

# FarmaSeguridad



Publicación del Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA Bogotá D.C., Vol. 3 No. 3. Marzo de 2014. [farmacovigilanciaprm@invima.gov.co](mailto:farmacovigilanciaprm@invima.gov.co)

## RED NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

La Resolución 1403 del 2007 "Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones", en el Capítulo V con respecto al "Sistema Institucional de Información Sobre Medicamentos Y Dispositivos Médicos", establece en el numeral 8 del Artículo 21, la "Existencia del Programa de Farmacovigilancia y la Red de Farmacovigilancia".

Dentro de los objetivos de la red nacional de Farmacovigilancia: Configurar un sistema nacional de Farmacovigilancia mediante el fortalecimiento de los programas regionales, locales e institucionales, establecer el perfil de seguridad y del uso de los medicamentos comercializados en Colombia, proponer estrategias para prevenir la aparición eventos adversos y problemas relacionados con el uso de medicamentos, establecer mecanismos para promover la construcción de una cultura del uso adecuado y seguro de los medicamentos, desarrollar un esquema de gestión del riesgo de los problemas de seguridad y uso inadecuado de medicamentos, apoyar el análisis individual y colectivo de los eventos reportados y promover y liderar la realización de investigaciones farmacoepidemiológicas. [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2413%3Ared-nacional-de-farmacovigilancia&catid=269%3Aprograma-de-farmacovigilancia-en-linea&Itemid=337](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2413%3Ared-nacional-de-farmacovigilancia&catid=269%3Aprograma-de-farmacovigilancia-en-linea&Itemid=337)

Se invita a las Instituciones Prestadoras de servicios de salud, profesionales independientes, transporte especial de pacientes, entidades con objeto social diferente inscritos en la registro especial de prestadores de servicios de salud, Entidades Administradoras de Planes de Beneficios, entes territoriales, establecimientos farmacéuticos y titulares de registro a inscribirse y/o actualizar sus datos a través del siguiente enlace: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=764&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=764&Itemid=323), teniendo en cuenta: Descargue el formato de inscripción (formato en Excel), diligencie todos los campos y envíe el formato diligenciado como archivo adjunto, al correo [invimafv@invima.gov.co](mailto:invimafv@invima.gov.co).

## EN ESTA EDICIÓN

**3**  
**REPORTES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS (PSUR)**

**3**  
**INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SOBRE MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN EL PRINCIPIO ACTIVO RANELATO DE ESTRONCIO**

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

La Dirección de Medicamentos y Productos de Biológicos de INVIMA, a través del Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia, ha publicado a la fecha, información de seguridad para los siguientes productos: Acetaminofén, Anticoagulantes Orales: Apixaban, Dabigatran Etoxilado y Rivaroxaban, Diacereina y Antiepilépticos a través del portal web institucional. [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2842%3Ainformacion-para-profesionales-de-la-salud&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2842%3Ainformacion-para-profesionales-de-la-salud&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323)

Adicionalmente se publicó información de las alertas sanitarias año 2012 y 2013 las cuales pueden ser consultadas en el siguiente enlace: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=752&Itemid=333](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=752&Itemid=333)

# FarmaSeguridad

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN  
SOCIAL**  
**Instituto Nacional de Vigilancia de  
Medicamentos y Alimentos (INVIMA)**

**Directora General**  
Blanca Elvira Cajigas de Acosta

**Director de Medicamentos y Productos  
Biológicos**  
Carlos Augusto Sánchez Estupiñán

**Comité Editorial de FarmaSeguridad/ Boletín  
mensual**

**Grupo de Programas Especiales  
Dirección de Medicamentos y Productos  
Biológicos-DMPB  
INVIMA**

Ruth Libia Ospina Moreno MD. Esp.  
Coordinadora Grupo Programas Especiales  
Nidia Marcela Orjuela QF. Esp.  
Camilo Andrés Peña QF. MSc -c-  
Katerin Lorena Barrera Jara. QF.  
Leda María Jaramillo Escobar. QF.  
Sonia Esperanza Clavijo Palacios. Bact.  
Yinneth Milena Pérez Rubiano. MD. Esp.  
Gloria Patricia Vidal Aránzazu QF.  
Lina María Cabanzo Castro QF. MSc  
Sahin Oswaldo Ochoa Delgado QF.  
Ingrid Marisol Fino Solano MD. Esp.  
Tel. (571) 2948700 Ext. 3940

