



Bula Profissional de Saúde



Protos[®] 2g

Pó granulado para suspensão oral

**Fabricante: Les Laboratoires Servier
Industrie - Gidy**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**PROTOS®**

ranelato de estrôncio 2g

APRESENTAÇÕES

Pó granulado para suspensão oral.

Embalagem contendo 14, 28 ou 56 sachês de 2g.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada sachê de PROTOS® contém:

ranelato de estrôncio hidratado..... 2,632g.
correspondente a 2,0g de ranelato de estrôncio anidro
excipientes q.s.p1 sachê.

Excipientes: aspartamo, maltodextrina, manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1. INDICAÇÕES**

PROTOS® (ranelato de estrôncio) é indicado no tratamento da osteoporose grave:

- em mulheres pós-menopáusicas,
 - em homens adultos com elevado risco de fratura, para quem o tratamento com outros medicamentos aprovados 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 quadril (ver seção 3).

A decisão de prescrever ranelato de estrôncio deve ser baseada numa avaliação dos riscos globais de cada paciente (ver seção 4 e 5).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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, histórico de tabagismo e histórico 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 PROTOS® 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 idade de 70 anos. TROPOS envolveu 5.091 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (DMO do colo do fêmur reduzida e fraturas prévias em mais da metade delas) com uma idade média de 77 anos. No total, SOTI e TROPOS incluíram 1.556 pacientes 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 pacientes receberam suplementos adaptados de cálcio e vitamina D ao longo de ambos os estudos.

PROTOS® 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%. PROTOS® também reduziu o número de pacientes 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 PROTOS[®], comparativamente ao placebo.

A eficácia do PROTOS[®] em reduzir o risco de novas fraturas vertebrais foi confirmada com o estudo TROPOS, incluindo pacientes osteoporóticas sem fraturas de fragilidade iniciais.

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

Estudo	Placebo	PROTOS [®]	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 pacientes com mais de 80 anos de idade no momento da inclusão, uma análise conjunta dos estudos SOTI e TROPOS demonstrou que PROTOS[®] 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).

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

Foi realizada uma análise *a-posteriori* de um sub-grupo de pacientes do estudo TROPOS com um interesse clínico particular e com elevado risco de fratura [definido por uma DMO do colo femoral com um T-score ≤ - 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, PROTOS[®] reduziu o risco relativo de fratura do colo do fêmur em 36% comparativamente ao grupo placebo (tabela 2).

Tabela 2: Incidência de pacientes com fratura do colo do fêmur e redução do risco relativo em pacientes com DMO ≤ -2.4 SD (NHANES III) e idade ≥ 74 anos

Estudo	Placebo	PROTOS [®]	redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p
TROPOS	N=995	N=982	
Fratura do colo do fêmur após 3 anos	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

Em estudo comparativo de avaliação de tratamento antiosteoporótico e seus efeitos na qualidade óssea foram comparados PROTOS[®] e alendronato. Após um ano de tratamento, o grupo tratado com PROTOS[®] apresentou significativamente efeitos maiores na melhoria da qualidade óssea do que no grupo tratado com

alendronato, para microestrutura de tíbia distal, incluindo parâmetros trabeculares e corticais, em mulheres com osteoporose pós-menopausa.

Tratamento da Osteoporose em homens:

A eficácia de PROTOS® em homens com osteoporose foi demonstrada em um estudo de dois anos de duração, duplo cego, placebo controlado, com uma análise principal após um ano em 243 pacientes (da população em intenção de tratar, 161 pacientes receberam ranelato de estrôncio) com elevado risco de fratura (idade média 72,7 anos, média da DMO lombar com um valor de T-score de -2,6%; 28% de fratura vertebral prevalente).

Todos os pacientes receberam suplementos de cálcio (1000mg) e vitamina D (800 UI).

Foi observado um aumento estatisticamente significativo da DMO ao 6º mês após o início do tratamento com PROTOS® 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% IC = [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 fêmur e DMO do quadril total (p<0,001).

