatividade brônquica
Doenças gastrointestinais	Frequente	Náusea
		Diarreia e fezes pastosas
		Vómitos
		Dores abdominais
		Dores gastrointestinais
		Refluxo gastroesofágico
		Dispepsia
		Obstipação
		Flatulência
		Pouco frequente
		Boca seca
Afecções hepatobiliares	Frequente	Hepatite

	Pouco frequente	Aumento das transaminases séricas (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	Reações de hipersensibilidade cutânea (eritema, prurido, urticária, angioedema) [§]
	Frequente	Eczema
	Pouco frequente	Dermatite
		Alopecia
	Raro	Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4) [#]
Muito raro	Reações adversas graves cutâneas (SCARs): Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica* (ver secção 4.4) [#]	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	Dor musculoesquelética (espasmo muscular, mialgia, dor óssea, artralgia e dor nas extremidades) [§]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Edema periférico
	Pouco frequente	Pirexia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
		Mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Aumento da creatina-fosfoquinase (CPK) no sangue ^a

[§] A frequência nos Ensaios Clínicos foi similar no grupo tratado com o medicamento e o grupo tratado com placebo.

* Notificado em países asiáticos como raro.

[#] Para reações adversas não observadas nos ensaios clínicos, o limite superior do intervalo de confiança de 95% não é maior do que 3/X, em que X representa o tamanho total da amostra acumulada transversalmente de todos os ensaios e estudos clínicos relevantes.

^a Fração musculoesquelética > 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Na maioria dos casos, estes valores normalizaram espontaneamente sem alteração do tratamento.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Nos estudos de fase III, a incidência anual de tromboembolismo venoso (VTE) observada ao longo de 5 anos, foi aproximadamente de 0,7%, com um risco relativo de 1,4 (IC 95% = [1,0 ; 2,0]) nas doentes tratadas com ranelato de estrôncio em comparação com o placebo (ver secção 4.4).

Enfarte do miocárdio

Numa análise consolidada de estudos aleatorizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, observou-se um aumento significativo de enfarte do miocárdio nas doentes tratadas com ranelato de estrôncio em comparação com o placebo (1,7% versus 1,1%), com um risco relativo de 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foi demonstrada uma boa tolerância num estudo clínico que investigou a administração repetida de 4 g de ranelato de estrôncio por dia, durante 25 dias, em mulheres pós-menopáusicas saudáveis.

Tratamento

Administrações únicas de doses até 11 g, em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, não causaram sintomas particulares. Na sequência de episódios de sobredosagem durante ensaios clínicos (até 4 g/dia durante uma duração máxima de 147 dias) não foram observados eventos clinicamente relevantes.

A administração de leite ou antiácidos pode ser útil na redução da absorção da substância ativa. No caso de sobredosagens substanciais, o vômito pode ser considerado para remover a substância ativa ainda não absorvida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas - Outros medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização, código ATC: M05BX03

Mecanismo de ação

In vitro o ranelato de estrôncio:

- aumenta a formação de osso em culturas de tecido ósseo, bem como a renúncia do precursor dos osteoblastos e a síntese de colagénio em cultura de células ósseas,
- reduz a reabsorção óssea através da diminuição da diferenciação dos osteoclastos e da atividade de reabsorção.

Isto resulta num reequilíbrio do *turnover* ósseo a favor da formação do osso.

A atividade do ranelato de estrôncio foi estudada em vários modelos não clínicos. Particularmente em ratos intactos, o ranelato de estrôncio aumenta a massa óssea trabecular, o número de trabéculas e a sua espessura; isto resulta numa melhoria da força óssea.

No tecido ósseo de animais tratados e em humanos, o estrôncio é principalmente adsorvido à superfície do cristal e só substitui ligeiramente o cálcio nos cristais de apatite do novo osso formado. O ranelato de estrôncio não modifica as características do cristal ósseo. Em biopsias ósseas da crista ilíaca obtidas após 60 meses de tratamento com ranelato de estrôncio 2 g/dia em estudos de fase III, não se observaram efeitos nocivos na qualidade ou na mineralização do osso.