[farmacovigilanciaprm@invima.gov.co](mailto:farmacovigilanciaprm@invima.gov.co)  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

**NOTA/**Esta es una publicación del Programa Nacional de Farmacovigilancia del Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

El contenido de los artículos se publica bajo la responsabilidad de los respectivos autores y no compromete legalmente al INVIMA. La totalidad o parte de este boletín puede ser reproducido y distribuido por medios físicos o electrónicos siempre y cuando se cite la fuente.

## PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

El INVIMA a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV), trabaja en pro del uso seguro de los medicamentos, con abordaje interinstitucional y regional. El PNFV tiene como objetivo principal recibir, analizar, retroalimentar a los participantes de la red nacional, consolidar y transmitir al Centro Internacional de Monitoreo de Uppsala información relacionada con reacciones adversas a medicamentos y asuntos conexos, así como socializar información relevante para el uso adecuado de los medicamentos en Colombia, mediante la gestión del riesgo

El PNFV constituye el nodo central de la [Red Nacional de Farmacovigilancia](#), la cual cuenta con dos grupos de actores:

Personas (Pacientes, cuidadores y profesionales de la salud, médicos, odontólogos, enfermeros, químicos farmacéuticos, entre otros)

Instituciones (Hospitales, clínicas, autoridades seccionales de salud, laboratorios farmacéuticos, importadores y comercializadores de medicamentos, Direcciones Territoriales de Salud, INVIMA).

Dentro de la normatividad vigente relacionada con Farmacovigilancia se encuentra:

[Decreto 677 de 1995 2004 del Ministerio de Salud](#)

[Resolución 2004009455 de 2004 del INVIMA](#)

[Decreto 2200/2005 del Ministerio de la Protección Social](#)

[Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de la Protección Social](#)

[Resolución 00123/2012 del Ministerio de la Salud y Protección Social](#)

[Resolución 1441/2013 del Ministerio de la Salud y Protección Social](#)

## Aportes Técnicos

### REPORTES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS (PSUR)

Los Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR) constituyen una herramienta indispensable para el seguimiento poscomercialización de medicamentos y productos biológicos (1)

Los PSUR son un compilado de la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional; representa la experiencia a nivel mundial del producto en momentos específicos después de la autorización de la comercialización con la finalidad de (2):

- Reportar toda nueva información de seguridad de fuentes apropiadas.
- Relacionar estos datos con la exposición del paciente.
- Resumir el estado de la autorización en diferentes países y cualquier variación relacionada con la seguridad.
- Crear periódicamente la oportunidad de una reevaluación global de la seguridad.
- Indicar si se deben hacer cambios a la información del producto con el fin de optimizar su uso.

Los Reportes Periódicos de Seguridad fueron propuestos por el "International Council of Harmonization (ICH)" y consolidado en las guías conocidas como ICH E2C. (3)

Actualmente el INVIMA dispone de la Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR) la cual se puede consultar en el siguiente enlace: <https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/PM02-IVC-G10.pdf>

La Resolución 2004009455 establece que cuando el titular de registro sanitario comercialice el mismo producto en otros países, la información sobre eventos adversos en el exterior deben consolidarse en los Periodic Safety Update Reports (PSUR) diligenciados según las normas de la Conferencia Internacional de Harmonización (ICH), los cuales no deben ser enviados al INVIMA, pero

deben estar a disposición permanente del instituto.

En todo caso, los PSUR podrán ser solicitados por el INVIMA en cualquier momento, tras lo cual el titular de registro sanitario tendrá un plazo de cinco (5) días hábiles para su presentación; la vigencia máxima permitida del reporte presentado es de cinco (5) años.

