



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 9429

BUENOS AIRES, 19 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000329-14-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 9429



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9429



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI139 y nombre/s genérico/s RISEDRONATO SODICO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF / 0 - 21/07/2016 16:55:08, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 11/12/2014 16:23:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 11/12/2014 16:23:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 11/12/2014 16:23:53

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

## DISPOSICIÓN N° 9429



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Insititutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000329-14-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Prospecto: Información para el paciente

**ARI 139  
RISEDRONATO SODICO**

*Comprimidos recubiertos*

*Venta bajo receta*

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es **ARI 139** comprimidos recubiertos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ARI 139** comprimidos recubiertos
3. Cómo tomar **ARI 139** comprimidos recubiertos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **ARI 139** comprimidos recubiertos
6. Información adicional

**1. QUÉ ES ARI 139 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA.**

**ARI 139** pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados bifosfonatos, que se utilizan para el tratamiento de enfermedades óseas (de los huesos). Este medicamento actúa directamente sobre los huesos fortaleciéndolos y, por tanto, reduce la probabilidad de fracturas.

El hueso es un tejido vivo. El hueso viejo del esqueleto está renovándose constantemente y remplazándose por hueso nuevo.

La osteoporosis posmenopáusica aparece en mujeres después de la menopausia cuando el hueso comienza a debilitarse, es más frágil y son más probables las fracturas después de una caída o torcedura.

Las fracturas óseas más probables son las de vértebras, cadera y muñeca, si bien pueden producirse en cualquier hueso del cuerpo. Las fracturas asociadas a osteoporosis también pueden producir dolor de espalda, disminución de altura y espalda curvada. Algunos pacientes con osteoporosis no tienen síntomas y puede que ni siquiera sepan que la padecen.

**Para qué se utiliza ARI 139**

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres después de la menopausia.

**2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ARI 139 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.**

**No tome ARI 139 comprimidos recubiertos:**

- Si es alérgico al risedronato de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si su médico le ha dicho que usted padece una enfermedad denominada hipocalcemia (niveles bajos de calcio en sangre)
- Si pudiera estar embarazada, si está embarazada o si planea quedarse embarazada

- Si está amamantando
- Si padece enfermedad grave del riñón.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ARI 139:

- Si no puede permanecer en posición erguida, ya sea sentado o de pie, durante al menos 30 minutos.
- Si tiene problemas óseos o en el metabolismo de minerales (por ejemplo, deficiencia de vitamina D, alteraciones de la hormona paratiroidea, ambos produciendo un nivel bajo de calcio en sangre).
- Si tiene o ha tenido problemas en el pasado con su esófago (el conducto que une la boca con el estómago). En algún momento usted podría tener o haber tenido dolor o dificultad en tragar la comida o le han informado previamente que usted tiene esófago de Barrett (una condición asociada con cambios en las células que recubren la parte inferior del esófago).
- Si ha tenido o tiene dolor, hinchazón o insensibilidad en el maxilar o “una molestia fuerte en el maxilar” o se le mueve un diente.
- Si usted está en tratamiento dental o va a sufrir cirugía dental, informe a su dentista que usted está recibiendo tratamiento con ARI 139.

Su médico le aconsejará qué hacer si toma ARI 139 y tiene alguno de los problemas mencionados anteriormente.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños (menores de 18 años) debido a que no hay suficientes datos acerca de su seguridad y eficacia.

### **Toma de ARI 139 con otros medicamentos**

Los medicamentos que contienen alguna de las sustancias siguientes reducen el efecto de ARI 139 cuando se toman al mismo tiempo:

- Calcio
- Magnesio
- Aluminio (por ejemplo algún medicamento para la indigestión)
- Hierro

Tome estos medicamentos al menos 30 minutos después de haber tomado ARI 139 comprimidos.

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Toma de ARI 139 con los alimentos y bebidas**

Es muy importante que NO tome ARI 139 comprimidos junto con alimentos o con bebidas (diferentes al agua corriente) porque pueden interferir. En particular, no tome este medicamento al mismo tiempo que productos lácteos (tales como la leche) ya que contienen calcio (ver sección 2, “Toma de ARI 139 con otros medicamentos”).