Os efeitos combinados da distribuição do estrôncio no osso (ver secção 5.2) e o aumento da absorção de raios- X pelo estrôncio em comparação com o cálcio, leva a um aumento da densidade mineral óssea (DMO) medida por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). Os dados disponíveis indicam que estes fatores contabilizam aproximadamente 50% da medida da variação da DMO ao longo de 3 anos de tratamento com PROTELOS 2 g/dia. Isto deve ser considerado quando se interpretarem as variações de DMO durante o tratamento com PROTELOS. Em estudos de fase III, que demonstraram a eficácia antifraturas do tratamento com PROTELOS, a DMO média medida aumentou desde o início com PROTELOS, em aproximadamente 4% por ano na coluna lombar e 2% por ano no colo do fémur, atingindo 13 a 15% e 5 a 6% respetivamente após 3 anos, dependendo do estudo.

Em ensaios de fase III, em comparação com o placebo, os marcadores bioquímicos de formação de osso (fosfatase alcalina específica do osso e propeptido C-terminal do procolagénio tipo I) aumentaram e os de reabsorção óssea (ligações cruzadas de C-telopéptido sérico e N-telopéptido urinário) diminuíram desde o terceiro mês até ao terceiro ano de tratamento.

Secundariamente aos efeitos farmacológicos do ranelato de estrôncio foram observadas ligeiras reduções do nível sérico do cálcio e da hormona paratiroide (PTH), aumentos das concentrações sanguíneas do fósforo e da atividade da fosfatase alcalina total, sem consequências clínicas observadas.

Eficácia Clínica

A osteoporose é definida como uma DMO da coluna ou do colo do fêmur 2,5 DP ou mais, abaixo do valor médio de uma população jovem normal. São vários os fatores de risco associados à osteoporose pós-menopáusicas incluindo massa óssea reduzida, densidade mineral óssea reduzida, menopausa precoce, história de tabagismo e história familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose são as fraturas. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Tratamento da osteoporose pós-menopáusicas:

O programa de estudos antifratura do PROTELOS foi constituído por dois estudos de fase III controlados com placebo: o estudo SOTI e o estudo TROPOS. SOTI envolveu 1.649 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida (DMO lombar reduzida e fraturas vertebrais prévias) e com uma média de idades de 70 anos. TROPOS envolveu 5.091 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (DMO do colo do fêmur reduzida e fraturas prévias em mais de metade delas) com uma idade média de 77 anos. No total, SOTI e TROPOS incluíram 1.556 doentes com mais de 80 anos na inclusão (23,1% da população do estudo). Em adição ao seu tratamento (2 g/dia de ranelato de estrôncio ou placebo), as doentes receberam suplementos adaptados de cálcio e vitamina D ao longo de ambos os estudos.

PROTELOS reduziu o risco relativo de uma nova fratura vertebral em 41% ao longo de 3 anos, no estudo SOTI (tabela 1). O efeito foi significativo desde o primeiro ano. Foram demonstrados benefícios semelhantes em mulheres com múltiplas fraturas iniciais. Relativamente às fraturas vertebrais clínicas (definidas como fraturas associadas a raquialgias e/ou diminuição da altura de pelo menos 1 cm), o risco relativo foi reduzido em 38%. PROTELOS também reduziu o número de doentes com diminuição de pelo menos 1 cm de altura em comparação com o placebo. A avaliação da qualidade de vida com a escala específica QUALIOST assim como os resultados de percepção de Saúde Geral da escala geral SF-36 indicaram o benefício do PROTELOS, comparativamente ao placebo.

A eficácia do PROTELOS em reduzir o risco de novas fraturas vertebrais foi confirmada com o estudo TROPOS, incluindo doentes osteoporóticas sem fraturas de fragilidade iniciais.

Tabela 1: Incidência de doentes com fraturas vertebrais e redução do risco relativo

Estudo	Placebo	PROTELOS	redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p
SOTI	N=723	N=719	
Nova fratura vertebral após 3 anos	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0.001
Nova fratura vertebral após 1º ano	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0.001
Nova fratura vertebral clínica após 3 anos	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0.001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Nova fratura vertebral após 3 anos	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0.001

Em doentes com mais de 80 de idade no momento da inclusão, uma análise conjunta dos estudos SOTI e TROPOS demonstrou que PROTELOS reduziu o risco relativo de novas fraturas vertebrais em 32% ao longo de 3 anos (incidência de 19,1% com o ranelato de estrôncio vs. 26,5% com o placebo).

