



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5863

BUENOS AIRES, 04 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006571-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PRODINAM / RANELATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, Ranelato de Estroncio 2,00 g - COMPRIMIDOS DISPERSABLES, Ranelato de Estroncio 2,00 g; aprobada por Certificado N° 53.938.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5 8 6 3

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 108 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 PRODINAM / RANELATO DE ESTRONCIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, Ranelato de Estroncio 2,00 g - COMPRIMIDOS DISPERSABLES, Ranelato de Estroncio 2,00 g, aprobada por Certificado Nº 53.938 y Disposición Nº 4356/07, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 56 a 85.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4356/07 los prospectos autorizados por las fojas 56 a 65, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5863**

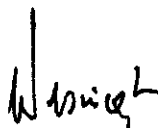
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.938 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006571-12-7

DISPOSICIÓN Nº **5863**

js


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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5863**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.938 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PRODINAM / RANELATO DE ESTRONCIO,
Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL,
Ranelato de Estroncio 2,00 g – COMPRIMIDOS DISPERSABLES, Ranelato de Estroncio 2,00 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4356/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011294-06-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8183/11.-	Prospectos de fs. 56 a 85, corresponde desglosar de fs. 56 a 65.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

04 OCT 2012

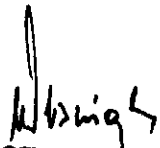
53.938 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-006571-12-7

DISPOSICIÓN N°

js

5863


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



PROYECTO DE PROSPECTO

PRODINAM®

RANELATO DE ESTRONCIO

Polvo para suspensión oral - Comprimidos dispersables

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:

Cada sobre con polvo para reconstituir contiene: Ranelato de estroncio 2,00 g.
Excipientes: celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa 300,00 mg;
Maltodextrina 300,00 mg; Goma xántica 30,00 mg; Manitol 809,00 mg.

Cada comprimido dispersable contiene: Ranelato de estroncio 2,00g. Excipientes: maltodextrina 25,00 mg; povidona 25,00 mg; croscarmelosa sódica 1,50 mg; estearato de magnesio 0,02 mg; manitol 2,80 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: M05BX03

Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas - Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.

INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

In vitro, el ranelato de estroncio:

- Aumenta la formación ósea en cultivos de tejido óseo, así como la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno en cultivos de células óseas;
- Reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción.

Esto resulta en un balance del recambio óseo a favor de la formación ósea.

La actividad del ranelato de estroncio se estudió en diversos modelos preclínicos. En particular, en ratas intactas, el ranelato de estroncio aumenta la masa ósea trabecular, el número de trabéculas y el grosor, lo que resulta en una mejora de la resistencia ósea.

En el tejido óseo de animales y seres humanos tratados, el estroncio se adsorbe principalmente sobre la superficie de los cristales y sólo reemplaza levemente al calcio en los cristales de apatita del hueso recién formado. El ranelato de estroncio no modifica las características de los cristales óseos. En las biopsias de cresta ilíaca, obtenidas después de 60 meses de tratamiento con ranelato de estroncio de 2 g/día en estudios clínicos de fase III, no se observaron efectos nocivos sobre la calidad o mineralización del hueso.

Los efectos combinados de la distribución ósea del estroncio (ver Propiedades farmacocinéticas) y el aumento de la absorción de rayos X de estroncio, en comparación con calcio, llevan a una amplificación de la densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría de rayos X de doble fotón (AXD). Los datos disponibles indican que estos factores son responsables por casi el 50% del

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



cambio de la DMO a lo largo de 3 años de tratamiento con Ranelato de Estroncio 2 g/día. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar las variaciones de la DMO durante el tratamiento con ranelato de estroncio. En los estudios de fase III, que demostraron la eficacia anti-fractura del tratamiento con ranelato de estroncio, la media de DMO medida aumentó desde el inicio con ranelato de estroncio en aproximadamente un 4% por año en la columna lumbar y un 2% por año en el cuello femoral, alcanzando entre el 13% al 15% y el 5% a 6%, respectivamente, después de 3 años, dependiendo del estudio.