Tome alimentos y bebidas (diferentes al agua corriente) al menos 30 minutos después de haber tomado ARI 139 comprimidos.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

NO tome ARI 139 si usted pudiera estar embarazada, está embarazada o planea quedarse embarazada (ver sección 2, "No tome ARI 139"). Se desconoce el riesgo potencial asociado del uso de risedronato de sodio (principio activo de ARI 139) en mujeres embarazadas.

NO tome ARI 139 si está amamantando (ver sección 2, "No tome ARI 139").

ARI 139 sólo puede utilizarse en mujeres posmenopáusicas.

Si está embarazada o amamantando, piensa quedarse embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se desconoce si ARI 139 afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**ARI 139 contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR ARI 139 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.**

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

Este medicamento es para vía oral.

#### **Dosis recomendada:**

Los comprimidos de ARI 139 se deben tomar los MISMOS dos días consecutivos de cada mes, por ejemplo, los días 1 y 2, ó 15 y 16 del mes.

Elija los DOS días consecutivos que mejor se adapten a su horario para tomar ARI 139. Tome UN comprimido de ARI 139 por la mañana del primer día elegido. Tome el SEGUNDO comprimido la mañana del día siguiente.

Repetir cada mes manteniendo los mismos dos días consecutivos. Para ayudarle a recordar cuándo debe tomar de nuevo los comprimidos, puede marcarlo en su calendario con un bolígrafo o una pegatina.

#### **CUÁNDO tomar los comprimidos de ARI 139**

Tome el comprimido de ARI 139 al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida del día (excepto en el caso de que esta bebida fuera agua corriente) u otro medicamento del día.

#### **CÓMO tomar los comprimidos de ARI 139**

- Tome el comprimido estando en posición erguida, ya sea sentado o de pie, para evitar ardor de estómago.
- Trague el comprimido con al menos un vaso (120 ml) de agua corriente (agua del grifo). No tome el comprimido con agua mineral u otras bebidas que no sean agua corriente.
- Trague el comprimido entero. No lo chupe ni mastique.
- No debe tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido.

El médico le indicará si debe tomar calcio y suplementos vitamínicos, si la cantidad que toma usted de éstos en su dieta no es suficiente.

#### **Si toma más ARI 139 del que debiera**

Si usted o alguien accidentalmente ha tomado más comprimidos de ARI 139 que los prescritos, beba un vaso de leche lleno y acuda al médico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, indicando el nombre del medicamento y la cantidad tomada

**Si olvidó tomar ARI 139**

Usted olvidó	Cuándo	Qué hacer
1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> comprimidos	Faltan más de 7 días para la siguiente dosis mensual	Tome el 1er comprimido la mañana siguiente y el 2 <sup>o</sup> comprimido la mañana del día siguiente
	La siguiente dosis mensual es dentro de los 7 días siguientes	No tome los comprimidos que ha olvidado
2 <sup>o</sup> comprimido sólo	Faltan más de 7 días para la siguiente dosis mensual	Tome el 2 <sup>o</sup> comprimido la mañana siguiente
	La siguiente dosis mensual es dentro de los 7 días siguientes	No tome el comprimido que ha olvidado
<b>Al mes siguiente, tome los comprimidos otra vez del modo normal</b>		

En cualquier caso:

- Si olvidó su dosis de ARI 139 por la mañana, NO la tome más tarde durante el día
- NO tome tres comprimidos en la misma semana.

**Si interrumpe el tratamiento con ARI 139**

Si deja de tomar el tratamiento usted podría comenzar a perder masa ósea. Por favor consulte con su médico antes de decidir interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.**

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

**Deje de tomar ARI 139 y acuda al médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas:**

- Síntomas de reacción alérgica grave como:
  - Hinchazón de cara, lengua o garganta
  - Dificultad para tragar
  - Ronchas y dificultad para respirar
- Reacciones graves cutáneas tales como:
  - Ampollas en la piel, boca, ojos y otras superficies húmedas del cuerpo (genitales) (Síndrome de Stevens Johnson).
  - Manchas rojas palpables en la piel (vasculitis leucocitoclástica).
  - Erupción en muchas partes del cuerpo y/o pérdida de la capa externa de la piel (necrólisis epidérmica tóxica).