Numa análise conjunta, *a-posteriori*, dos doentes dos estudos SOTI e TROPOS com uma DMO inicial da coluna e/ou do colo do fêmur osteopénica e sem fraturas prévias, mas com pelo menos um fator de risco adicional de fratura (N= 176), PROTELOS reduziu o risco de uma primeira fratura vertebral em 72% ao longo de 3 anos (incidência de fratura vertebral com o ranelato de estrôncio de 3,6% vs. 12,0% com o placebo).

Foi realizada uma análise *a-posteriori* de um subgrupo de doentes do estudo TROPOS com um interesse clínico particular e com elevado risco de fratura [definido por uma DMO do colo femural com um T-score $\leq -3DP$ (intervalo para o fabricante correspondente a $-2,4 DP$ usando o NHANES III) e com idade ≥ 74 anos ($n=1.977$, i.e. 40% da população do estudo TROPOS)]. Neste grupo, ao longo de 3 anos de tratamento, PROTELOS reduziu o risco de fratura do colo do fémur em 36% relativamente ao grupo placebo (tabela 2).

Tabela 2: Incidência de doentes com fratura do colo do fémur e redução do risco relativo em doentes com DMO $\leq -2.4 SD$ (NHANES III) e idade ≥ 74 anos

Estudo	Placebo	PROTELOS	redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p
TROPOS	N=995	N=982	
Fratura do colo do fémur após 3 anos	6,4%	4,3%	36% (0-59), $p=0.046$

Tratamento da osteoporose no homem:

A eficácia de Protelos no homem com osteoporose foi demonstrada num estudo com 2 anos de duração, em dupla ocultação, controlado por placebo, com uma análise principal após um ano em 243 doentes (da população em intenção de tratar, 161 doentes receberam ranelato de estrôncio) com elevado risco de fratura (idade média 72,7 anos; valor T-score da média DMO lombar de -2,6; 28% de fratura vertebral prevalente).

Todos os doentes receberam diariamente suplementos de cálcio (1 000 mg) e vitamina D (800 UI). Foi observado um aumento estatisticamente significativo da DMO ao 6º mês após o início do tratamento com Protelos versus placebo.

Após 12 meses, foi observado um aumento estatisticamente significativo da DMO média da coluna lombar, principal critério de eficácia ($E (SE) = 5.32\% (0,75)$; 95% CI = [3,86 ; 6,79]; $p < 0,001$), e semelhante ao observado nos principais estudos antifratura de fase III realizados em mulheres pós-menopausa.

Após 12 meses foram observadas melhorias estatisticamente significativas da DMO do colo do fémur e DMO da anca ($p < 0,001$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com PROTELOS em todos os sub-grupos da população pediátrica em osteoporose (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ranelato de estrôncio é constituído por 2 átomos de estrôncio estável e 1 molécula de ácido ranélico, a parte orgânica que permite o melhor compromisso em termos de peso molecular, farmacocinética e aceitabilidade do medicamento. As farmacocinéticas do estrôncio e do ácido ranélico foram avaliadas em homens jovens saudáveis e em mulheres pós-menopáusicas saudáveis, bem como durante longas exposições em homens com osteoporose e em mulheres osteoporóticas pós-menopáusicas, incluindo mulheres idosas.

Devido à sua elevada polaridade, a absorção, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas do ácido ranélico são baixas. Não há acumulação do ácido ranélico e não há evidência de metabolismo em animais e humanos. O ácido ranélico absorvido é rapidamente eliminado, sem modificações por via renal.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do estrôncio é cerca de 25% (entre 19-27%) após uma dose oral de 2 g de ranelato de estrôncio. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 3-5 horas após uma dose única de 2 g. O estado de equilíbrio é atingido após 2 semanas de tratamento. A toma de ranelato de estrôncio com cálcio ou alimentos reduz a biodisponibilidade do estrôncio em aproximadamente 60-70%, comparativamente com a administração 3 horas após a refeição. Devido à relativamente

baixa absorção do estrôncio, a ingestão de alimentos e cálcio deve ser evitada antes e durante a administração de PROTELOS. Os suplementos orais com vitamina D não têm efeito sobre a exposição ao estrôncio.