#### Bibliografía

1. <https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/PM02-IVC-G10.pdf>
2. ICH Topic E 2 C (R1) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs
3. Maribel Salas, MD, DSc, MScX Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Américas November 13-15, 2013 Barranquilla, Colombia
4. [https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamento/resoluciones/resolucion\\_2004009455\\_2004.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamento/resoluciones/resolucion_2004009455_2004.pdf)

### SEGURIDAD SOBRE MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN EL PRINCIPIO ACTIVO RANELATO DE ESTRONCIO

#### Antecedentes:

En abril de 2013 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizó la recomendación de restringir el uso de Ranelato de Estroncio (Protelos/Osseor) para el tratamiento de osteoporosis severa en las mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura y osteoporosis severa en los hombres con mayor riesgo de fractura, con el fin de reducir el riesgo de problemas cardíacos asociados al medicamento. Dichas recomendaciones fueron emitidas como resultado de la evaluación del balance riesgo-beneficio de producto realizado por la Comisión de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC), donde se evaluaron los datos de estudios clínicos en mujeres postmenopáusicas, mostrando un mayor riesgo de presentar eventos de ataque cardíaco con Ranelato de Estroncio (Protelos/Osseor) en comparación con el placebo (con ningún aumento observado en el riesgo de mortalidad). Además teniendo en cuenta otros riesgos de eventos adversos graves (hipercoagulabilidad y reacciones cutáneas) identificados anteriormente con el medicamento, la PRAC concluyó que se debían

realizar ciertas restricciones en el uso del medicamento con el fin de mantener favorable la relación riesgo-beneficio y que se requería una evaluación a profundidad de los beneficios y riesgos del medicamento, que se analizaran posteriormente.<sup>1</sup>

Con base en la información anteriormente descrita el 10 de enero de 2014, la PRAC realizó la recomendación de suspender el uso de Ranelato de Estroncio (Protelos/Osseor) para el tratamiento de osteoporosis, teniendo en cuenta los datos obtenidos tras la culminación de la evaluación del balance riesgo/beneficio, en la cual el comité pudo evidenciar que en una comparación realizada entre el medicamento y un placebo, por cada 1.000 pacientes/año se presentaron 4 casos más de problemas cardíacos graves (incluyendo ataques cardíacos), además de 4 casos más de hipercoagulabilidad de sangre o trombosis con Protelos/Osseor en comparación con el placebo.<sup>1,2</sup>

Por otra parte, también se pudo evidenciar que Protelos/Osseor se asocia con una serie de riesgos tales como reacciones cutáneas graves, alteraciones de la conciencia, convulsiones, hepatitis y la reducción del número de células sanguíneas<sup>3</sup>.

Por otra parte el Comité también cuestionó la evidencia sobre el grado en el que las restricciones recomendadas en abril de 2013 redujeron el riesgo cardiovascular evaluando su impacto en la práctica clínica, debido a que el medicamento se utiliza para el tratamiento de la Osteoporosis a largo plazo en pacientes de edad avanzada. En cuanto a sus beneficios Protelos/Osseor ha demostrado que tienen un efecto moderado en la osteoporosis, previniendo alrededor de 5 fracturas no vertebrales, 15 nuevas fracturas vertebrales y 0,4 fracturas de cadera por cada 1.000 pacientes/año<sup>2</sup>.

Sobre los estudios con respecto a la eficacia, datos de dos estudios centrados en la prevención de fracturas, mostrando que a lo largo de tres años, el medicamento reducía el riesgo relativo de fracturas periféricas en un 16% (6,2 fracturas por 1000 pacientes/año) y de nuevas fracturas vertebrales en un 41%

(41,3 fracturas por 1000 pacientes/año). Asimismo, análisis posteriores en subgrupos, mostraron una reducción del 36% en el riesgo relativo de fracturas de cadera en pacientes de alto riesgo (7,3 fracturas por 1000 pacientes/año)<sup>1,2,3</sup>

La PRAC sopesó los beneficios del medicamento contra los riesgos conocidos y llegó a la conclusión de que el balance evaluado ya no era favorable, por lo tanto recomendó la suspensión Protelos/Osseor hasta que se presentara nueva evidencia en la cual se demostrara un balance favorable en un grupo de pacientes definido.