**Informe a su médico rápidamente si experimentara los siguientes efectos adversos:**



- Inflamación de los ojos, normalmente con dolor, enrojecimiento y sensibilidad a la luz.
- Necrosis ósea de la mandíbula (osteonecrosis) asociadas con retraso de la cicatrización e infección, frecuentemente tras la extracción de un diente (véase sección 2 "Advertencias y precauciones").
- Síntomas del esófago como dolor al tragar, dificultad para tragar, dolor de pecho o aparición o empeoramiento de ardor de estómago.

Fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur.

Sin embargo en estudios clínicos los otros efectos adversos que se observaron fueron generalmente leves y no causaron que el paciente interrumpiera el tratamiento.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):**

- Indigestión, náuseas, vómitos, dolor de estómago, malestar o calambres en el estómago, estreñimiento, sensación de plenitud, distensión abdominal, diarrea.
- Dolor en sus huesos, músculos o articulaciones.
- Dolor de cabeza.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- Inflamación o úlcera del esófago (el conducto que une la boca con el estómago) causando dificultad y dolor al tragar (ver también sección 2, "Advertencias y precauciones"), inflamación del estómago y el duodeno (intestino donde desemboca el estómago).
- Inflamación de la parte coloreada del ojo (el iris) (ojos enrojecidos doloridos con posibles cambios en la visión).
- Fiebre y/o síntomas gripales.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes):**

- Inflamación de la lengua (enrojecida, hinchada, posiblemente con dolor), estrechamiento del esófago (conducto que une la boca con el estómago).
- Se han comunicado pruebas anormales del hígado. Esto sólo puede ser diagnosticado mediante análisis de sangre.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):**

- Informe a su doctor si tiene dolor de oído, secreción de oído y/o infección de oído. Pueden ser signos de daño en el hueso del oído.

Durante su uso post-comercialización, se han comunicado (frecuencia no conocida):

- Pérdida de pelo.
- Alteraciones del hígado, en algunos casos graves.

Raramente, al inicio del tratamiento, se ha observado una disminución de los niveles de fosfato y calcio en sangre en algunos pacientes. Estos cambios son habitualmente pequeños y no causan síntomas.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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.

Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478

Sitio web: [www.laboratorio-ariston.com.ar](http://www.laboratorio-ariston.com.ar)

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

#### 5. CONSERVACIÓN DE ARI 139 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ARI 139 comprimidos recubiertos se debe conservar a temperatura inferior a 25°C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

#### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar ARI 139 comprimidos recubiertos después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### 6. INFORMACIÓN ADICIONAL.

##### Composición de ARI 139 comprimidos recubiertos

Principio activo: Risedronato sódico hemipentahidratado (equivalente 172,00 mg a 150 mg de Risedronato sódico); Excipientes: Cellactosa 116,00 mg; Almidón glicolato sódico 6,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,50 mg; Estearato de Magnesio 4,50 mg; Alcohol Polivinílico 3,58 mg; Polietilenglicol 3350 1,82 mg; Talco 1,32 mg; Dióxido de Titanio 2,26 mg; Laca Azul brillante 0,015 mg; Laca amarillo tartrazina 0,007 mg

##### PRESENTACIONES:

ARI 139 comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

QUIMICA ARISTON S.A.I.C. O'Connor 555/559 (1707) Villa Sarmiento. Pdo. Morón. Pcia. de Buenos Aires. Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina  
CUIL 27064187215

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.  
CUIT 30501257954  
Directorio

8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

**ARI 139**  
**RISEDRONATO SODICO**

*Comprimidos recubiertos*

*Venta bajo receta*

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Risedronato sódico hemipentahidratado ( equivalente.....	172,00 mg
a 150 mg de Risedronato sódico)	
Cellactosa .....	116,00 mg
Almidón glicolato sódico .....	6,00 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	1,50 mg
Estearato de Magnesio .....	4,50 mg
Alcohol Polivinílico .....	3,58 mg
Polietilenglicol 3350 .....	1,82 mg
Talco .....	1,32 mg
Dióxido de Titanio .....	2,26 mg
Laca Azul brillante .....	0,015 mg
Laca amarillo tartrazina .....	0,007 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Risedronato (Risedronato de sodio) en comprimidos es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica y modula el metabolismo óseo.