Distribuição

O estrôncio tem um volume de distribuição de cerca de 1 l/kg. A ligação do estrôncio às proteínas humanas plasmáticas é baixa (25%) e o estrôncio tem uma alta afinidade para o tecido ósseo. A medição da concentração do estrôncio nas biopsias ósseas da crista ilíaca dos doentes tratados durante 60 meses com ranelato de estrôncio 2 g/dia, indica que as concentrações do estrôncio no osso podem alcançar um *plateau* após cerca de 3 anos de tratamento. Não existem dados em doentes que demonstrem a cinética de eliminação do estrôncio do osso após a terapêutica.

Biotransformação

Como um catião bivalente o estrôncio não é metabolizado. O ranelato de estrôncio não inibe as enzimas do citocromo P450.

Eliminação

A eliminação do estrôncio é independente da dose e do tempo. A semivida efetiva do estrôncio é cerca de 60 horas. A excreção do estrôncio ocorre por via renal e do trato gastrointestinal. A sua depuração plasmática é cerca de 12 ml/min (CV 22%) e a sua depuração renal cerca de 7 ml/min (CV 28%).

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Os dados de farmacocinética populacionais demonstraram não haver relação entre a idade e a aparente depuração do estrôncio na população alvo.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (30-70 ml/min de depuração da creatinina) a depuração do estrôncio decresce com a diminuição da depuração da creatinina (aproximadamente 30% de decréscimo para uma depuração da creatinina entre 30-70 ml/min) induzindo assim um aumento dos níveis do estrôncio plasmático. Nos estudos de fase III, 85% dos doentes tinham uma depuração da creatinina entre 30 e 70 ml/min e 6% abaixo de 30 ml/min na inclusão, sendo a depuração média da creatinina cerca de 50 ml/min. Portanto, nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário nenhum ajuste da dose.

Não existem dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina abaixo de 30 ml/min).

Afeção hepática

Não existem dados farmacocinéticos em doentes com afeção hepática. Devido às propriedades farmacocinéticas do estrôncio, não é esperado qualquer efeito.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

A administração crónica oral de ranelato de estrôncio em altas doses a roedores, induziu anomalias ósseas e dentárias, consistindo principalmente em fraturas espontâneas e atraso na mineralização, reversíveis após a descontinuação do tratamento. Estes efeitos foram reportados com níveis de estrôncio no osso 2-3 vezes superiores aos níveis de estrôncio no osso dos humanos com tratamento superior a 3 anos. Os dados referentes à acumulação a longo termo do ranelato de estrôncio no esqueleto, são limitados.

Estudos de toxicidade em ratos e coelhos durante o desenvolvimento, provocaram anomalias ósseas e dentárias (ossos longos encurvados e costelas onduladas) nos descendentes. Nos ratos estes efeitos foram reversíveis 8 semanas após cessação do tratamento.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

A avaliação do risco ambiental do ranelato de estrôncio foi realizada de acordo com as guidelines Europeias da ARA.

O ranelato de estrôncio não apresenta risco para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Aspartamo (E951)

Maltodextrina

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Uma vez reconstituída em água, a suspensão é estável durante 24h. Contudo, é recomendado que se tome a suspensão imediatamente após a preparação (ver secção 4.2).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de papel/polietileno/alumínio/polietileno.

Tamanho de embalagens

Caixas contendo 7, 14, 28, 56, 84 ou 100 saquetas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21/09/2004
Data da última renovação: 22/05/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AS FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante(s) responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Em cada Estado Membro onde PROTELOS está comercializado, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o programa educacional com a Autoridade Nacional Competente.

