

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROTELOS 2 g granulado para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio.

Excipiente con efecto conocido:

Cada sobre también contiene 20 mg de aspartamo (E951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Gránulos de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- en mujeres posmenopáusicas,
- en hombres adultos,

con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (ver sección 5.1).

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver sección 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Para uso oral.

Los gránulos contenidos en los sobres deben tomarse en forma de suspensión en un vaso conteniendo un mínimo de 30 ml de agua (aproximadamente un tercio de un vaso estándar).

Aunque los estudios sobre su uso han demostrado la estabilidad del ranelato de estroncio en suspensión durante las 24 horas siguientes a su preparación, la suspensión debe beberse de inmediato una vez preparada.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiopatía isquémica

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con PROTELOS en comparación con placebo (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración (ver sección 4.3 y 4.8).

Durante el tratamiento con PROTELOS, se deben evaluar estos riesgos cardiovasculares periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.

El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada (ver sección 4.3).

Tromboembolia venosa

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar (ver sección 4.8). Se ignora la causa de este hallazgo. PROTELOS está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso (ver sección 4.3) y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con PROTELOS.

Se debe interrumpir el tratamiento con PROTELOS tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización (ver sección 4.3) y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con PROTELOS debe interrumpirse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

Reacciones cutáneas

Con el uso de PROTELOS se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con PROTELOS.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con PROTELOS y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de PROTELOS, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con PROTELOS en este paciente.

Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o NET en pacientes de origen asiático (ver sección 4.8).

En un estudio farmacogenético, retrospectivo, caso-control se han identificado los alelos HLA-A*33:03 y HLA-B*58:01 como potenciales factores de riesgo genéticos para el SSJ/NET asociado al ranelato de estroncio en pacientes chinos Han. En los casos en los que sea posible, se puede considerar realizar un estudio de los alelos HLA-A*33:03 y HLA-B*58:01 antes de empezar el tratamiento con PROTELOS en pacientes de origen chino Han. Si los controles son positivos para uno o ambos alelos, no se debe iniciar el tratamiento con PROTELOS. Sin embargo, la ausencia de estos alelos, tras el análisis del genotipo, no excluye que pueda aparecer SSJ/NET.

Interacción con pruebas analíticas

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

En los ensayos clínicos no se apreció ningún indicio de interacción clínica o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio con los fármacos que es de esperar que se prescriban habitualmente junto con PROTELOS a la población destinataria. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H₂ inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta-2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de ranelato de estroncio en mujeres embarazadas.

En los estudios con animales, las dosis altas mostraron efectos óseos reversibles en la descendencia de las ratas y conejas tratadas durante la gestación (ver sección 5.3). Si se administrara PROTELOS involuntariamente durante el embarazo, se suspenderá el tratamiento.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, se enumeran a continuación empleando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

§ La frecuencia en los Ensayos Clínicos fue similar en el grupo tratado con ranelato de estroncio y en grupo placebo.

* Notificadas como raras en los países asiáticos

Para reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que el 3/X con X representando el tamaño de la muestra total obtenida de la suma de todos los ensayos clínicos y estudios.

^a Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolia venosa

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

Infarto de miocardio

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

Tras los episodios de sobredosificación durante los ensayos clínicos (hasta 4 g/día durante un máximo de 147 días) no se observó ninguna complicación clínica.

La administración de leche o antiácidos podría reducir la absorción del principio activo. En el caso de una sobredosificación considerable, cabe plantear la inducción del vómito para eliminar el principio activo no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

En condiciones *in vitro*, el ranelato de estroncio:

- aumenta la formación de hueso en los cultivos de tejido óseo así como la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno en los cultivos de células óseas.
- reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción.

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

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

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

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

En los estudios de fase III, los marcadores bioquímicos de la formación de hueso (fosfatasa alcalina específica del hueso y propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I) aumentaron en

comparación con el placebo y los de la resorción (C–telopéptido sérico y entrecruzamientos del N-telopéptido urinario) disminuyeron a partir del tercer mes de tratamiento hasta los tres años.

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

Eficacia clínica

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

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas:

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

PROTELOS redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% a lo largo de 3 años en el estudio SOTI (tabla 1). El efecto alcanzó significación a partir del primer año. Se observaron efectos beneficiosos parecidos entre las mujeres con varias fracturas iniciales. En cuanto a las fracturas vertebrales clínicas (definidas como las fracturas asociadas con dolor de espalda y/o una pérdida de talla de, al menos, 1 cm), el riesgo relativo disminuyó en un 38%. PROTELOS también redujo el número de pacientes con una pérdida de altura de 1 cm, como mínimo, en comparación con el placebo. La evaluación de la calidad de vida con la escala específica QUALIOST y con el índice de percepción de salud general de la escala general SF-36 reveló el beneficio de PROTELOS en comparación con placebo.

La eficacia de PROTELOS a la hora de reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se confirmó en el estudio TROPOS, incluso para las pacientes con osteoporosis que no presentaban ninguna fractura por fragilidad ósea en condiciones basales.

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

Estudio	Placebo	PROTELOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
SOTI	N=723	N=719	
Nueva fractura vertebral durante los 3 años	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Nueva fractura vertebral durante el 1 ^{er} año	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Nueva fractura vertebral clínica durante los 3 años	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Nueva fractura vertebral durante los 3 años	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

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

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

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

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

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

Tratamiento de la osteoporosis en hombres:

La eficacia de PROTELOS se demostró en hombres con osteoporosis con un riesgo elevado de fractura (edad media 72,7 años; un índice T medio de la DMO lumbar de $-2,6$; 28% de fracturas vertebrales prevalentes), en un estudio controlado con placebo, doble ciego, de 2 años de duración, con un análisis principal después de un año en 243 pacientes (población con intención de tratar, 161 pacientes recibieron ranelato de estroncio).

Todos los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (1000 mg) y vitamina D (800 UI). Tan solo a los 6 meses del inicio del tratamiento con PROTELOS ya se observaron aumentos estadísticamente significativos en la DMO en comparación con placebo.

A lo largo de 12 meses, se observó un aumento estadísticamente significativo en la DMO media de la columna lumbar, criterio principal de eficacia (E (SE) = 5,32% (0,75); IC 95% = [3,86; 6,79]; p <0,001), similar al observado en los estudios pivotaes anti-fractura de fase III llevados a cabo en mujeres posmenopáusicas.

Tras 12 meses se observaron aumentos estadísticamente significativos en la DMO del cuello del fémur y en la DMO total de la cadera (p <0,001).

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

la exposición prolongada en hombres con osteoporosis y mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, incluidas mujeres de edad avanzada.

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

No hay datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La evaluación del riesgo medioambiental del ranelato de estroncio se ha realizado de acuerdo con las guías europeas sobre ERA.

El ranelato de estroncio no presenta un riesgo para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aspartamo (E951)

Maltodextrina

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres de papel/polietileno/aluminio/polietileno.

Presentación

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/09/2004
Fecha de la última renovación: 22/05/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2016

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