**INDICACIONES**

Osteoporosis postmenopáusica

Risedronato está indicado en el tratamiento y prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Risedronato reduce la incidencia de fracturas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**Mecanismo de acción/Farmacodinamia**

Risedronato tiene una afinidad por los cristales de hidroxiapatita en los huesos y actúa como agente antiresortivo. A nivel celular, Risedronato inhibe los osteoclastos. Los osteoclastos se adhieren normalmente a la superficie ósea, pero muestran evidencias de resorción activa reducida (por ejemplo, falta de borde rugoso). La histomorfometría en ratas, perros y cobayos mostró que el tratamiento con Risedronato reduce el recambio óseo (frecuencia de activación, es decir, el índice en el que los sitios de remodelación ósea se activan) y la resorción ósea en sitios de remodelación.

El tratamiento con Risedronato disminuye el elevado índice de recambio óseo que se ve generalmente en osteoporosis postmenopáusica. En ensayos clínicos, la administración de Risedronato a mujeres postmenopáusicas dio como resultado disminuciones en marcadores bioquímicos de recambio óseo, incluyendo deoxipiridinolina/creatinina en orina y telopéptido N reticulado de colágeno en orina (marcadores de resorción ósea) y fosfatasa

alcalina ósea en sangre (marcador de formación ósea). En la dosis de 5 mg, hubo disminuciones evidentes de deoxipiridinolina/creatinina dentro de los 14 días de tratamiento. Como se esperaba, se observaron cambios en los marcadores de formación ósea más tarde que los cambios en los marcadores de resorción, debido a la naturaleza combinada de la resorción ósea y formación ósea; hubo disminuciones en la fosfatasa alcalina ósea de aproximadamente 20% dentro de los 3 meses de tratamiento. Los marcadores de recambio óseo llegaron a un nadir de aproximadamente el 40% por debajo de valores de referencia al sexto mes de tratamiento y permanecieron estables con un tratamiento ininterrumpido de hasta 3 años.

El recambio óseo disminuye a partir de los 14 días y como máximo dentro de los 6 meses de tratamiento, con el logro de un nuevo estado estable que se aproxima más aún al índice de regeneración ósea visto en mujeres premenopáusicas. En un estudio de un año que compara los regímenes de dosis orales diarias versus semanales de Risedronato para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, Risedronato 5 mg por día y Risedronato 35 mg una vez por semana disminuyó el telopéptido N reticulado de colágeno en orina en un 60% y 61 % respectivamente. Además, la fosfatasa alcalina ósea en sangre también se redujo en un 42% y 41% en los grupos de Risedronato 5 mg por día y Risedronato 35 mg una vez por semana, respectivamente. Cuando las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis fueron tratadas por un año con Risedronato 5 mg por día o 75 mg durante dos días consecutivos por mes, el telopéptido N reticulado de colágeno en orina disminuyó en un 54% y 52% respectivamente, y la fosfatasa alcalina ósea en sangre se redujo en un 36% y 35% respectivamente. En un estudio de un año que compara Risedronato 5 mg por día con Risedronato 150 mg una vez por mes en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, el telopéptido N reticulado de colágeno en orina disminuyó en un 52% y 49% respectivamente, y la fosfatasa alcalina ósea en sangre se redujo en un 31% y 32% respectivamente.

### **Farmacocinética**

#### Absorción:

La absorción después de una dosis oral es relativamente rápida ( $t_{max} \sim 1$  hora) y ocurre a través del tracto gastrointestinal superior. La fracción de la dosis absorbida es independiente de la dosis en el rango estudiado (dosis única: de 2,5 mg a 30 mg; dosis múltiple: de 2,5 mg a 5 mg). El estado estable en sangre se observa dentro de los 57 días de la dosis diaria. La biodisponibilidad oral absoluta media del comprimido de 30 mg es de 0,63% (90% le: 0,54% a 0,75%) y es comparable a una solución. La cantidad de absorción de una dosis de 30 mg (tres comprimidos de 10 mg) cuando se administran 0,5 horas antes del desayuno se reduce en un 55% en comparación con la dosis en ayunas sin ingerir alimentos ni líquidos por 10 horas antes o 4 horas después de la dosis. La dosis una hora antes del desayuno reduce la cantidad de absorción en un 30% en comparación con la dosis en ayunas.

