



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

**DISPOSICIÓN N°**

**4 1 0 1**

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008021-14-3 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROTOS / RANELATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSION 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 y Circular N° 4/13.

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

Rp  
+ | D3



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**DISPOSICIÓN N°**

**4101**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 225, 226 y 227 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROTOS / RANELATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL, RANELATO DE ESTRONCIO 2 g, 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 165 a 203, para los prospectos y de fojas 205 a 219, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3745/06 los prospectos autorizados por las fojas 165 a 177 y la

Rg. | 573



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

DISPOSICIÓN N°

**4 1 0 1**

información para el paciente autorizada por las fojas 205 a 209, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008021-14-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**4 1 0 1**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

*Ro*  
*Jfs*



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4101** 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, RANELATO DE ESTRONCIO 2 g.

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 de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1801/14.	Prospectos de fs. 165 a 203, corresponde desglosar de fs. 165 a 177. Información para el paciente de fs. 205 a 219, corresponde desglosar de fs. 205 a 209.

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.

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..... 21 MAY 2015

Expediente N° 1-0047-0000-008021-14-3

DISPOSICIÓN N°

4 1 0 1

Jfs

Re  
N

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4101

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**PROTOS®  
RANELATO DE ESTRONCIO**

**Granulado para Suspensión Oral  
Venta bajo receta  
Industria Francesa**

21 MAY 2015



**Composición de PROTOS:** Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio. Excipientes: Aspartamo (E951), maltodextrina, manitol (E421).

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted y consérvelo.**

**Ante cualquier duda consulte a su médico.**

**Recuerde que este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted.**

**Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.**

**Contenido:**

1. Qué es PROTOS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROTOS
3. Cómo tomar PROTOS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PROTOS
6. Información adicional

**1. Qué es PROTOS y para qué se utiliza**

PROTOS es un medicamento que sirve para tratar la osteoporosis severa:

- en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera,
- en hombres adultos,

con alto riesgo de fracturas, para los que otros tratamientos alternativos no son posibles.

**Acerca de la osteoporosis**

El organismo está constantemente descomponiendo el hueso antiguo y fabricando hueso nuevo. Si usted sufre osteoporosis, su organismo descompone el hueso con más velocidad de la que lo forma y, por eso, va perdiendo hueso gradualmente. El hueso se vuelve más fino y frágil, sobre todo después de la menopausia. Muchas personas con osteoporosis no sufren síntomas e incluso ignoran su enfermedad. Sin embargo, la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas (rotura del hueso), sobre todo en la columna vertebral, las caderas y las muñecas.

**Cómo actúa PROTOS**

PROTOS, el cual contiene ranelato de estroncio como sustancia activa, pertenece a un grupo de medicamentos que sirve para tratar las enfermedades óseas.

PROTOS reduce la descomposición ósea y estimula la nueva formación de hueso, y por tanto, disminuye el riesgo de fracturas. El hueso recién formado tiene una calidad normal.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROTOS**

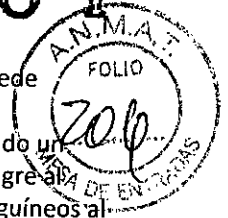
**No tome PROTOS:**

- si es alérgico al ranelato de estroncio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo (por ejemplo, en los vasos sanguíneos de sus piernas o pulmones).
- si está inmovilizado de forma permanente o durante algún tiempo, como por ejemplo si está en silla de ruedas, o tiene que permanecer en cama o si va a ser operado o se está recuperando de una

**Dr. Emmanuel Pradere**  
Director General

1

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



operación. El riesgo de trombosis venosa (coágulos de sangre en las piernas o pulmones) puede aumentar en el caso de inmovilización prolongada.

- si padece una cardiopatía isquémica, o enfermedad cerebrovascular, ej. si le han diagnosticado un ataque al corazón, ictus, o ataque isquémico transitorio (reducción temporal del flujo de sangre al cerebro; también conocido como "mini-ictus"), angina de pecho, o bloqueo de los vasos sanguíneos al corazón o al cerebro.
- si tiene o ha tenido problemas de circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica) o si ha sido operado de las arterias de sus piernas.
- si tiene hipertensión arterial no controlada por el tratamiento.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar PROTOS:

- si tiene riesgo de enfermedad cardíaca, esto incluye hipertensión arterial, colesterol alto, diabetes, ser fumador.
- si tiene riesgo de desarrollar coágulos de sangre.
- si sufre una enfermedad renal grave.

**Su médico evaluará periódicamente el estado de su corazón y sus vasos sanguíneos, generalmente cada 6-12 meses durante el tiempo que tome PROTOS.**

Durante el tratamiento, si sufre una reacción alérgica (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar, erupción cutánea), debe interrumpir inmediatamente su tratamiento con PROTOS y acudir al médico.