En estudios de fase III, en comparación con placebo, los marcadores bioquímicos de la formación de hueso (fosfatasa alcalina óseo-específica y propéptido C-terminal del procolágeno tipo I) aumentaron, y los de la resorción ósea (telopéptido-C plasmático y telopéptido-N urinario entrecruzado) disminuyeron desde el tercer mes de tratamiento hasta los 3 años.

Secundariamente a los efectos farmacológicos del ranelato de estroncio, se observó una ligera disminución de las concentraciones séricas de calcio y de hormona paratiroidea (PTH), un aumento de las concentraciones de fósforo en sangre y de la actividad total de la fosfatasa alcalina, sin consecuencias clínicas observadas.

Eficacia clínica

La osteoporosis se define como una DMO de la columna o la cadera de 2,5 DE o más por debajo del valor medio de una población joven y sana. Un número de factores de riesgo están asociados con la osteoporosis posmenopáusicas incluyendo baja masa ósea, baja densidad mineral ósea, menopausia precoz, antecedentes de tabaquismo y antecedentes familiares de osteoporosis. La consecuencia 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 ranelato de estroncio fue hecho en base a dos estudios controlados con placebo de fase III: el estudio SOTI y el estudio TROPOS. El SOTI involucró 1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis consolidada (DMO lumbar baja y fracturas vertebrales prevalentes) y una edad media de 70 años. En el TROPOS intervinieron 5091 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (baja DMO del cuello del fémur y fracturas prevalentes en más de la mitad de ellas) y una edad media de 77 años. En conjunto, SOTI y TROPOS reclutaron a 1556 pacientes mayores de 80 años al momento de la inclusión (23,1% de la población del estudio). Además de su tratamiento (2 g/día de ranelato de estroncio o placebo), los pacientes recibieron suplementos ajustados de calcio y vitamina D en ambos estudios.

En el estudio SOTI, el ranelato de estroncio redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% a lo largo de 3 años (tabla 1). El efecto fue significativo desde el primer año. Se demostraron beneficios similares en mujeres con fracturas múltiples en condiciones iniciales. Con respecto a las fracturas vertebrales clínicas (definidas como fracturas asociadas con dolor de espalda y/o pérdida de altura de al menos 1 cm), el riesgo relativo se redujo en un 38%. El ranelato de Estroncio también redujo el número de pacientes con una pérdida de altura de al menos 1 cm, en comparación con placebo. La evaluación de la calidad de vida con la escala específica QUALIOST y con el puntaje de percepción de Salud General de la escala general SF-36 indicaron el beneficio de ranelato de estroncio, en comparación con placebo.

La eficacia de Ranelato de Estroncio para reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se confirmó en el estudio TROPOS, incluso para pacientes con osteoporosis sin fracturas por fragilidad en condiciones basales.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

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

	Placebo	Ranelato de Estroncio	Reducción del riesgo relativo vs. placebo (IC del 95%), valor p
SOTI	N=723	N=719	
Nueva fractura vertebral a lo largo de 3 años	32,8%	20,9%	41% (27-52), p <0,001
Nueva fractura vertebral a lo largo del 1er año	11,8%	6,1%	49% (26-64), p <0,001
Nueva fractura vertebral clínica a lo largo de 3 años	17,4%	11,3%	38% (17-53), p <0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Nueva fractura vertebral a lo largo de 3 años	20%	12,5%	39% (27-49), p <0,001

En pacientes mayores de 80 años de edad a la inclusión, un análisis combinado de los estudios SOTI y TROPOS demostró que Ranelato de Estroncio redujo el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 32% a lo largo de 3 años (incidencia del 19,1% con ranelato de estroncio frente a 26,5% con placebo).

En un análisis *a posteriori* de las pacientes de los estudios agrupados SOTI y TROPOS con DMO de columna lumbar y/o del cuello femoral en el rango de osteopenia en condiciones iniciales y sin fracturas prevalentes, pero con al menos un factor de riesgo para fractura (N = 176), Ranelato de Estroncio redujo el riesgo de una primera fractura vertebral en un 72% a lo largo de 3 años (incidencia de fractura vertebral 3,6% con ranelato de estroncio frente a 12,0% con placebo).