O TAIM deve assegurar que, após a discussão e acordo com a Autoridade Nacional Competente de cada Estado Membro em que PROTELOS é comercializado, todos os médicos passíveis de prescrever PROTELOS recebam o seguinte material educacional:

- RCM
- Folheto Informativo

- Guia de prescrição e uma *check-list*
- Cartão de informação para o doente

O guia de prescrição e a *check-list* deverão conter as seguintes mensagens-chave:

- PROTELOS só é indicado para uso em doentes com osteoporose grave com elevado risco de fratura, para quem o tratamento com outro medicamento autorizado na osteoporose não é possível devido a, por exemplo, contraindicações ou intolerância.
- O início do tratamento com PROTELOS deve ser baseado numa avaliação dos riscos globais de cada doente.
- Todos os doentes devem ser plenamente informados de que os riscos cardiovasculares devem ser monitorizados regularmente, geralmente a cada 6-12 meses.
- O cartão de informação para o doente deve ser dado a todos os doentes.
- PROTELOS está contraindicado e não pode ser usado em doentes com:
 - o Antecedentes ou atual doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular.
 - o Hipertensão não controlada.
 - o Antecedentes e atuais fenómenos tromboembólicos venosos (VTE), incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar.
 - o Imobilização temporária ou permanente devido, por exemplo, a recuperação pós-cirúrgica ou estar acamado de forma prolongada. Hipersensibilidade à substância ativa (anelato de estrôncio) ou a qualquer um dos excipientes.
- PROTELOS deve ser usado com precaução em:
 - o Doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares, tais como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus ou tabagismo.
 - o Doentes com risco de VTE. Deve ser reavaliada a necessidade de continuar o tratamento com PROTELOS em doentes com mais de 80 anos de idade e em risco de VTE.
- O tratamento deve ser interrompido ou descontinuado nas seguintes situações:
 - o Se o doente desenvolver doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou se tiver hipertensão não controlada, o tratamento deve ser descontinuado.
 - o No caso de uma doença ou uma situação que leve à imobilização, o tratamento deve ser interrompido o mais cedo possível.
 - o Se houver sintomas ou sinais de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (isto é, erupção cutânea, febre, eosinofilia e envolvimento sistémico), o tratamento com PROTELOS deve ser interrompido imediatamente. Se o doente desenvolver SJS, TEN ou DRESS com PROTELOS, PROTELOS nunca mais pode ser reiniciado.
- No guia de prescrição haverá uma *check-list* para lembrar os prescritores das contraindicações, advertências e precauções antes de prescrever e para ajudar na monitorização regular do risco cardiovascular.

O cartão de informação para o doente deve conter as seguintes mensagens-chave:

- A importância de apresentar o cartão de informação para o doente a qualquer Profissional de Saúde envolvido no seu tratamento.
- As contraindicações do tratamento com PROTELOS.
- Os principais sinais e sintomas de enfarte do miocárdio, VTE e reações cutâneas graves.
- Quando deve procurar aconselhamento médico urgente.
- A importância da monitorização regular do risco cardiovascular.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartão exterior.

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral
Ranelato de estrôncio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

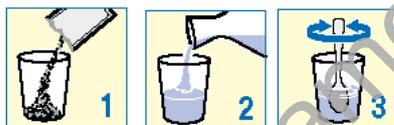
Também contém aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral.
7 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



Semana	
Segunda-feira	<input type="checkbox"/>
Terça-feira	<input type="checkbox"/>
Quarta-feira	<input type="checkbox"/>
Quinta-feira	<input type="checkbox"/>
Sexta-feira	<input type="checkbox"/>
Sábado	<input type="checkbox"/>
Domingo	<input type="checkbox"/>

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Se não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a preparação deve ser consumida no prazo de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/288/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

protelos 2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartão exterior.

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral
Ranelato de estrôncio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

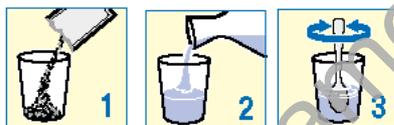
Também contém aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral.
14 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



	Semana	
	1	2
Segunda-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terça-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quarta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quinta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sábado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domingo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Se não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a preparação deve ser consumida no prazo de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/288/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

protelos 2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartão exterior.

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral
Ranelato de estrôncio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

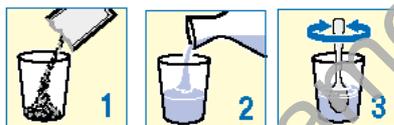
Também contém aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral.
28 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



	Semana	Semana	Semana	Semana
	1	2	3	4
Segunda-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terça-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quarta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quinta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexta-feira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sábado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domingo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Se não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a preparação deve ser consumida no prazo de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À E LIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/288/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

protelos 2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartão exterior.

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral
Ranelato de estrôncio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém aspartamo (E 951).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral.