Con el uso de PROTOS se han observado erupciones cutáneas con potencial amenaza para la vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS)).

El mayor riesgo para la aparición de reacciones cutáneas graves está dentro de las primeras semanas de tratamiento para el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y por lo general alrededor de 3-6 semanas para el DRESS.

Si desarrolla una erupción o síntomas cutáneos graves, interrumpa el tratamiento con PROTOS, consulte urgentemente con un médico e infórmele de que está tomando este medicamento.

Si ha desarrollado síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica o DRESS con el uso de PROTOS, no debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con PROTOS.

Si usted es de origen asiático, consulte a su médico antes de empezar a tomar PROTOS, ya que puede tener un mayor riesgo de sufrir reacciones cutáneas.

### Niños y adolescentes

No está permitido el uso de PROTOS en niños y adolescentes (menores de 18 años).

### Uso de PROTOS con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Deberá interrumpir el tratamiento con PROTOS si recibe por vía oral tetraciclinas, tales como doxiciclina, o quinolonas, tales como ciprofloxacina (dos tipos de antibiótico). Podrá reanudar el tratamiento con PROTOS cuando termine de tomar estos antibióticos. Si tiene alguna duda sobre esto, consulte a su médico.

Si está tomando medicamentos que contengan calcio, deberán transcurrir, como mínimo, 2 horas antes de ingerir PROTOS.

Si toma antiácidos (medicamentos que alivian el ardor de estómago), deberá tomarlos como mínimo 2 horas después de tomar PROTOS. Si esto no es posible, puede tomar los dos medicamentos a la vez.

Si tienen que realizarle un análisis de sangre u orina para revisar sus niveles de calcio, deberá comunicar al laboratorio que está tomando PROTOS ya que puede interferir con algunos métodos analíticos.

### Toma de PROTOS con alimentos y bebidas

Los alimentos, la leche y los productos lácteos reducen la absorción del ranelato de estroncio. Se recomienda tomar PROTOS separado de las comidas, preferiblemente al acostarse y al menos 2 horas después de tomar alimentos, leche o productos lácteos o suplementos de calcio.

### Embarazo y lactancia:

No utilizar PROTOS durante el embarazo o la lactancia. Si usted lo toma, por accidente, durante el embarazo o la lactancia, déjelo de tomar de inmediato y consulte a su médico.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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



### Conducción y uso de máquinas

Es improbable que PROTOS afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### PROTOS contiene aspartamo (E951):

Si usted sufre fenilcetonuria (un trastorno metabólico hereditario raro), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

### 3. Cómo tomar PROTOS

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

PROTOS debe administrarse por vía oral.  
La dosis normal es de un sobre de 2 g al día.

Se aconseja tomar PROTOS al acostarse, preferiblemente al menos 2 horas después de la cena. Si lo desea, puede acostarse inmediatamente después de ingerir PROTOS.

Tome los gránulos contenidos en los sobres como una suspensión en un vaso de agua que contenga un mínimo de 30 ml (aproximadamente un tercio de un vaso normal). Vea las instrucciones a continuación. PROTOS puede interactuar con la leche y los productos lácteos, por lo que resulta muy importante que sólo mezcle PROTOS con agua para que actúe correctamente.



1 Vacíe los gránulos del sobre en un vaso



2 Añada agua



3 Remueva hasta que los gránulos se dispersen de forma uniforme dentro del agua.

Bébalo enseguida. No deben pasar más de 24 horas, desde que prepare la suspensión hasta que la tome. Si por alguna razón no puede tomar el medicamento de inmediato, vuelva a remover antes de tomarlo.

El médico le aconsejará si debe tomar suplementos de calcio o vitamina D, además de PROTOS. No ingiera los suplementos de calcio al acostarse, es decir, a la misma hora que PROTOS.

El médico le indicará cuánto tiempo debe tomar PROTOS. El tratamiento de la osteoporosis suele ser prolongado. Conviene que tome PROTOS durante todo el tiempo prescrito por su médico.

#### Si toma más PROTOS del que debe

Si usted ingiere más sobres de PROTOS que los recomendados, consulte a su médico. Quizá, le aconsejen que beba leche o tome antiácidos para reducir la absorción del principio activo.

#### Si olvidó tomar PROTOS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, tome la siguiente dosis a la hora prevista.