Se realizó un análisis *a posteriori* en un subgrupo de pacientes del estudio TROPOS de particular interés clínico y con un alto riesgo de fractura [definido por una puntuación T de DMO del cuello femoral ≤ -3 DE (rango del elaborador que corresponde a -2.4 DE utilizando NHANES III) y una edad ≥ 74 años (n = 1977, es decir, el 40% de la población del estudio TROPOS)]. En este grupo, a lo largo de 3 años de tratamiento, Ranelato de Estroncio redujo el riesgo de fractura de cadera en un 36% en relación con el grupo placebo (tabla 2).

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

	Placebo	Ranelato de Estroncio	Reducción del riesgo relativo vs. placebo (IC del 95%), valor p
TROPOS	N = 995	N = 982	
Fractura de cadera durante más 3 años	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Ranelato de estroncio en osteoporosis en todos

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



los subgrupos de la población pediátrica (ver Posología para obtener información sobre uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

El ranelato de estroncio se compone de dos átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico, la parte orgánica que facilita un compromiso óptimo entre el peso molecular, la farmacocinética y la aceptabilidad del producto medicinal. La farmacocinética del estroncio y del ácido ranélico se evaluó en varones jóvenes sanos y mujeres postmenopáusicas sanas, así como durante la exposición a largo plazo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica incluyendo a mujeres de edad avanzada.

Debido a su alta polaridad, la absorción, distribución y unión a proteínas plasmáticas del ácido ranélico son bajas. No hay acumulación de ácido ranélico y no hay evidencia de metabolismo en animales y seres humanos. El ácido ranélico absorbido es rápidamente eliminado en forma inalterada por los riñones.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del estroncio es de aproximadamente 25% (rango 19-27%) después de una dosis oral de 2 g de ranelato de estroncio. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 3-5 horas después de una dosis única de 2 g. El estado estacionario se alcanza después de 2 semanas de tratamiento. La ingesta de ranelato de estroncio con calcio o con alimentos reduce la biodisponibilidad del estroncio en aproximadamente un 60-70%, en comparación con la administración 3 horas después de la comida. Debido a la absorción relativamente lenta del estroncio, la ingesta de calcio y alimentos se debe evitar, tanto antes como después de la administración de **PRODINAM®**. Los suplementos orales de vitamina D no tienen ningún efecto sobre la exposición al estroncio.

Distribución

El estroncio posee un volumen de distribución de alrededor de 1 l/kg. La unión del estroncio a las proteínas plasmáticas es baja (25%) y el estroncio muestra una gran afinidad por el tejido óseo. La medición de la concentración de estroncio en biopsias de cresta ilíaca de pacientes tratados por más de 60 meses con ranelato de estroncio 2 g/día indica que las concentraciones de estroncio en huesos puede alcanzar una meseta después de 3 años de tratamiento. No hay datos en pacientes que revelen la cinética de eliminación ósea del estroncio después de la terapia.

Biotransformación

Como catión divalente, el estroncio no es metabolizado. El ranelato de estroncio no inhibe las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La eliminación del estroncio es independiente del tiempo y de la dosis. La vida media efectiva del estroncio es de unas 60 horas. El estroncio se excreta por los riñones y el tracto gastrointestinal. Su eliminación del plasma es de aproximadamente 12 ml/min y su clearance renal, de 7 ml/min Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Ancianos

Los datos farmacocinéticos de la población no mostraron ninguna relación entre la edad y la eliminación aparente de estroncio en la población objetivo.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (30-70 ml/min de clearance de creatinina), el clearance de estroncio disminuye a medida que disminuye el clearance de creatinina (aproximadamente una disminución del 30% en el rango de clearance de creatinina de 30 a 70 ml/min), lo que induce un aumento en los

CLAUDIA BRUNO MAGNASC...
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.M. N° 12261
AstraZeneca S.A.



niveles plasmáticos del estroncio. En estudios de fase III, el 85% de los pacientes tuvieron un clearance de creatinina entre 30 y 70 ml/min y el 6% por debajo de 30 ml/min al momento de la inclusión, y el clearance de creatinina medio fue de aproximadamente 50 ml/min. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a las propiedades farmacocinéticas del estroncio, no se espera ningún efecto.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelaron ningún riesgo especial para seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La administración oral crónica de ranelato de estroncio en dosis altas en roedores indujo anomalías óseas y dentales, principalmente fracturas espontáneas y retraso de la mineralización. Estos efectos se reportaron con valores óseos de estroncio 2 a 3 veces más altos que los niveles óseos de estroncio en tratamientos clínicos a largo plazo y fueron reversibles luego de la interrupción del tratamiento.

Estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos dieron como resultado anomalías óseas y dentales (por ejemplo, curvatura de huesos largos y costillas onduladas) en la descendencia. En ratas, estos efectos se revirtieron a las 8 semanas después de la interrupción del tratamiento.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de 2 g al día mediante administración oral.

Debido a la naturaleza de la enfermedad a tratar, el ranelato de estroncio está destinado para uso a largo plazo.

La absorción de ranelato de estroncio se reduce con los alimentos, la leche y los productos derivados y, por tanto, **PRODINAM**[®] debe administrarse entre comidas. Dada su lenta absorción, **PRODINAM**[®] se debe tomar antes de acostarse, preferiblemente al menos dos horas después de comer (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas).

Los pacientes tratados con ranelato de estroncio deben recibir suplementos de vitamina D y suplementos de calcio si la ingesta dietaria es inadecuada.

Ancianos

La eficacia y seguridad de ranelato de estroncio se han establecido en un amplio rango de edades (hasta 100 años a la inclusión) de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. No es necesario el ajuste de la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal


El ranelato de estroncio no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas). No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (30-70 ml/min de clearance de creatinina) (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Como el ranelato de estroncio no se metaboliza, no se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

9


CLAUDIA BRUINO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

La seguridad y eficacia del ranelato de estroncio en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Modo de preparación de la suspensión oral

Para uso oral.

Los gránulos de los sobres deben tomarse como una suspensión en un vaso que contenga un mínimo de 30 ml (aproximadamente un tercio de un vaso normal) de agua.

Aunque estudios en uso han demostrado que el ranelato de estroncio es estable en suspensión durante 24 horas después de la preparación, la suspensión debe beberse de inmediato una vez preparada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

El ranelato de estroncio está 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 el ranelato de estroncio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En ausencia de datos de seguridad ósea en pacientes con insuficiencia renal severa tratados con ranelato de estroncio, no se recomienda la administración de **PRODINAM**[®] en pacientes con un clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min (ver Propiedades farmacocinéticas). De acuerdo con la buena práctica médica, se recomienda la evaluación periódica de la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con **PRODINAM**[®] en pacientes con insuficiencia renal severa deberá considerarse de manera individual.


Tromboembolismo venoso

En estudios de fase III controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con un aumento en la incidencia anual de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo embolia pulmonar (ver Reacciones Adversas). La causa de este hallazgo es desconocida. **PRODINAM**[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo elevado de TEV, incluyendo pacientes con antecedentes de TEV. Cuando se tratan pacientes de riesgo, o que desarrollen un riesgo de tromboembolismo venoso, se debe prestar especial atención a los posibles signos y síntomas de TEV y se deben tomar medidas de prevención adecuadas.

Reacciones cutáneas

Se reportaron casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo, en particular, rash por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunas veces mortales, con el uso de ranelato de estroncio (ver Reacciones Adversas). El síndrome DRESS se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y compromiso sistémico (Ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial). El tiempo de aparición fue usualmente de alrededor de 3-6 semanas y el resultado en la mayoría de los casos fue favorable tras la interrupción del tratamiento con ranelato de estroncio y después del inicio del tratamiento con corticosteroides. La recuperación puede ser lenta y se han reportado recurrencias del síndrome en algunos casos luego de la interrupción del tratamiento con corticosteroides.

Los pacientes deben ser informados para suspender **PRODINAM**[®] inmediata y permanentemente cuando se produce un rash y para buscar consejo médico. Los


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



pacientes que han interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad u otras reacciones alérgicas graves no deben reiniciar el tratamiento con **PRODINAM**[®].