Por último la recomendación de la PRAC fue evaluada por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) quien a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 21 de Febrero de 2014 emitió un comunicado en el cual se no decide suspender la comercialización del producto recomienda<sup>1,2,3,4</sup>:

- El Ranelato de estroncio solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.
- El Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.
- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

#### **Principios activos aprobados en Colombia:**

El Ranelato de Estroncio cuenta con un registro INVIMA vigente, con indicaciones terapéuticas aprobadas para:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera
- Tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura

### Contraindicaciones en el INVIMA:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Episodios de trombo embolismo 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 cerebro vascular. Hipertensión arterial no controlada.

Fuente: Sivicos última consulta 18/03/2014.

### Casos de Farmacovigilancia reportados en Colombia:

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2014 se han registrado 4 reportes de presuntas reacciones adversas con el uso de Ranelato de Estroncio, de las cuales:

- **Severidad:** en su totalidad se han catalogado como reacciones adversas no serias.
- **Causalidad:** 4 (100%) tienen relación directa con el medicamento, clasificadas como 3 probables y 1 posible según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- **Mortalidad:** No se presentaron casos de mortalidad en los reportes analizados.

Por otra parte con respecto al riesgo cardiovascular y circulatorio, dentro de los reportes analizados no se evidenciaron casos relacionados.

Fuente: Sivicos última consulta 18/03/2014.

De los 4 reportes relacionados con el medicamento se identifican 6 reacciones adversas que se distribuyen de la siguiente manera: el 66,66% de las reacciones se relacionan con alteraciones del sistema gastrointestinal y alteraciones de piel y sus anexos (Cuadro No. 1):

**Cuadro No. 1.** Número de reacciones adversas reportadas por Ranelato de Estroncio. INVIMA. Año 2002 – 2014

Sistema afectado	Numero de RAM reportadas
Alteraciones de la piel y anexos	2
Alteraciones del sistema gastrointestinal	2
Alteraciones generales	1
Alteraciones metabólicas y nutricionales	1
<b>Total general</b>	<b>6</b>

Fuente. SIVICOS Programas Especiales – Farmacovigilancia. 18/03/2014

### Comercialización de Ranelato de Estroncio en Colombia en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2013:

Dentro del periodo comprendido entre enero y diciembre de 2013, se presentaron ventas de Ranelato de estroncio oral por un total de 1616797,56 unidades (sobres) aproximadamente.

Fuente: SISMED - Sistema de información de Precios de Medicamentos 18/03/2014.

## Relación de Número de reportes recibidos con la población expuesta (Estimada)

Con base en la información reportada en la base de datos del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA y del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED), durante el periodo del 2013, se calcula<sup>6</sup>

Riesgo:

*Numero de reportes de presuntas reacciones adversas en el año 2013*

*Numero de unidades vendidas (Sobres)\*Dosis por unidad  
DDD\*Días de tratamiento (mes)\*100.000 pacientes tratados*

$$\frac{1}{\frac{1616797,56 * 4g}{2g * 30 * 100.000 \text{ pacientes tratados}}} = 0,92$$

Resumen: Se presenta aproximadamente Una (1) sospecha de reacción adversa por cada 100.00 pacientes que se encuentren en tratamiento con Ranelato de Estroncio y por mes de tratamiento.

## Información de estudios clínicos y reportes en Colombia:

En cuanto a ensayos clínicos con esta molécula, en el país no existen registros ni como medicamento en investigación, ni como medicamento comparador. De igual forma tampoco se encuentran reportes de casos de Eventos Adversos relacionados con esta molécula.

Fuente: Grupo de Buenas Prácticas Clínicas – INVIMA 18/03/2014

## Evidencia que respalda la alerta:

Las evidencias se fundamentan en los siguientes estudios:

En un estudio realizado por la agencia francesa del medicamento (AFSSAPS), el cual incluye los eventos adversos relacionados con el uso de Ranelato de Estroncio durante 3 años, se reportaron 844 eventos adversos. Fueron identificados 199 eventos adversos serios cardiovasculares (52%), cutáneos (26%), hepatodigestivos (6%), neurológicos (5%),

hematológicos (3%), osteomusculares (3%) y otros (3%). El tromboembolismo venoso es el evento cardiovascular más frecuente (93/104) con una incidencia de 1/31,052 meses de tratamiento. Las reacciones dermatológicas graves como síndrome DRESS (del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), con una mediana de aparición de 35 días fue el evento adverso cutáneo más frecuente (19/51) con una incidencia de 1/13,725 meses de tratamiento. Los eventos adversos hepatodigestivos fueron hepatitis (n = 5), pancreatitis (n = 2) y otros (n = 7). Dentro de los eventos serios neurológicos se encuentran la confusión/amnesia (n = 5), convulsiones (n = 4) y parénesis (n = 1). Dentro de las reacciones hematológicas severas presentadas se encontraron pancitopenia (n = 5), eritroblastopenia (n = 1) y púrpura trombocitopenia (n = 1). Entre las siete muertes, sólo tres (dos embolias pulmonares y un síndrome DRESS) son atribuibles al Ranelato de Estroncio. Además de los eventos adversos serios, 685 eventos adversos fueron reportados debido a que el Ranelato de Estroncio fue el único medicamento con una imputabilidad "sospechoso"<sup>7</sup>.

Por otra parte un estudio prospectivo realizado recientemente en Europa con 3 años de seguimiento el cual incluyó 32.446 mujeres entre las cuales 12.046 fueron tratadas con Ranelato de Estroncio, la incidencia de presentar eventos de tromboembolismo venoso fue de 2,1 por 1.000 personas/año, y de 3 por 1.000 personas/año en la subpoblación mayor de 80 años. No se reportaron casos de hipersensibilidad como DRESS, síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica<sup>8</sup>.

## Información sobre otras agencias sanitarias

A continuación se presenta la información consolidada con las acciones llevadas a cabo por otras agencias sanitarias en diferentes países, en relación a los productos que contienen como principio activo paracetamol.

- MHRA. Reino Unido. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON266148>.



- TGA. Australia.  
<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-strontium-ranelate-protelos-140204.htm#.Uyh7ofl5MkM>
- ANSM. Francia.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f3be72dbe61ba79a14cccb58a0401aa3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f3be72dbe61ba79a14cccb58a0401aa3.pdf)
- AEMPS. España.  
[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_11-2013-ranelato-estroncio.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.htm)
- ANMAT. Argentina.  
[http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/NotasVedades\\_FVG\\_Abril\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/NotasVedades_FVG_Abril_2013.pdf)
- DIGEMID. Perú.  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?seccion=3&IdItem=1498>
- Instituto de Salud Pública – Ministerio de Salud. Chile.  
[http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/04/NOTA%20INFORMATIVA\\_RANELATO%20DE%20ESTRONCIO.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2012/04/NOTA%20INFORMATIVA_RANELATO%20DE%20ESTRONCIO.pdf)
- Ministerio de Salud. Costa Rica.  
<http://www.ministeriodesalud.go.cr/>
- Ministerio de Salud. Panamá.  
[http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=518:finalizacion-de-la-revision-del-balance-beneficio-riesgo-de-ranelato-de-estroncio-osseor-protelos-restricciones-de-uso&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40](http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=518:finalizacion-de-la-revision-del-balance-beneficio-riesgo-de-ranelato-de-estroncio-osseor-protelos-restricciones-de-uso&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40)

#### Referencias Bibliográficas consultadas:

1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Protelos\\_and\\_Osseor/human\\_referral\\_prac\\_000025.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=homeMedSearch&category=human](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Protelos_and_Osseor/human_referral_prac_000025.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=homeMedSearch&category=human)
2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Protelos\\_and\\_Osseor/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500161968.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500161968.pdf)
3. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000560/WC500045520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000560/WC500045520.pdf)
4. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Protelos\\_and\\_Osseor/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500159374.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500159374.pdf)
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000560/WC500045520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000560/WC500045520.pdf)
6. <http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Articles/1/Ensayo%20cl%C3%ADnico%20Reacciones%20adversas.pdf>
7. Jonville-Bera, A. P., & Autret-Leca, E. (2011). Ranélate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France. *La Presse Médicale*, 40(10), e453-e462.
8. Audran, M., Jakob, F. J., Palacios, S., Brandi, M. L., Bröll, H., Hamdy, N. A. T., & McCloskey, E. V. (2013). A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatology international*, 33(9), 2231-2239.