56 saquetas
84 saquetas
100 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Se não for utilizado imediatamente após a reconstituição, a preparação deve ser consumida no prazo de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

protelos 2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Saqueta

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral.
Ranelato de estrôncio.
Para via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO



3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 g

6. OUTRAS

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

PROTELOS 2 g granulado para suspensão oral

Ranelato de Estrôncio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é PROTELOS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar PROTELOS
3. Como tomar PROTELOS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar PROTELOS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é PROTELOS e para que é utilizado

PROTELOS é um medicamento usado para tratar a osteoporose grave:

- em mulheres pós-menopáusicas,
- em homens adultos,

com elevado risco de fratura, para quem outros tratamentos alternativos não sejam possíveis. Em mulheres pós-menopáusicas, o ranelato de estrôncio reduz o risco de fraturas vertebrais e do colo do fémur.

Sobre a osteoporose

O seu corpo está constantemente a destruir osso antigo e a formar novo tecido ósseo. Se tem osteoporose o seu corpo degrada mais osso do que forma, portanto gradualmente ocorre perda de osso e os seus ossos ficam mais finos e frágeis. Isto é particularmente comum nas mulheres após a menopausa.

Muitas pessoas com osteoporose não têm sintomas e podem não saber que a têm. No entanto, a osteoporose aumenta a sua probabilidade de ter fraturas (partir ossos), principalmente na sua coluna vertebral, colo do fémur e punhos.

Como funciona PROTELOS

PROTELOS, que contém a substância ranelato de estrôncio, pertence a um grupo de medicamentos utilizados para tratar doenças do osso.

PROTELOS funciona através da redução da destruição do osso e da estimulação da sua reconstrução, reduzindo por isso o risco de fraturas. O novo osso formado é de qualidade normal.

2. O que precisa de saber antes de tomar PROTELOS

Não tome PROTELOS

- se tem alergia ao ranelato de estrôncio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver ou tiver tido um coágulo sanguíneo (por exemplo, nos vasos sanguíneos das suas pernas ou pulmões),

- se estiver imobilizada permanentemente ou durante algum tempo, tal como estar numa cadeira de rodas ou acamada ou se for submetida a uma operação ou a recuperar de uma cirurgia. O risco de trombose venosa (coágulos sanguíneos nas pernas ou pulmões) pode estar aumentado nas situações de imobilização prolongada.
- se tiver doença cardíaca isquémica estabelecida, ou doença cerebrovascular, isto é já lhe foi diagnosticado ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC), ou acidente isquémico transitório (redução temporária do fluxo sanguíneo do cérebro; também conhecido como “mini-AVC”), angina, ou bloqueios dos vasos sanguíneos para o coração ou cérebro.
- se tiver ou tiver tido problemas com a sua circulação sanguínea (doença arterial periférica) ou se tiver sido operado às artérias das suas pernas.
- se tiver tensão arterial alta não controlada por tratamento.

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar PROTELOS:

- se estiver em risco de doença do coração, o que inclui tensão arterial alta, colesterol alto, diabetes ou se for fumador .
- se estiver em risco de coágulos sanguíneos.
- se tiver doença renal grave.

Enquanto estiver a tomar PROTELOS, o seu médico irá avaliar regularmente as condições do seu coração e vasos sanguíneos, geralmente cada 6 a 12 meses.

Se durante o tratamento com PROTELOS tiver uma reação alérgica (tal como inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou em engolir, eritema), deve interromper imediatamente o tratamento e contactar o seu médico (ver secção 4).

Foram comunicadas com a utilização de PROTELOS, erupções na pele que potencialmente colocam a vida em risco (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reação de hipersensibilidade grave (DRESS)).

O risco de ocorrência de reações cutâneas graves é mais elevado nas primeiras semanas de tratamento para a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica e geralmente cerca das 3-6 semanas para o DRESS.

Se tiver uma erupção ou sintomas graves na pele (ver secção 4), pare de tomar PROTELOS, procure aconselhamento médico urgente e informe-o de que está a tomar este medicamento.

Se tiver tido síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica ou DRESS com a utilização de PROTELOS, nunca mais pode tomar PROTELOS.

Se for de origem asiática, pode ter um maior risco de reações cutâneas.