Interacción con pruebas de laboratorio

El estroncio interfiere con los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por lo tanto, en la práctica médica, se debe utilizar espectrometría de emisión atómica por plasma acoplado por inducción o métodos de espectrometría de absorción atómica para garantizar una evaluación precisa de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Productos alimenticios, leche y productos lácteos y medicamentos que contienen calcio pueden reducir la biodisponibilidad de ranelato de estroncio en un 60-70%. Por lo tanto, la administración de **PRODINAM**[®] y de estos productos debe separarse al menos por dos horas (ver Propiedades farmacocinéticas).

Como los cationes divalentes pueden formar complejos con los antibióticos orales tetraciclina y quinolonas a nivel gastrointestinal y reducir así su absorción, no se recomienda la administración simultánea de ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución, el tratamiento con **PRODINAM**[®] debe suspenderse durante el tratamiento con antibióticos orales tetraciclina o quinolonas.

Un estudio de interacción clínica *in vivo* mostró que la administración de hidróxidos de aluminio y magnesio, ya sea dos horas antes o junto con ranelato de estroncio, causó una ligera disminución en la absorción del ranelato de estroncio (disminución de AUC del 20-25%), mientras que la absorción apenas se modificó cuando el antiácido se administró dos horas después del ranelato de estroncio. Por tanto, es preferible tomar los antiácidos por lo menos dos horas después de **PRODINAM**[®]. Sin embargo, cuando este régimen de dosificación no es factible debido a la recomendación de administrar **PRODINAM**[®] al acostarse, puede aceptarse la ingesta concomitante.

No se observó interacción con la administración de suplementos orales de vitamina D.

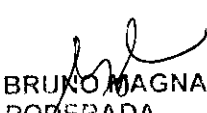
Durante los estudios clínicos no se halló ninguna evidencia de interacciones clínicas o de un aumento relevante de los niveles de estroncio en sangre con medicamentos que se espera que sean prescritos frecuentemente de forma concomitante con **PRODINAM**[®] en la población objetivo. Estos incluyeron: agentes anti-inflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico), anilidas (como paracetamol), bloqueantes H₂ e inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos cardíacos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para enfermedades cardíacas, bloqueantes de los canales de calcio, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos beta-2 adrenérgicos, anticoagulantes orales, inhibidores de la agregación plaquetaria, estatinas, fibratos y derivados de las benzodiazepinas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

PRODINAM[®] sólo está indicado para uso en mujeres postmenopáusicas. No hay datos sobre el uso de ranelato de estroncio en mujeres embarazadas.

En altas dosis, los estudios en animales han demostrado efectos óseos reversibles en la descendencia de ratas y conejos tratados durante la preñez (ver


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

Datos pre-clínicos sobre seguridad). Si **PRODINAM®** es utilizado inadvertidamente durante el embarazo, el tratamiento debe ser suspendido.

Lactancia materna

Datos físico-químicos sugieren la excreción del ranelato de estroncio en la leche materna en seres humanos. **PRODINAM®** no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Ranelato de estroncio no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El ranelato de estroncio se ha evaluado en estudios clínicos donde intervinieron casi 8000 participantes. Se evaluó la seguridad a largo plazo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas durante un máximo de 60 meses con ranelato de estroncio a 2 g/día (n = 3352) o placebo (n = 3317) en estudios de fase III. La media de edad fue de 75 años a la inclusión y el 23% de las pacientes enroladas tenía entre 80 y 100 años de edad.

No hubo diferencias en la naturaleza de los efectos adversos entre los grupos de tratamiento, independientemente de si los pacientes tuvieron una edad inferior o superior a 80 al momento de la inclusión.

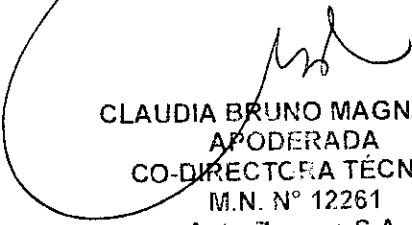
Las tasas generales de incidencia de efectos adversos con ranelato de estroncio no difirieron de las del placebo y los efectos adversos fueron generalmente leves y transitorios. Los efectos adversos más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, generalmente, se reportaron al comienzo del tratamiento, sin diferencias notables entre grupos más tarde. La discontinuación del tratamiento fue debida principalmente a las náuseas (1,3% y 2,2% en los grupos de placebo y ranelato de estroncio, respectivamente).

En estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolismo venoso (TEV) observada a lo largo de 5 años fue de aproximadamente 0,7%, con un riesgo relativo de 1,4 (IC del 95% = [1,0; 2,0]) en pacientes tratados con ranelato de estroncio en comparación con placebo (ver Advertencias y Precauciones).

Se reportaron los siguientes efectos adversos durante estudios clínicos y/o uso post-comercialización con ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, definidas como eventos adversos considerados al menos posiblemente atribuibles al tratamiento con ranelato de estroncio en estudios de fase III se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención (frecuencias frente al placebo): muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000, <1/100); rara (> 1/10.000, <1/1.000) y muy rara (<1/10.000), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

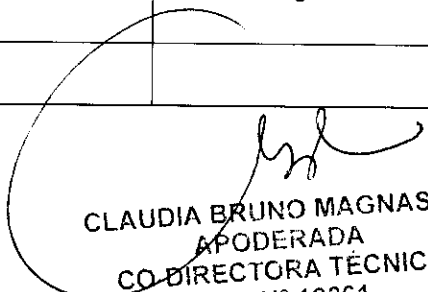
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Porcentaje de Pacientes que Experimentan el efecto adverso	
	Tratamiento	
Categoría de frecuencia	Ranelato de estroncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Efecto adverso		
Trastornos psiquiátricos		
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Estado confusional	-	-
Trastornos del sistema nervioso		


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.



58 6.3

<i>Frecuente:</i>		
Cefalea	3,3%	2,7%
Alteraciones de la conciencia	2,6%	2,1%
Pérdida de memoria	2,5%	2%
<i>Poco frecuente:</i>		
Convulsiones	0,4%	0,1%
Trastornos vasculares		
<i>Frecuente:</i>		
Tromboembolismo venoso (TEV)	2,7%	1,9%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Hiperreactividad bronquial	-	-
Trastornos gastrointestinales		
<i>Frecuente:</i>		
Náuseas	7,1%	4,6%
Diarrea	7,0%	5%
Heces blandas	1%	0,2%
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Vómitos	-	-
Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o ulceración de la boca)	-	-
Trastornos hepatobiliares		
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Aumento de transaminasas séricas (en asociación con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
<i>Frecuente:</i>		
Dermatitis	2,3%	2%
Eczema	1,8%	1,4%
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (rash , prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Síndromes de hipersensibilidad severos incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y DRESS (ver Adv. y Precauciones)	-	-
Alopecia	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Dolor musculoesquelético (espasmo muscular, mialgia, dolor óseo, artralgia, y dolor en extremidades)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Edema periférico	-	-
Pirexia (en asociación con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.



<i>Frecuencia desconocida^a</i>		
Insuficiencia de médula ósea	-	-
Eosinofilia (en asociación con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfoadenopatía (en asociación con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Estudios complementarios		
<i>Frecuente:</i>		
Aumento de creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre ^b	1,4%	0,6%

5 8 6 3

^a Experiencia post-comercialización

^b Fracción músculo-esquelética > 3 veces el límite superior del rango normal. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

SOBREDOSIS

Se observó buena tolerancia en un estudio clínico que investigó la administración repetida de 4 g de ranelato de estroncio por día durante 25 días en mujeres postmenopáusicas sanas. Una única administración de dosis de hasta 11 g en varones jóvenes voluntarios sanos no causó ningún síntoma en particular.

Luego de episodios de sobredosificación en estudios clínicos (hasta 4 g/día durante un máximo de 147 días), no se observaron eventos clínicamente relevantes.

La administración de leche o antiácidos puede ser útil para reducir la absorción de la sustancia activa. En caso de sobredosis importante, puede considerarse la inducción del vómito para eliminar el principio activo no absorbido.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 14, 15, 28, 30 y 60 sobres.

Envases conteniendo: 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos dispersables

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.938

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Abril 2012

Disposición ANMAT N°

Ref.: emc UK 02/2011: www.medicines.org.uk/emc/medicine/15410/SPC/ ANMAT




CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.