



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **1 8 0 1**

BUENOS AIRES, 18 MAR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023825-12-1 y agregado N° 1-0047-0000-006225-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representado por SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROTOS / RANELATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, , RANELATO DE ESTRONCIO 2 g; aprobada por Certificado N° 53.088.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **1801**

Que a fojas 357 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROTOS / RANÉLATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL, , RANELATO DE ESTRONCIO 2 g; aprobada por Certificado Nº 53.088 y Disposición Nº 3745/06, propiedad de la firma LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representado por SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 318 a 356.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3745/06 los prospectos autorizados por las fojas 318 a 330, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **1801**

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.088 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023825-12-1 y agregado N° 1-0047-0000-006225-13-4

DISPOSICIÓN N° **1801**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...1.801... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.088 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representado por SERVIER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROTOS / RANELATO DE ESTRONCIO,
 Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL, , RANELATO DE ESTRONCIO 2 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3745/06.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-003665-06-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6153/12.-	Prospectos de fs. 318 a 356, corresponde desglosar de fs. 318 a 330.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATOIRES SERVIER FRANCIA, representado por SERVIER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.088 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 18 MAR 2014....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023825-12-1 y agregado N° 1-0047-0000-006225-13-4

DISPOSICIÓN N° 1801

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1801



PROTOS®
RANELATO DE ESTRONCIO

Granulado para Suspensión Oral
Venta bajo receta
Industria Francesa

Composición

Cada sobre contiene:

Ranelato de estroncio 2 g. Excipientes: Aspartamo (E951), maltodextrina, manitol (E421).

Acción terapéutica

Antiosteoporótico

Código ATC: M05BX03.

Indicaciones

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica severa a fin de reducir el alto riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis severa en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Acción Farmacológica

Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas – otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.

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, inclinando el balance de recambio óseo 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 y la mayor absorción de los rayos X por el estroncio, en comparación con el calcio, explican el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) medida por densitometría (DXA). Los datos disponibles señalan que estos factores explican casi la mitad del cambio de la DMO durante los tres

9,

Farm. NATALIA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



años de tratamiento con 2 g / día de Protos. Este dato debe considerarse al interpretar las variaciones de la DMO durante el tratamiento.

En los estudios de fase III, que pusieron de relieve la eficacia del tratamiento de ranelato de estroncio frente a las fracturas, la DMO media hallada aumentó (con respecto a la basal) casi en un 4% cada año en la columna lumbar y un 2% cada año en el cuello femoral, alcanzando entre el 13% y el 15% y entre el 5% y el 6%, respectivamente, a los tres 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.

Clínicamente

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

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

El programa de estudios de prevención de fracturas con Protos se realizó con dos ensayos de fase III controlados con placebo: los ensayos SOTI y TROPOS. En SOTI participaron 1.649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis consolidada (DMO lumbar baja y fracturas vertebrales prevalentes) y una media de edad de 70 años. En TROPOS intervinieron 5.091 mujeres 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 1.556 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 de placebo), las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D en ambos estudios.

Protos redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% a lo largo de tres años en el estudio SOTI (tabla I). 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%. También se 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 del ranelato de estroncio en comparación con placebo. La eficacia del Protos a la hora de reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se confirmó en el estudio TROPOS, incluso para las pacientes con

DB

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERMIPAR ARGENTINA S.A.



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.

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

	Placebo	PROTOS	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 de más de 80 años en el momento de la inclusión se efectuó un análisis global de los estudios SOTI y TROPOS; se comprobó que Protos reducía el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 32% a lo largo de tres 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), Protos redujo el riesgo de la primera fractura vertebral en un 72% a lo largo de tres 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 \leq a -3 DE (el intervalo del fabricante correspondía a -2,4 DE basado en NHANES III) y una edad \geq a 74 años (n=1977, es decir, 40 % de la población del estudio TROPOS)]. En este grupo, Protos redujo el riesgo de fractura de caderas 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 a -2,4 DE (NHANES III) y una edad \geq a 74 años.

	Placebo	PROTOS	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

8/

Farm. NAYLA SARBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINA S.A.

1801



Tratamiento de la osteoporosis en hombres:

La eficacia de PROTOS 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).

A los 6 meses del inicio del tratamiento con PROTOS 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 ($p < 0,001$).

Propiedades farmacocinéticas

El ranelato de estroncio se compone de 2 átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico; el componente orgánico facilita un compromiso óptimo entre el peso molecular, la farmacocinética y la aceptabilidad del fármaco. Las farmacocinéticas del estroncio y del ácido ranélico se han comprobado entre varones jóvenes sanos y mujeres posmenopáusicas sanas y también durante la exposición prolongada en hombres con osteoporosis y mujeres con osteoporosis posmenopáusica, incluidas mujeres de edad avanzada.