O risco destas reações cutâneas em doentes de origem Asiática, particularmente Chineses Han, pode ser prognosticado. Doentes com genes HLA-A*33:03 e/ou HLA-B*58:01 podem mais facilmente desenvolver uma reação cutânea grave do que aqueles que não possuem os genes.

O seu médico deve informá-lo se é necessário uma análise ao sangue antes de tomar PROTELOS.

Crianças e adolescentes

PROTELOS não está indicado para utilização em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

Outros medicamentos e PROTELOS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos.

Deve parar de tomar PROTELOS se tiver de tomar tetraciclinas orais, como doxiciclina, ou quinolonas, como a ciprofloxacina, (dois tipos de antibióticos). Pode recomeçar a tomar PROTELOS quando acabar de tomar estes antibióticos. Se tiver alguma dúvida pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se estiver a tomar medicamentos contendo cálcio, deve esperar pelo menos 2 horas, antes de tomar PROTELOS.

Se toma antiácidos (medicamentos que aliviam a azia) deve tomá-los pelo menos 2 horas após tomar PROTELOS. Se tal não for possível, é aceitável tomar os dois medicamentos ao mesmo tempo.

Se precisar de fazer análises ao sangue ou urina para verificar o nível de cálcio, deve informar o laboratório que está a tomar PROTELOS, pois pode interferir com alguns métodos analíticos.

PROTELOS com alimentos e bebidas

Alimentos, leite e produtos lácteos reduzem a absorção do ranelato de estrôncio. É recomendável que tome PROTELOS entre as refeições, de preferência à hora de deitar, pelo menos duas horas após uma refeição, leite ou produtos lácteos ou suplementos de cálcio.

Gravidez e aleitamento

Não tome PROTELOS durante a gravidez ou quando estiver a amamentar. Se o tomou acidentalmente durante a gravidez ou aleitamento, pare imediatamente de o tomar e fale com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que PROTELOS afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

PROTELOS contém aspartamo (E951). Se sofre de fenilcetonúria (uma doença do metabolismo rara e hereditária) fale com o seu médico antes de começar a tomar este medicamento.

3. Como tomar PROTELOS

O tratamento deve ser iniciado apenas por um médico com experiência no tratamento da osteoporose.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O PROTELOS é destinado à via oral.

A dose recomendada é de uma saqueta de 2 g por dia.

É recomendado que tome o PROTELOS à hora de deitar, preferencialmente, pelo menos 2 horas após o jantar. Pode deitar-se imediatamente após tomar o PROTELOS se assim o desejar.

Tome o granulado contido nas saquetas como uma suspensão num copo com pelo menos 30 ml (aproximadamente um terço de um copo normal) de água (Ver as instruções abaixo indicadas). PROTELOS pode interagir com o leite e produtos lácteos, por isso é importante que misture o PROTELOS só com água, de forma a assegurar as suas propriedades.



1 Esvazie a saqueta para um copo;



2 Adicione água;



3 Misture até que o granulado esteja bem disperso na água.

Beba de seguida. Não deve deixar passar mais de 24 horas até o beber. Se por qualquer razão não pode tomar o medicamento imediatamente, assegure-se que o mistura outra vez antes de o beber.

O seu médico pode aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio, vitamina D e PROTELOS. Não tome suplementos de cálcio ao deitar, ao mesmo tempo que PROTELOS.

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deverá tomar PROTELOS. A terapêutica da osteoporose é geralmente necessária durante um longo período. É importante que continue a tomar PROTELOS durante todo o tempo prescrito pelo seu médico.

Se tomar mais PROTELOS do que deveria

Se tomar mais saquetas de PROTELOS do que as recomendadas pelo seu médico, fale com o seu médico ou farmacêutico. Eles poderão aconselhá-lo a beber leite ou antiácidos para reduzir a absorção da substância ativa.