La dosis de 0,5 horas antes del desayuno o 2 horas después de la cena da como resultado una cantidad similar de absorción. Risedronato es efectivo cuando se administra por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

#### Distribución:

El volumen medio de distribución de Risedronato en estado estable es de 13,8 L/kg en seres humanos.

La unión a proteína plasmática humana del fármaco es de aproximadamente 24%.

Los estudios preclínicos en ratas y perros con administración por vía intravenosa de dosis únicas de [14C] Risedronato indican que aproximadamente el 60% de la dosis se distribuye en el hueso. El resto de la dosis se excreta por orina. Después de múltiples dosis orales en ratas, la captación de Risedronato en tejidos blandos estuvo en el rango del 0,001% al 0,01%.

Metabolismo:

No hay evidencias de metabolismo sistémico de Risedronato.

Eliminación:

En sujetos jóvenes sanos, aproximadamente la mitad de la dosis absorbida de Risedronato se excretó en la orina dentro de las 24 horas, y un 85% de la dosis intravenosa se recuperó en la orina en 28 días. Según un modelado simultáneo de datos en sangre y orina, la depuración renal media fue de 105 ml/min (eV = 34%) y la depuración total media fue de 122 ml/min (eV = 19%), cuya diferencia principalmente refleja una depuración no renal o depuración debido a absorción ósea. La depuración renal no depende de la concentración y existe una relación lineal entre la depuración renal y la depuración de creatinina. El fármaco no absorbido se elimina en cambio en las heces. En mujeres postmenopáusicas osteopénicas, la  $t_{1/2}$  exponencial terminal fue de 561 horas, la depuración renal media fue de 52 ml/min (CV = 25%) y la depuración total media fue de 73 ml/min (CV = 15%).

Poblaciones especiales:

Niños: La farmacocinética del Risedronato no se ha estudiado en pacientes pediátricos (<18 años de edad).

Género: La biodisponibilidad y farmacocinética después de la administración oral son similares en hombres y mujeres.

Ancianos: La biodisponibilidad y disposición son similares en sujetos ancianos (>60 años) y más jóvenes. No se precisa ajuste de dosis.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

Insuficiencia renal: El Risedronato se excreta sin cambio principalmente a través del riñón. En comparación con personas con función renal normal, la depuración renal de Risedronato disminuyó en alrededor del 70% de los pacientes con depuración de creatinina de aproximadamente 30 ml/min.

No se recomienda usar Risedronato en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina  $\leq$ 30 ml/min) por la falta de experiencia clínica. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina > 30 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para evaluar la seguridad o eficiencia del Risedronato en pacientes con insuficiencia hepática, pero por los datos obtenidos de estudios en animales de experimentación, es poco probable que se precise ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Risedronato se debe tomar por lo menos 30 minutos antes de la primera ingesta de alimentos o líquidos del día excepto agua.

Para facilitar el paso del comprimido al estómago Risedronato debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua natural (200 cm<sup>3</sup>). Los pacientes no deben acostarse en los próximos 30 minutos después de tomar el medicamento [véase Precauciones y Advertencias].

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta es inadecuada [véase Advertencias y precauciones]. Los complementos de calcio y los

medicamentos que contienen calcio, aluminio y magnesio pueden interferir con la absorción de Risedronato y deben tomarse en un momento diferente del día. No se recomienda usar Risedronato en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). No se necesita ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina ~30 ml/min, ni en ancianos.

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica [véase Indicaciones].

El régimen recomendado es:

- un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez por mes.

Prevención de osteoporosis postmenopáusica

El régimen recomendado es:

- un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez por mes.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Incapacidad para pararse o sentarse erguido durante por lo menos 30 minutos [ver Precauciones y Advertencias].

- Hipocalcemia [ver Precauciones y Advertencias].

- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Los bifosfonatos, incluyendo Risedronato, pueden causar trastornos gastrointestinales como disfagia, esotagitis y úlceras esofágicas o gástricas.

Risedronato debe tomarse de acuerdo con las instrucciones posológicas para minimizar el riesgo de que ocurra esto. Los pacientes deben interrumpir su uso si ocurren síntomas nuevos o empeoran los existentes [ver Contraindicaciones, Reacciones Adversas]. No masticar el comprimido recubierto.