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del estroncio se aproxima al 25 % (intervalo: 19 - 27%) después de administrar una dosis oral de ranelato de estroncio de 2g. 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 2 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 su administración. 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

27

Farm. NAYLA SABBATELLA
V.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

1801



una meseta al cabo de unos 3 años de tratamiento. No hay datos que revelen 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 situaciones clínicas especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos no revelaron ninguna relación entre la edad y la depuración aparente del estroncio en este grupo etario.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina de 30-70 ml/min), la depuración del estroncio disminuye según lo hace el clearance de creatinina (un descenso aproximado del 30 % en un intervalo de clearance de creatinina de 30 a 70 ml/min) e induce un aumento de los valores plasmáticos del estroncio. En los estudios de fase III, el 85 % de las pacientes presentaba un clearance 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 clearance de creatinina se aproximó a 50 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la posología.

En pacientes con insuficiencia renal grave no hay datos farmacocinéticos (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay ningún dato farmacocinético. En virtud de las propiedades farmacocinéticas del estroncio, no cabe esperar ningún efecto.

Administración y Posología

Según criterio médico.

Dosis orientativa:

La dosis diaria recomendada es de 2 g diarios por vía oral, dos horas después de la cena, preferiblemente al acostarse.

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 debe administrarse entre las comidas. Como se absorbe lentamente, debe tomarse preferentemente al acostarse, como mínimo dos horas después de la cena.

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

Pacientes de edad avanzada

En función de la edad no es necesario ajustar la posología (se ha constatado la eficacia y la seguridad del ranelato de estroncio en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad; en los estudios se han incluido mujeres de 100 años).

FR


Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Pacientes con insuficiencia renal

- leve o moderada: no es necesario ajustar la posología (clearance de creatinina de 30-70 ml/min).

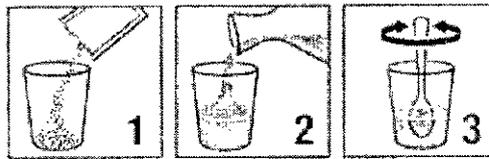
- grave: no se recomienda su uso (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

Como el ranelato de estroncio no se metaboliza, no es necesario ajustar la posología.

Las pacientes tratadas con ranelato de estroncio deben recibir suplementos de vitamina D y calcio, en caso de una ingesta alimentaria insuficiente.

Preparación: Los gránulos se toman en forma de suspensión en un vaso de agua. Aunque los estudios sobre su uso han demostrado la estabilidad del ranelato de estroncio en suspensión durante las 24 horas siguientes a su preparación, en principio, la suspensión debe beberse de inmediato después de preparada.



Uso en niños y adolescentes

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Contraindicado en pacientes con tromboembolismo actual o antecedentes del mismo y en pacientes que están temporal o permanentemente inmovilizados. En pacientes mayores de 80 años de edad con factores de riesgo para tromboembolismo venoso, debe evaluarse el balance riesgo beneficio de indicar Ranelato de Estroncio.

Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Hipertensión arterial no controlada.

Advertencias y precauciones de empleo

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 su uso si el clearance de creatinina es inferior a 30 ml/min. De conformidad 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 en pacientes con insuficiencia renal grave se evaluará individualmente.

Tromboembolia venosa

En 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. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos está

28

Farm. NAYLA SABBATELLA
 M.N. 14763
 DIRECTORA TÉCNICA
 SERVIER ARGENTINA S.A.

1801



contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso (ver contraindicaciones) 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.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización (ver contraindicaciones) 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 Ranelato de estroncio debe interrumpirse.

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 PROTOS en comparación con placebo.

Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular, antes de comenzar el tratamiento y después a intervalos regulares.

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.

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

Reacciones cutáneas

Se han descrito casos de síndromes de hipersensibilidad graves, algunas veces mortales incluyendo, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos conocido como DRESS (del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). El síndrome DRESS se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y compromiso orgánico (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial). El tiempo de aparición fue normalmente alrededor de 3-6 semanas. La recuperación podría ser lenta y se han descrito recurrencias del síndrome en algunos casos tras suspender el tratamiento con corticosteroides.

Se debe informar a los pacientes que, en caso de aparición de erupción cutánea, interrumpan inmediatamente y de forma permanente el tratamiento y acudan al médico.

Los pacientes que han interrumpido su tratamiento de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento.

Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) que se caracteriza por erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa.

Se debe advertir a las 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.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET o DRESS, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Protos.

81

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 1763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

1801



En el control del SSJ, NET o DRESS, los mejores resultados provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de Protos, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento en este paciente.

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

Interacción con pruebas analíticas

El estroncio interfiere en 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

Protos contiene una fuente de fenilalanina que puede resultar nociva para las personas con fenilcetonuria.

Interacciones medicamentosas y otras

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 tal motivo hay que separar la administración de Protos de dichos productos por un lapso mínimo de 2 hs.

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina y las quinolonas administradas por vía oral, podrían reducir su absorción; se desaconseja la administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución debería suspenderse el tratamiento 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, 2 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 2 horas después del ranelato de estroncio. Por consiguiente, es preferible tomar los antiácidos, como mínimo, 2 horas después de Protos. No obstante, si esta pauta posológica no es factible, dada la recomendación de administrar Protos al acostarse, se puede aceptar la ingestión concomitante.