Caso se tenha esquecido de tomar PROTELOS

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar PROTELOS

É importante que continue a tomar PROTELOS enquanto o seu médico receitar o medicamento. PROTELOS só pode tratar a sua osteoporose grave, se o continuar a tomar. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrer o seguinte pare de tomar PROTELOS e fale imediatamente com o seu médico:

Frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Ataque cardíaco: dor súbita muito forte no seu peito que poderá chegar ao braço esquerdo, maxilar, estômago, costas e/ou ombros. Outros sintomas podem ser náuseas/vómitos, suores, falta de ar, palpitações, cansaço (extremo) e/ou tonturas. Ataque cardíaco, pode ocorrer frequentemente em doentes com elevado risco de doença cardíaca. O seu médico não lhe irá receitar PROTELOS, se estiver particularmente em risco.
- Coágulos sanguíneos nas veias: dor, vermelhidão, inchaço da perna, dor súbita no peito ou dificuldade em respirar.

Raro (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- Sinais de reações de hipersensibilidade grave (DRESS): inicialmente como sintomas semelhantes à gripe e erupção na face seguida de uma extensão da erupção com temperatura elevada (pouco frequente), aumento dos níveis das enzimas hepáticas observáveis nos testes sanguíneos (pouco frequente), um aumento de um tipo de células brancas do sangue (eosinofilia) (raro) e aumento dos nódulos linfáticos (pouco frequente).

Muito raro (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- Sinais de reações na pele que podem colocar a vida em risco (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica): inicialmente pontos vermelhos tipo alvo ou manchas circulares habitualmente com bolhas centrais, no tronco. Sinais adicionais podem incluir úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e conjuntivite (olhos inchados e vermelhos). Estas reações na pele que podem colocar a vida em risco são habitualmente acompanhadas de sintomas semelhantes à gripe. A reação na pele pode evoluir para bolhas generalizadas ou descamação da pele.

Outros efeitos secundários possíveis

Muito raros (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

Comichão, urticária, reação na pele, angioedema (tal como inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir), dor nos ossos, membros, músculos e/ou articulações, câibras musculares,

Frequente:

Vômitos, dor abdominal, refluxo, indigestão, obstipação (prisão de ventre), flatulência (libertação de gases com mais frequência), dificuldade em dormir, inflamação do fígado (hepatite), inchaço dos membros, hiper-reatividade brônquica (sintomas que incluem pieira e falta de ar e tosse), aumento do nível de uma enzima muscular (creatinina fosfoquinase), aumento dos níveis de colesterol. Náusea, diarreia, dor de cabeça, eczema, perturbação da memória, sensação de desmaio, dormência e formigueiro, tonturas, vertigem. No entanto, estes efeitos foram ligeiros e passageiros e habitualmente não causaram a paragem do tratamento. Fale com o seu médico se qualquer destes efeitos o incomodar ou persistir.

Pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Convulsões, irritação oral (tais como úlceras na boca e inflamação das gengivas), perda de cabelo, sentir-se confuso, sentir-se mal, boca seca, irritação da pele.

Raro:

Diminuição da produção de células do sangue pela medula.

Se parou o tratamento devido a reações de hipersensibilidade, nunca mais tome PROTELOS.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar PROTELOS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Uma vez reconstituída em água, a suspensão é estável durante 24h. Contudo, é recomendado que se tome a suspensão imediatamente após a preparação (ver secção 3).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PROTELOS

- A substância ativa é o ranelato de estrôncio. Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio.
- Os outros componentes são aspartamo (E951), maltodextrina, manitol (E421).

Qual o aspeto de PROTELOS e conteúdo da embalagem

PROTELOS está disponível em saquetas contendo granulado amarelo para suspensão oral.

PROTELOS é fornecido em caixas de 7, 14, 28, 56, 84 ou 100 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

França

Fabricante(s)

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran

45520 Gidy

França

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

03-236 Warszawa

ul. Annopol 6B

Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

Galepharma Ltd

Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

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

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel. +371 67502039

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
P./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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o relatório final do estudo PASS não – intervencional imposto ao medicamento supramencionado, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

O relatório final do estudo PASS submetido pelo titular da AIM cumpre com a obrigação de realizar um PASS para avaliar o risco de doenças cardíacas graves, tal como foi imposto durante o procedimento do artigo 20.º EMA/112925/2014.

Assim, tendo em conta os dados disponíveis relativos ao relatório final do estudo PASS, o PRAC considerou que as alterações às condições da autorização de introdução no mercado eram justificadas.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo com o medicamento supramencionado, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco deste medicamento se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado do medicamento supramencionado.

Medicamento já não autorizado