#### Metabolismo mineral

Hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral deben tratarse con eficacia antes de comenzar la terapia con Risedronato. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes.

#### Osteonecrosis de mandíbula

Se ha registrado osteonecrosis, principalmente en la mandíbula, en pacientes tratados con bisfosfonatos [ver Reacciones Adversas]. La mayoría de los casos han sido en pacientes oncológicos que reciben tratamientos dentales como la extracción de un diente, pero algunos casos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica u otros diagnósticos. La mayoría de los casos han sido reportados en pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa pero algunos han sido en pacientes que reciben tratamiento oral.

No hay datos disponibles sobre pacientes que precisan procedimientos dentales para sugerir si la interrupción del tratamiento con bisfosfonato, antes del procedimiento, reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. El criterio clínico del médico debe guiar el plan de administración de cada paciente basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio [ver Reacciones Adversas].

#### Dolor musculoesquelético.

En la experiencia post-comercialización, han habido informes de dolor óseo, articular y / o muscular grave e incapacitante ocasionalmente en pacientes que toman bisfosfonatos [ver Reacciones Adversas].

El tiempo de inicio de síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar el tratamiento con el fármaco. La mayoría de los pacientes experimentaron un alivio en los síntomas después de interrumpir la medicación. Un subgrupo experimentó una recurrencia de síntomas cuando se lo reexpuso al mismo fármaco u otro bisfosfonato. Considere interrumpir el uso si se desarrollan síntomas graves.

Las fracturas atípicas subtrocanterias del fémur son las fracturas que se producen en el hueso, justo debajo de la articulación de la cadera. Las fracturas diafisarias del fémur que se producen en la parte larga del hueso, son muy poco frecuentes y parecen representar menos del 1% de todas las fracturas de cadera y el fémur en general. Aunque no está claro si los bisfosfonatos son la causa, las fracturas de fémur inusuales se han producido predominantemente en pacientes que toman bisfosfonatos.

#### Insuficiencia renal

No se recomienda usar Risedronato en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min).

#### Interacciones con pruebas de laboratorio

Se sabe que los bisfosfonatos interfieren con el uso de agentes para el diagnóstico óseo por imágenes. No se han realizado estudios específicos con Risedronato.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se realizaron estudios específicos de interacción entre medicamentos. El Risedronato no se metaboliza y no induce ni inhibe a las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos.

#### Suplementos de calcio/antiácidos

La administración concurrente de Risedronato y calcio, antiácidos o medicamentos orales que contienen cationes divalentes interfieren con la absorción de Risedronato.

#### Terapia de sustitución hormonal

Se ha realizado un estudio de aproximadamente 500 mujeres postmenopáusicas hasta la fecha en el que el tratamiento con Risedronato (5 mg por día) más terapia de sustitución con estrógenos se comparó con la terapia de sustitución con estrógenos sola. La exposición a los fármacos fue durante aproximadamente 12 a 18 meses y el endpoint principal fue un cambio en la densitometría ósea (DMO).

Cuando se considere apropiado, se puede usar Risedronato concomitantemente con la terapia de sustitución hormonal.

#### Aspirina / Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Estudios de osteoporosis de fase 3 con Risedronato que incluyeron a más de 5700 pacientes evidenciaron que el uso de aspirina se registró en el 31% de ellos, 24% de los cuales eran usuarios regulares (tres o más días por semana). El 48% de los pacientes informaron uso de AINEs, 21% de los cuales eran usuarios regulares.

Entre los usuarios regulares de aspirina o AINEs, la incidencia de experiencias adversas gastrointestinales superiores en pacientes tratados con placebo (24,8%) fue similar a la de pacientes tratados con Risedronato (24,5%).