No se han encontrado interacciones con los suplementos de vitamina D por vía oral.

En los ensayos clínicos no se evidenciaron indicios de interacción química o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio cuando se administraron simultáneamente con los fármacos que se prescriben habitualmente a esta población. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H_2 inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los

Dr

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



receptores adrenérgicos beta-2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

Embarazo

Sólo debe administrarse a mujeres posmenopáusicas.

No debe administrarse en mujeres embarazadas, ya que no existen datos clínicos sobre el uso de ranelato de estroncio en esta población.

En los estudios con animales, las dosis altas mostraron efectos óseos reversibles en la descendencia de las ratas y conejas tratadas durante la gestación.

En caso de administración involuntaria durante la gravidez debe suspenderse el tratamiento.

Lactancia

El estroncio se excreta con la leche por lo que el ranelato de estroncio no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos donde intervinieron casi 8000 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=3352) o placebo (n=3317) 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.

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, independientemente de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Las tasas de incidencia generales de las reacciones adversas causadas por el ranelato de estroncio no difirieron de las del placebo y las reacciones adversas tuvieron, por lo común, un carácter leve y pasajero. 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 suspensión del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas (1,3 % en el grupo del placebo y 2,2 % en el del ranelato de estroncio).

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 las pacientes tratadas con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de

21

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



infarto de miocardio en las pacientes tratadas con PROTOS en comparación con placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización del ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, definidas como los acontecimientos adversos, por lo menos posiblemente atribuibles al ranelato de estroncio que sucedieron en los estudios de fase III, se enumeran a continuación empleando la siguiente convención (frecuencia vs placebo): muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100, < 1/10); poco frecuentes (>1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Porcentaje de Pacientes que experimentan la reacción adversa	
	Tratamiento	
	Ranelato de estroncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
<i>Categoría de frecuencias</i>		
Reacciones adversas		
Trastornos psiquiátricos		
<i>Frecuencia no conocida: ^a</i>		
Estado de confusión	-	-
Insomnio	-	-
Trastornos del sistema nervioso		
<i>Frecuentes:</i>		
Cefalea	3,3%	2,7%
Trastornos de la consciencia	2,6%	2,1%
Pérdida de memoria	2,5%	2,0%
<i>Poco frecuentes:</i>		
Crisis convulsivas	0,4%	0,1%
<i>Frecuencia no conocida: ^a</i>		
Parestesia	-	-
Mareo	-	-
Vértigo	-	-
Trastornos cardíacos		
<i>Frecuentes^d:</i>		
Infarto de miocardio	1,7%	1,1%
Trastornos vasculares		
<i>Frecuentes:</i>		
Tromboembolia venosa (TEV)	2,7%	1,9%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Frecuencia no conocida: ^a</i>		
Hiperreactividad bronquial	-	-

27

Farm. MAYLA SAEGATELLA
M.N. 14.23
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Trastornos gastrointestinales		
<i>Frecuentes:</i>		
Náuseas	7,1%	4,6%
Diarrea	7,0%	5,0%
Heces blandas	1,0%	0,2%
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Vómitos	-	-
Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Reflujo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Estreñimiento	-	-
Flatulencia	-	-
Xerostomía	-	-
Trastornos hepatobiliares		
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Hepatitis	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
<i>Frecuentes:</i>		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%
<i>Raras:</i>		
DRESS	-	-
<i>Muy raras:</i>		
Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ^{c*}	-	-
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Edema periférico	-	-
Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Malestar general	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

<i>Frecuencia no conocida:</i> ^a		
Insuficiencia de la médula ósea	-	-
Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Exploraciones complementarias		
<i>Frecuentes:</i>		
Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) ^b	1,4%	0,6%

- a. *Experiencia post-comercialización*
- b. *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.*
- c. **Notificadas como raras en los países asiáticos*
- d. *En estudios agrupados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, pacientes tratadas con ranelato de estroncio (N=3803, 11270 paciente-años de tratamiento) comparado con placebo (N=3769, 11250 paciente-años de tratamiento).*

Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas para poder evaluar continuamente la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

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.

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 sobredosificación considerable, cabe plantear la inducción del vómito para eliminar el principio activo no absorbido.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre 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 retrasos de la mineralización. Estos efectos aparecieron con valores óseos de estroncio 2 a 3 veces mayores que los descritos durante el tratamiento clínico prolongado y revirtieron al suspender el tratamiento.

Los estudios sobre la toxicidad durante el desarrollo de ratas y conejos dieron como resultado anomalías óseas y dentales (por 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.

Farm. NAYLA SABATELLA
M.N. 14703
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINA S.A.

1801



Conservación y estabilidad

Conservar a temperatura no mayor de 30°C en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación

Cajas 14 y 28 sobres.

Mantener este y otros medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Este medicamento le ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 53.088

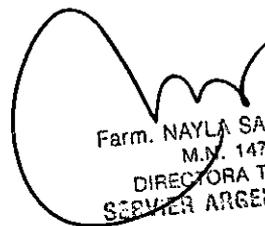
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie Gidy Francia

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. del Libertador 5926 8° piso (C1428ARP) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

DS


Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.