

## Comunicación Dirigida a Profesionales Sanitarios

### **Información importante respecto a las restricciones de utilización de ranelato de estroncio (Protelos<sup>®</sup>/Osseor<sup>®</sup>) tras el análisis de nuevos datos que han mostrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio**

Estimado profesional sanitario,

Esta carta es para informarle acerca de la restricción de indicaciones, así como de las nuevas contraindicaciones y advertencias que han sido establecidas para el ranelato de estroncio (Protelos/Osseor).

La adopción de estas medidas tiene como finalidad reducir el riesgo de acontecimientos adversos cardiacos que se han observado tras realizar un análisis rutinario reciente de los datos de seguridad procedentes de pacientes en tratamiento con Protelos/Osseor.

La Agencia Europea del Medicamento realizará a lo largo de los próximos meses una evaluación completa de los beneficios y riesgos de Protelos/Osseor en las indicaciones autorizadas. Cualquier conclusión adicional que resulte de esta evaluación será puntualmente puesta en conocimiento de los profesionales sanitarios.

#### **Resumen:**

**Los datos disponibles de ensayos clínicos randomizados sobre la seguridad cardiaca de Protelos/Osseor en el tratamiento de la osteoporosis han mostrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio sin que se observe riesgo de mortalidad.**

- **El uso de Protelos/Osseor se ha limitado al tratamiento de osteoporosis severa**
  - **en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas**
  - **en hombres con riesgo elevado de fractura.**
- **El tratamiento con ranelato de estroncio sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis. La decisión de prescribir este medicamento deberá adoptarse sólo después de haber realizado una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.**
- **Protelos/Osseor no debe utilizarse en pacientes que tengan o hayan tenido cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como en pacientes con hipertensión arterial no controlada.**
- **Adicionalmente:**
  - **Se aconseja a los prescriptores que, antes de comenzar el tratamiento y después a intervalos regulares, evalúen el riesgo del paciente de desarrollar una enfermedad cardiovascular.**
  - **Los pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente después de haber realizado una cuidadosa valoración individualizada.**
  - **El tratamiento con Protelos /Osseor debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o en casos de hipertensión arterial no controlada.**

El contenido de esta carta ha sido acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

### **Información adicional sobre seguridad:**

Una revisión reciente de todos los datos de seguridad disponibles para ranelato de estroncio, ha suscitado dudas sobre su seguridad cardiovascular más allá del riesgo ya conocido de tromboembolismo venoso.

El análisis de los datos procedentes de ensayos clínicos randomizados ha identificado un incremento de riesgo de trastornos cardíacos graves, incluyendo infarto de miocardio (IM) sin que se haya observado riesgo de mortalidad. Esta conclusión se basa fundamentalmente en datos agrupados de estudios controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis (3803 pacientes tratadas con ranelato de estroncio, correspondientes a 11270 paciente-años de tratamiento, y 3769 pacientes tratadas con placebo, correspondientes a 11250 paciente-años de tratamiento). En este conjunto de datos, se observó un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio en comparación con aquellas que recibieron placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07 ; 2,38]).

Asimismo se ha observado una diferencia en el número de acontecimientos cardíacos graves, incluyendo infarto de miocardio, en dos estudios realizados con ranelato de estroncio (un estudio fue realizado en hombres con osteoporosis y el otro en artrosis). Adicionalmente, y teniendo en cuenta el potencial trombótico del ranelato de estroncio, se considera que puede existir un posible mecanismo explicativo para el incremento del riesgo de trastornos cardíacos graves, incluyendo IM.

Para minimizar el riesgo de IM la información del producto ha sido actualizada, tal y como se ha detallado anteriormente, incluyendo la restricción de las indicaciones y la adición de contraindicaciones y advertencias, así como recomendando que los prescriptores basen su decisión de utilizar ranelato de estroncio después de haber realizado una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de Protelos/Osseor al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse *on-line* en la página web de la AEMPS a través del siguiente enlace: <https://www.notificaram.es/>

Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de **Laboratorios Servier S.L. y de Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.** (ver datos de contacto a continuación).

### **Datos de contacto de la Compañía Farmacéutica:**

En caso de duda, o de requerir información adicional, puede ponerse en contacto con:

#### **Laboratorios Servier S.L.**

Regina Ibañez  
Responsable de Farmacovigilancia  
Avda. de los Madroños, 33. 28043 Madrid  
Tel. +34 91 716 14 41 / Fax: +34 91 300 32 49 /  
[regina.ibanez@es.netgrs.com](mailto:regina.ibanez@es.netgrs.com)

#### **Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.**

Carola Gómez de la Bárcena  
Responsable de Farmacovigilancia  
Calle Julián Camarillo, 35. 28037 Madrid  
Tel. +34 91 761 75 61 / Fax: + 34 91 244 44 21 /  
[farmacovigilancia@rovi.es](mailto:farmacovigilancia@rovi.es)

Muy atentamente,



Olivier Vilagines  
Director General  
Laboratorios Servier S.L.



Juan López-Belmonte  
Consejero Delegado  
Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

## Anexo: secciones relevantes de la Ficha Técnica que han sido revisadas (cambios resaltados)

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (ver sección 5.1).

Tratamiento de la osteoporosis severa en hombres adultos con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

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

### 4.2 Posología y forma de administración

[...]

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

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.

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

Hipertensión arterial no controlada.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[...]

#### Cardiopatía isquémica

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

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

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

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

### 4.8 Reacciones adversas

[...]

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Vómitos	-	-
Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Reflujo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Estreñimiento	-	-
Flatulencia	-	-
Xerostomía	-	-
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
<i>Frecuencia no conocida:</i> <sup>a</sup>		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Hepatitis	-	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
<i>Frecuentes:</i>		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%
<i>Raras:</i>		
DRESS (ver sección 4.4)	-	-
<i>Muy raras:</i>		
Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica* (ver sección 4.4)	-	-
<i>Frecuencia no conocida:</i> <sup>a</sup>		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
<i>Frecuencia no conocida:</i> <sup>a</sup>		
Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)	-	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
<i>Frecuencia no conocida:</i> <sup>a</sup>		
Edema periférico	-	-
Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Malestar general	-	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
<i>Frecuencia no conocida:</i> <sup>a</sup>		
Insuficiencia de la médula ósea	-	-
Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
<b>Exploraciones complementarias</b>		
<i>Frecuentes:</i>		
Aumento de la Creatina-fosfoquinasa sanguínea (CPK) <sup>b</sup>	1,4%	0,6%

<sup>a</sup>. Experiencia post-comercialización

- b. Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.
- c. \* Notificadas como raras en los países asiáticos
- d. En estudios agrupados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, pacientes tratadas con ranelato de estroncio(N=3803, 11270 paciente-años de tratamiento) comparado con placebo (N=3769, 11250 paciente-años de tratamiento).