Referências Bibliográficas: Reginster JY et al. Effects of Long-Term Strontium Ranelate Treatment on the Risk of Nonvertebral and Vertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 (6): 1687-1695. Seeman E et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Vertebral Fractures in Patients With Osteopenia. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008; 23 (3): 433-438. Reginster JY et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90 (5): 2816-2822. Meunier PJ et al. The Effects of Strontium Ranelate in the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350 (5): 459-468. Rizzoli, et al: Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* (2009) 20: 163-186. J.-M. Kaufman et al: Efficacy and Safety of Strontium Ranelate in the Treatment of Osteoporosis in Men. *J Clin Endocrinol Metab* (2013), 98(2):592–601.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

In vitro, o ranelato de estrôncio:

- aumenta a formação de osso em culturas de tecido ósseo, bem como a replicação do precursor dos osteoblastos e a síntese de colágeno 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 sãos, 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 levemente o cálcio nos cristais de apatita do novo osso formado. O ranelato de estrôncio não modifica as características do cristal ósseo. Em biopsias ósseas da crista íliaca obtidas após 60 meses de tratamento com ranelato de estrôncio 2g/dia em estudos de fase III, não se observaram efeitos nocivos na qualidade ou na mineralização óssea.

Os efeitos combinados da distribuição do estrôncio no osso e o aumento da absorção de raios-X pelo estrôncio em comparação com o cálcio, levam 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 PROTOS® 2g/dia. Isto deve ser considerado quando se interpretam as variações de DMO durante o tratamento com PROTOS®. Em estudos de fase III, que demonstraram a eficácia antifratura do tratamento com PROTOS®, a DMO média avaliada aumentou desde o início com PROTOS® em aproximadamente 4% por ano na coluna lombar e 2% por ano no colo do fêmur, atingindo 13 a 15% e 5 a 6 % respectivamente após 3 anos, dependendo do estudo.

Em ensaios de fase III, em comparação com o placebo, os marcadores bioquímicos de formação óssea (fosfatase alcalina específica do osso e pró-peptídeo C-terminal do pró-colágeno tipo I) aumentaram e os de reabsorção óssea (ligações cruzadas de C-telopeptídeo sérico e N-telopeptídeo 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 do hormônio da paratireóide (PTH), aumento das concentrações sanguíneas do fósforo e da atividade da fosfatase alcalina total, sem a observação de consequências clínicas.

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 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 acúmulo 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 2g de ranelato de estrôncio. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 3-5 horas após uma dose única de 2g. O estado de equilíbrio é atingido após 2 semanas de tratamento. A ingestão 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 absorção relativamente baixa do estrôncio, a ingestão de alimentos e cálcio deve ser evitada antes e durante a administração de PROTOS®. 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 plasmáticas humanas é baixa (25%) e o estrôncio tem uma alta afinidade pelo tecido ósseo. A medição da concentração do estrôncio nas biopsias ósseas da crista ílica dos pacientes tratados durante 60 meses com ranelato de estrôncio 2g/dia, indica que as concentrações do estrôncio no osso podem atingir um platô após cerca de 3 anos de tratamento. Não existem dados em pacientes que demonstrem a cinética de eliminação do estrôncio do osso após a terapêutica.

Biotransformação:

Como um cátion 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 meia-vida efetiva do estrôncio é cerca de 60 horas. A excreção do estrôncio ocorre por via renal e do trato gastrointestinal. O seu clearance plasmático é cerca de 12 mL/min (CV 22%) e seu clearance renal é cerca de 7 mL/min (CV 28%).