#### Si interrumpe el tratamiento con PROTOS:

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General 3

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





Es importante que siga tomando PROTOS durante el tiempo que su médico le haya prescrito el medicamento. PROTOS puede tratar su osteoporosis severa sólo si sigue su tratamiento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Si le ocurre lo siguiente, interrumpa el tratamiento con PROTOS y hable con su médico inmediatamente:**

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Ataque al corazón: dolores opresivos repentinos en el pecho que pueden alcanzar su brazo izquierdo, mandíbula, estómago, espalda y/o hombros. Otros síntomas pueden ser náuseas/vómitos, sudoración, dificultad al respirar, palpitaciones, cansancio (extremo) y/o mareo. En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardíaca puede ocurrir de forma frecuente un ataque al corazón. Su médico no le prescribirá PROTOS en caso de que usted tenga una situación particular de riesgo.
- Coágulos de sangre en las venas: dolor, enrojecimiento, hinchazón de la pierna, dolor torácico repentino o dificultad para respirar.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Signos de reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS): aparece inicialmente como síntomas de tipo gripal y una erupción cutánea en la cara, y después una erupción generalizada con temperatura elevada (poco frecuentes), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (poco frecuentes) e incremento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) (raros) y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (poco frecuentes).

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Signos de erupciones cutáneas con potencial amenaza para la vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica): aparecen inicialmente como manchas rojizas en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco. Otros signos adicionales a observar incluyen úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas con potencial amenaza para la vida van a menudo acompañadas de síntomas de tipo gripal. La erupción puede progresar a la formación de ampollas generalizadas o descamación de la piel.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Picores, urticaria, erupción cutánea, angioedema (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar), dolor en huesos, extremidades, músculos y/o articulaciones, calambres musculares.

Frecuentes:

Vómitos, dolor abdominal, reflujo, indigestión, estreñimiento, flatulencia, dificultad para dormir, inflamación del hígado (hepatitis), inflamación de las extremidades, hiperreactividad bronquial (síntomas que incluyen respiración con pitos, dificultad al respirar y tos), niveles aumentados de una enzima muscular (Creatina-fosfoquinasa), niveles aumentados de colesterol.

Náuseas, diarrea, dolor de cabeza, eczema, problemas de memoria, desvanecimientos, hormigueo, mareo, vértigo. Sin embargo, estos efectos fueron leves y pasajeros y, por regla general, no obligaron a los pacientes a suspender el tratamiento. Consulte con su médico si nota algún efecto problemático o persistente.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Convulsiones, irritación bucal (como úlceras en la boca e inflamación de las encías), pérdida de cabello, sensación de confusión, indisposición, sequedad de boca, irritación cutánea.

Raros:

Disminución en la formación de células sanguíneas en la médula ósea.

Si ha interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad, no tome PROTOS de nuevo.

Comunicación de efectos adversos

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

4101



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de PROTOS

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Condiciones de almacenamiento: inferiores a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase y en el sobre. Una vez reconstituida en agua, la suspensión es estable durante 24 horas. Sin embargo, se recomienda beber la suspensión inmediatamente después de su preparación.

#### 6. Información adicional

PROTOS se presenta en sobres que contienen gránulos de color amarillo para su suspensión y administración oral.

PROTOS se suministra en cajas de 14 y 28 sobres.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 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.

Fecha: Versión: Fecha de aprobación por la ANMAT.

us c

D. Emmanuel Pradere  
Director General

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

410

**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 severa:

- en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera,
- 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..

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente ("Ver precauciones y advertencias").

**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.

Dr.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

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 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

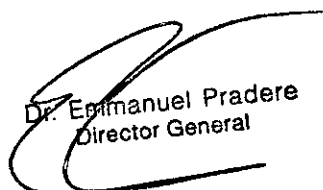
La osteoporosis se define como un valor de la DMO de la columna o de la cadera situado 2,5 DE o más por debajo del valor medio de una población joven y sana. Hay una serie de factores de riesgo asociados con la osteoporosis posmenopáusicas, como la masa ósea reducida, la densidad mineral ósea baja, la 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.

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

18



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



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



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 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

Estudio	Placebo	PROTOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
<b>SOTI</b>	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 <sup>er</sup> 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
<b>TROPOS</b>	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.

Estudio	Placebo	PROTOS	Reducción del riesgo relativo frente al placebo (IC del 95%), valor p
---------	---------	--------	-----------------------------------------------------------------------

98

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

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 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

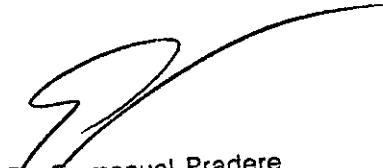
El ranelato de estroncio se compone de 2 átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico; el componente orgánico facilita un compromiso óptimo entre el peso molecular, la farmacocinética y la aceptabilidad del fármaco. Las farmacocinéticas del estroncio y del ácido ranélico se han comprobado 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.

