



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 3542

BUENOS AIRES, 18 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023181-10-0 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 SUSPENSION ORAL 2g, 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.



DISPOSICIÓN N° 3542

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR 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 / RANELATO DE ESTRONCIO, aprobada por Certificado N° 53.088 y Disposición N° 3745/06, propiedad de la firma LABORATOIRES SERVIER FRANCIA representado por SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 63 a 75, 76 a 88 y 89 a 101.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3745/06 los prospectos autorizados por las fojas 63 a 75, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

DISPOSICIÓN N° 3542

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

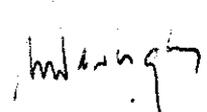
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.088 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023181-10-0

DISPOSICION N° 3542

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3542**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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
2g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3745/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003665-06-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4127/10.-	Prospectos de fs. 63 a 75, 76 a 88 y 89 a 101, corresponde desglosar de fs. 63 a 75.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

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.....,del mes de..... 18 MAY 2011de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-023181-10-0

DISPOSICIÓN N° 3542

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3542



Proyecto de prospecto

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 a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

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 tratado 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 iliaca, obtenidas hasta 60 meses después del tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio en los

Dr. Stéphane Bontolilla
Director General

ANMAT
Dirección de Evaluación de Medicamentos
Calle 14 de Julio 1000 Montevideo
Tel: 43420000 Fax: 43420001
www.anmat.gub.uy



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, 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 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 PROTOS 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 procógeno de tipo I) aumentaron en comparación con el placebo y los de la resorción (C-telopéptido sérico y entrecruzamientos del N-teiopéptido 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.

Clinicamente

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 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.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General



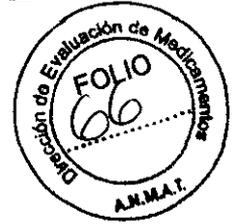
Protos redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% a lo largo de tres años en el estudio SOTI (tabla I). El efecto alcanzó significación a partir del primer año. Se observaron efectos beneficiosos parecidos entre las mujeres con varias fracturas iniciales. En cuanto a las fracturas 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 osteoporosis que no presentaban ninguna fractura por fragilidad ósea en condiciones basales.

Tabla I: 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
<u>SOTI</u>	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 primer 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
<u>TROPOS</u>	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

Dr. Stéphane Bentollia
Director General



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.

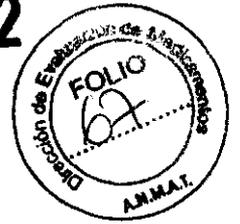
	Placebo	PROTOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
TROPOS	N=995	N=982	
fractura de cadera durante 3 años	6,4 %	4,3 %	36 % (0 - 59), p=0,046

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 de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, 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.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General



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 iliaca 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 situaciones clínicas especiales

Ancianos

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 (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) e 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.

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


Dr. Stéphane Bentolila
Director General

En pacientes con insuficiencia renal grave no hay datos farmacocinéticos (aclaramiento 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.

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).

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

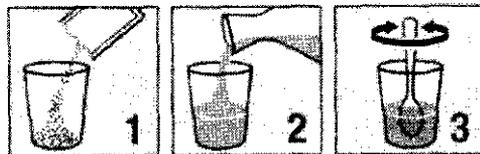
Pacientes con insuficiencia hepática

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.



Dr. ~~Stéphane Bentolila~~
Director General



Uso en niños y adolescentes

No se recomienda su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 tratadas con ranelato de estroncio, se desaconseja su uso si el aclaramiento 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 las 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. Debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo elevado de TEV, incluyendo las pacientes con antecedentes de TEV. Cuando se trate a pacientes de riesgo de TEV o en las que esté apareciendo ese riesgo, se prestará atención a los posibles signos y síntomas de la tromboembolia venosa y se adoptarán las medidas preventivas pertinentes.

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 química, 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.

Reacciones cutáneas

Se han descrito casos de síndromes de hipersensibilidad graves algunas veces mortales, incluyendo erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos conocidos como DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). El síndrome DRESS se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y compromiso orgánico (ej.: adenopatía, hepatitis, neuropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial). El tiempo de aparición fue normalmente alrededor de 3 - 6 semanas tras el inicio del tratamiento y el desenlace, en la mayoría de los casos, fue favorable tras la interrupción del tratamiento con PROTOS y tras el inicio del tratamiento con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han descrito


Dr. Stéphane Benfolia
Director General


ANMAT
Dirección de Evaluación de Medicamentos
Calle 15 de Septiembre 1000
Montevideo, Uruguay
Tel: (514) 4100000
Fax: (514) 4100001
www.anmat.gub.uy



recurrencias del síndrome en algunos casos tras suspender el tratamiento con corticosteroides.

Se debe informar a las pacientes que, en caso de aparición de erupción cutánea, interrumpan inmediatamente y de forma permanente el tratamiento con PROTOS y acudan a' médico. Las pacientes que han interrumpido su tratamiento por reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con PROTOS.

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 apareció ningún indicio de interacción química o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio cuando se administra conjuntamente con los fármacos que se prescriben habitualmente a la población. 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.

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.

Dr. Stéphane Bentolilla
Director General

3542



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 madres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas

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

Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: reacciones graves de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema, síndrome de Stevens - Johnson. Casos de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

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, con independencia 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]).

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, 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 convención siguiente (frecuencia frente al placebo): muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100, < 1/10);

Dr. ~~Stephano Bentollia~~
Director General

3542



poco frecuentes (>1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (<1/10.000).

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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General



Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Trastornos hepatobiliares		
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
<i>Frecuentes:</i>		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y (DRESS) (ver Precauciones y advertencias)	-	-
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)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
<i>Frecuencia no conocida:^a</i>		
Insuficiencia de la médula ósea	-	-
Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-


~~Dr. Stéphane Bentollia~~
 Director General


 Director General



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

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.

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.

Dr. ~~Stéphane Benfolila~~
Director General

3542



Presentación

Cajas con 7, 14, 28, 56 y 100 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 N° 53.088

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie Gidy Francia

SERVIER ARGENTINA S.A.
Av Libertador 5926 8º piso (C1428ARP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Dra. Ana M. Barravecchia, Farmacéutica.

Última versión 18 de abril 2011

A handwritten signature or set of initials, possibly 'A.M.', written in dark ink. The signature is somewhat stylized and appears to be written over a faint vertical line.