Farmacocinética em populações especiais:

Pacientes idosos:

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

Disfunção renal:

Em pacientes com disfunção renal leve a moderada (clearance da creatinina de 30-70 mL/min), o clearance do estrôncio decresce com a diminuição do clearance da creatinina (aproximadamente 30% de decréscimo para um clearance da creatinina entre 30-70 mL/min) induzindo assim um aumento dos níveis do estrôncio plasmático. Nos estudos de fase III, 85% das pacientes tinham um clearance da creatinina entre 30 e 70 mL/min e 6% abaixo de 30 mL/min na inclusão da terapia, sendo o clearance médio da creatinina de cerca de 50mL/min. Portanto, nos pacientes com disfunção renal leve a moderada não é necessário nenhum ajuste da dose.

Não existem dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min).

Disfunção hepática:

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

Dados de segurança pré-clínica:

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

A administração crônica 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 prazo 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 a parada do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula listados na seção composição.
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) atuais ou anteriores incluindo trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar.
- Imobilização temporária ou permanente devido, por exemplo, a recuperação pós-cirúrgica ou estar acamado de forma prolongada.
- Estabelecido, atual ou histórico médico de doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular.
- Hipertensão não-controlada.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos cardíacos isquêmicos:

Em uma análise conjunta de estudos randomizados controlados com placebo, em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, observou-se um aumento significativo de infarto do miocárdio nas pacientes tratadas com PROTOS[®] comparativamente com o placebo (ver seção 9.)

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser avaliados relativamente ao risco cardiovascular.

Os pacientes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (isto é, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) só devem ser tratados com ranelato de estrôncio após cuidadosa avaliação (ver seção 4 e 9).

Durante o tratamento com PROTOS[®], estes riscos cardiovasculares devem ser monitorizados em intervalos regulares, geralmente a cada 6 a 12 meses.

O tratamento deve ser descontinuado se os pacientes desenvolverem doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou se tiverem hipertensão não controlada (ver seção 4),

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 (TEV), incluindo embolismo pulmonar. A causa deste achado é desconhecida. PROTOS[®] está contraindicado em pacientes com história de eventos tromboembólicos venosos e deve ser usado com precaução em pacientes com risco de TEV.

Deve ser reavaliada a necessidade de continuar o tratamento com PROTOS[®] em pacientes com mais de 80 anos de idade e em risco de TEV. PROTOS[®] deve ser interrompido o mais cedo possível no caso de uma doença ou uma situação que leve à imobilização e tomadas as medidas preventivas adequadas. A terapêutica não deve ser retomada até que a situação inicial esteja resolvida e o paciente tenha recuperado a mobilidade. Quando um TEV ocorre, PROTOS[®] deve ser descontinuado.

Pacientes com disfunção renal:

Na ausência de dados de segurança em pacientes com disfunção renal grave tratados com ranelato de estrôncio, PROTOS[®] não é recomendado em pacientes com um clearance de creatinina inferior a 30 mL/min (ver seção 3). De acordo com a boa prática clínica, recomenda-se uma avaliação periódica da função renal em pacientes com disfunção renal crônica. A continuação do tratamento com PROTOS[®] em pacientes que desenvolvam disfunção renal grave deve ser considerada numa base individual.

Reações na pele:

Têm sido relatadas com o uso de PROTOS[®] 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 sistêmicos (DRESS)).

Os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e monitorados 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 (erupção cutânea progressiva, geralmente com bolhas ou lesões das mucosas) ou DRESS (erupção cutânea, febre, eosinofilia e envolvimento sistêmico (por exemplo: adenopatia, hepatite, nefropatia intersticial, doença pulmonar intersticial)) o tratamento com PROTOS[®] deve ser interrompido imediatamente.

Os melhores resultados no controle de SJS, TEN e DRESS provém de um 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 PROTOS[®] 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 descontinuação da terapêutica com corticosteroides.

Se os pacientes desenvolveram SJS, TEN ou DRESS o tratamento com PROTOS[®] não deve mais ser retomado nestes pacientes.

Uma maior incidência de notificações, ainda que raras, de reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, SJS ou TEN em pacientes de origem asiática têm sido relatadas.

Interações com testes 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 atômica deverão ser os métodos usados para garantir uma determinação exata das concentrações sanguíneas e urinárias de cálcio.