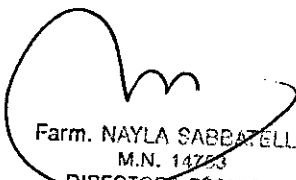
Debido a su elevada polaridad, la absorción, distribución y unión a las proteínas plasmáticas del ácido ranélico son bajas. El ácido ranélico no se acumula ni tampoco se metaboliza en los animales o en la especie humana. El ácido ranélico absorbido se elimina rápidamente e inalterado por los riñones.

#### Absorción

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

82

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
Farm. NAYLA SABBATELLA  
M.N. 14723  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

### 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 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

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

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.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

**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 hombres adultos y en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad; en los estudios se han incluido pacientes de hasta 100 años).

**Pacientes con insuficiencia renal**

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

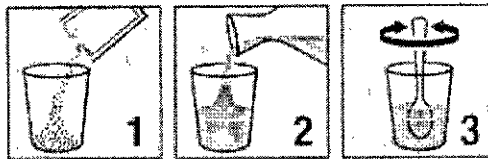
- grave: no se recomienda su uso (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

**Pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática no precisan ajuste de dosis.

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 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, 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****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.



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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



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.

Durante el tratamiento con PROTOS, 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.

#### 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 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.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

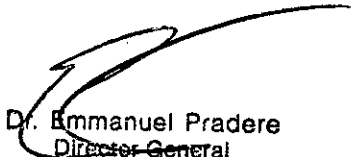
Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de PROTOS si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De acuerdo con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de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

#### 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.

81



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



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

Los pacientes que han interrumpido su tratamiento por reacciones 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.

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 aspartamo, 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 horas.

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina (ejemplo: doxiciclina) y las quinolonas (ejemplo: ciprofloxacina) 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.

91

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

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

En los ensayos clínicos no se evidenciaron indicios de interacción clínica 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 esteroides (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H<sub>2</sub> 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.

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**

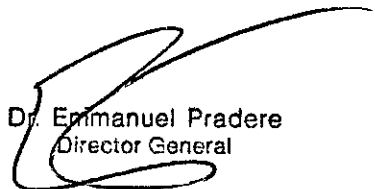
La influencia del ranelato de estroncio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **Reacciones adversas**

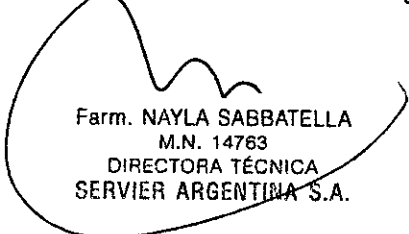
#### **Resumen del perfil de seguridad**

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.

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 suspensión del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas. No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



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



tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

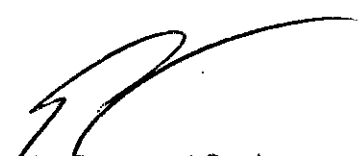
Tabla de reacciones adversas

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

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

Clasificación de órganos del sistema	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)	

88

  
 Dr. Emmanuel Pradere  
 Director General

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

		y/o úlceras bucales) Xerostomía
Trastornos hepatobiliares	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	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema) §
	Frecuentes	Eccema
	Poco frecuentes	Dermatitis Alopecia
	Raras	Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) #
	Muy raras	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxicac* #
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgiyas 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.

<sup>a</sup> 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]).

##### Infarto de miocardio

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

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

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 para poder evaluar continuamente la relación beneficio/riesgo del medicamento.**

### **Sobredosis**

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o 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 que revirtieron al suspender el tratamiento. Estos efectos aparecieron con valores óseos de estroncio 2 a 3 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 (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**

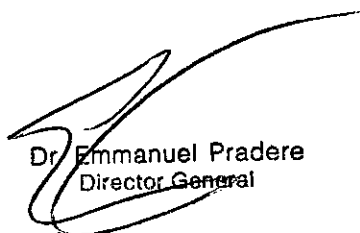
Conservar a temperatura no mayor de 30°C en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

### **Presentaciones**

Cajas conteniendo 14 y 28 sobres.

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

8/1

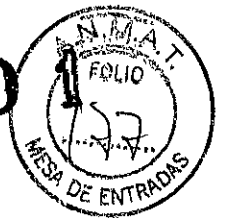


Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



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

410



Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.088

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie Gidy Francia

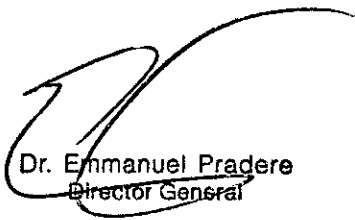
SERVIER ARGENTINA S.A.

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


Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

Última revisión: Fecha de aprobación ANMAT.

87



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



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