Excipientes:

PROTOS[®] contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina, que pode ser prejudicial às pessoas com fenilcetonúria.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (maltodextrina), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Gravidez:

Não existem dados sobre a utilização de ranelato de estrôncio em mulheres grávidas. Em altas doses, os estudos em animais revelaram efeitos reversíveis nos ossos dos descendentes de ratos e coelhos tratados durante a gestação. Se PROTOS[®] for utilizado inadvertidamente durante a gravidez, o tratamento deverá ser interrompido.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:

Os dados físico-químicos sugerem excreção do ranelato de estrôncio no leite humano. PROTOS[®] não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

Os efeitos do PROTOS[®] sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 PROTOS[®] e desses produtos devem ser separadas por um intervalo de pelo menos duas horas.

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

Um estudo de interação clínica *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 ASC), enquanto que a absorção não foi praticamente afetada quando se administrou o antiácido duas horas após o ranelato de estrôncio. Por isso, é preferível tomar os antiácidos pelo menos duas horas após a administração de PROTOS[®]. No entanto, quando este regime posológico não for possível devido à administração de PROTOS[®] ser recomendada ao deitar, é aceitável a tomada 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 PROTOS[®] na população alvo, durante os ensaios clínicos. Estes incluíram: anti-inflamatórios não-esteroidais (incluindo ácido acetilsalicílico), anilidas (como o paracetamol), bloqueadores H₂ e inibidores da bomba de prótons, diuréticos, digoxina e glicosídeos cardíacos, nitratos orgânicos e outros vasodilatadores para doenças cardíacas, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, agonistas seletivos dos adrenoreceptores beta-2, anticoagulantes orais, inibidores da agregação plaquetária, estatinas, fibratos e derivados benzodiazepínicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROTOS[®] deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, consumir imediatamente.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

PROTOS[®] é apresentado sob a forma de um pó granulado de coloração amarela para suspensão oral.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia:

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

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

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

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

Modo de usar:

Uso Oral

O granulado dos sachês deve ser tomado como uma suspensão num copo contendo no mínimo 30ml (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 24h após preparação, a suspensão deve ser tomada imediatamente após ser preparada.

Pacientes idosos:

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

Pacientes com disfunção renal:

O ranelato de estrôncio não é recomendado para pacientes com disfunção renal grave (clearance da creatinina inferior a 30mL/min). Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve a moderada (clearance da creatinina de 30-70mL/min).

Pacientes com disfunção hepática:

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção hepática.

População pediátrica:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

PROTOS® 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 2g/dia (n=3.352) ou com placebo (n=3.317) em estudos de fase III. A idade média foi de 75 anos no início do estudo e 23% das pacientes tinham entre 80 e 100 anos de idade.

Em uma análise conjunta de estudos randomizados controlados com placebo em pacientes com osteoporose pós-menopausa, as reações adversas mais comuns foram 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 à ocorrência de náuseas.

Não existiram diferenças na natureza das reações adversas entre os grupos de tratamento, independentemente da idade 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 do ranelato de estrôncio.

As reações adversas estão listadas usando a seguinte convenção (frequência versus placebo): muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e <1/10); incomum (>1/1.000 e < 1/100); rara (>1/10.000 e <1/1.000); muito rara (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações Adversas
	Incomum	Linfadenopatia (em associação com reações de

Doenças do sangue e do sistema linfático		hipersensibilidade cutânea)
	Raro	Insuficiência da medula óssea# Eosinofilia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Comum	Hipercolesterolemia
Perturbações de ordem psiquiátrica	Comum	Insônia
	Incomum	Estado confusional
Doenças do Sistema nervoso	Comum	Cefaléia
		Alterações na consciência
		Perda de memória
		Tonturas
		Parestesia
	Incomum	Convulsões
Doenças do ouvido e do labirinto	Comum	Vertigens
Desordens Cardíacas	Comum	Infarto do Miocárdio
Vasculopatias	Comum	Tromboembolismo Venoso (TEV)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Comum	Hiper-reatividade brônquica
Doenças gastrointestinais	Comum	Náusea
		Diarreias e fezes pastosas
		Vômitos
		Dores abdominais
		Dores gastrointestinais
		Refluxo Gastroesofágico
		Dispepsia
		Constipação
	Incomum	Irritação da mucosa oral (Estomatites e/ou ulceração da boca)
		Boca Seca
Desordens hepatobiliares	Comum	hepatite
	Incomum	Aumento das transaminases séricas (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	Reações de hipersensibilidade cutânea (eritema, prurido, urticária, angioedema) [§]
	Comum	Eczema
	Incomum	Dermatite
		Alopecia
	Raro	Erupção Cutânea com Eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (ver item 5)#
Muito raro	Reações adversas graves	

		cutâneas (SCARs): Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica* (ver item 5)#
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor musculoesquelética (espasmo muscular, mialgia, dor óssea, artralgia e dor nas extremidades) [§]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Comum	Edema periférico
	Incomum	Pirexia (em associação com reações de hipersensibilidade cutânea)
		Mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Comum	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 com X representando o tamanho total da amostra resumido em todos os estudos ensaios clínicos relevantes.

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Tromboembolismo venoso

Nos estudos de fase III, a incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV) observada ao longo de 5 anos, foi aproximadamente de 0,7%, com um risco relativo de 1,4 (IC 95% = [1,0 ; 2,0]) nos pacientes tratados com ranelato de estrôncio em comparação com o placebo.

Infarto do miocárdio

Em uma análise conjunta de estudos randomizados controlados com placebo em pacientes com osteoporose pós-menopausa, tem sido observado um aumento significativo de infarto do miocárdio em pacientes tratados ranelato de estrôncio em comparação com placebo (1,7% versus 1,1%), com um risco relativo de 1,6 (IC 95% = [1,07; 2,38]).

Reporte de suspeita de reações adversas:

O reporte de suspeita de reações adversas após autorização do medicamento é importante. Esta ação permite o monitoramento contínuo do balanço risco/benefício do medicamento. Profissionais de saúde são solicitados a reportar qualquer suspeita de reações adversas via sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Foi demonstrada uma boa tolerância num estudo clínico que investigou a administração repetida de 4g de ranelato de estrôncio por dia, durante 25 dias, em mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Administrações únicas de doses de até 11g, em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, não causaram sintomas particulares.

Tratamento

Na sequência de episódios de superdosagem durante ensaios clínicos (até 4g/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 eventos de superdosagens substanciais, o vômito pode ser considerado para remover a substância ativa ainda não absorvida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS Nº 1.1278.0070

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar – CRF-RJ nº 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Fabricado por : Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy - França.

Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá – CEP: 22.775-113

Rio de Janeiro – RJ – Indústria Brasileira

CNPJ: 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7033431

Esta bula foi aprovada em 18/03/2015.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/03/2013	0233194/13 -2	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12						VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/05/2013	0347332/13-5	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicações (item 4); • Advertências e Precauções (item 5); • Modo de usar (item 8); • Reações adversas (item 9). 	VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/03/2014	0208565/14-8	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Características Farmacológica (item 3); • Advertências e Precauções (item 5); • Modo de usar (item 8). 	VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/05/2014	0347906/14-4	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Características Farmacológica (item 3); • Advertências e Precauções (item 5); • Interações Medicamentosas (item 6); • Modo de usar (item 8); • Reações Adversas (item 9). 	VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0477450/14-7	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60					<ul style="list-style-type: none"> Reações Adversas (item 9). 	VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2015		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/03/2014	0223586/14-2	10278 – MEDICAMENTO NOVO - Alteração de texto de bula	18/03/2015 Ofício nº 022217415/8/2015	<ul style="list-style-type: none"> Indicações (item 1). 	VP e VPS	2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 7 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 14 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 28 2G GRAN SUS OR CT ENV AL PLAS X 56