#### Bloqueantes H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba protónica (PPI, por sus siglas en inglés)

Estudios de osteoporosis de fase 3 con Risedronato que incluyeron a más de 5700 pacientes evidenciaron que el uso de bloqueantes H<sub>2</sub> y/o PPI se registró en el 21% de ellos. Entre estos pacientes, la incidencia de experiencias adversas gastrointestinales superiores en pacientes tratados con placebo fue similar a la de los pacientes tratados con Risedronato.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### Embarazo

Embarazo Categoría C: Disminuyó la supervivencia de neonatos en ratas tratadas durante la gestación con dosis orales = 16 mg/kg/día (aproximadamente 5,2 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). El peso corporal disminuyó en neonatos de hembras tratadas con 80 mg/kg (aproximadamente 26 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). En ratas tratadas durante la gestación, el número de fetos que muestran osificación incompleta de esternebra o cráneo aumentó considerablemente a nivel estadístico a 7,1 mg/kg/día (aproximadamente 2,3 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). Aumentó la osificación incompleta y esternebras no osificadas en ratas tratadas con dosis orales = 16 mg/kg/día (aproximadamente 5,2 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). Se observó una baja incidencia de paladar hendido en fetos de ratas hembras tratadas con dosis orales = 3,2 mg/kg/día (aproximadamente una vez la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). La relevancia de este hallazgo en el uso humano de Risedronato no es clara. No se vieron efectos considerables de osificación fetal en conejas tratadas con dosis orales = 10 mg/kg/día durante la gestación (aproximadamente 6,7 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). No obstante, en conejas tratadas con 10 mg/kg/día, una de catorce crías fue abortada y una de catorce crías nació prematuramente. De manera similar a otros bisfosfonatos, el tratamiento durante el apareamiento y la gestación con dosis tan bajas como 3,2 mg/kg/día (aproximadamente una vez la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>) dio como resultado hipocalcemia periparturienta y mortalidad en ratas preñadas que pueden dar a luz.

Se incorporan bisfosfonatos en la matriz ósea, desde la cual se liberan gradualmente en períodos de semanas a años. La cantidad de incorporación de bisfosfonatos en el hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para volverse a liberar en la circulación sistémica, se relaciona directamente con la dosis y duración del uso de bisfosfonatos. No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos.

No obstante, hay un riesgo teórico de daño fetal, principalmente esquelético, si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de terapia con bisfosfonatos. No se ha estudiado impacto de variables como el tiempo entre el cese de la terapia con bisfosfonatos a la concepción, el bisfosfonato específico utilizado y la vía de administración (intravenosa versus oral) en el riesgo.

No hay estudios adecuados bien controlados de Risedronato en mujeres embarazadas. Se debería utilizar Risedronato durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

### Lactancia

Se detectó Risedronato en crías expuestas a ratas lactantes durante un periodo post dosis de 24 horas, que indicó un pequeño grado de transferencia láctea. Se desconoce si Risedronato se excreta en la leche humana. Debido a que se excretan muchos fármacos en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en infantes lactantes por Risedronato, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Uso pediátrico

La seguridad y efectividad del uso de Risedronato en pacientes pediátricos no se ha establecido.



### Uso geriátrico

De los pacientes que recibieron Risedronato en estudios de osteoporosis postmenopáusica, el 47% tenía de 65 a 75 años, y el 17% tenía más de 75. Las proporciones correspondientes fueron del 26% y 11 % en ensayos de osteoporosis inducidos por glucocorticoides, y del 40% y 26% en ensayos de enfermedad de Pagel. No se observaron deficiencias generales en la eficacia entre pacientes geriátricos y más jóvenes en estos estudios. En el ensayo de osteoporosis masculina, el 28% de los pacientes que recibieron Risedronato tenían entre 65 y 75 años de edad y el 9% tenían más de 75. La respuesta de DMO en la espina lumbar para Risedronato en comparación con el placebo fue del 5,6% para sujetos de <65 años y del 2,9% para sujetos =65 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes geriátricos y más jóvenes en los ensayos con Risedronato, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad.

### **REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad de Risedronato 5 mg una vez por día en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica se evaluó en cuatro ensayos multicéntricos aleatorizados, a doble ciego, controlados por placebo de 3232 mujeres de 38 a 85 años de edad con osteoporosis postmenopáusica. La duración de los ensayos fue de hasta tres años, con 1619 pacientes tratados con placebo y 1613 pacientes tratados con Risedronato 5 mg. Se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de fármacos no esteroides antiinflamatorios, inhibidores de bomba protónica y antagonistas H<sub>2</sub> en estos ensayos clínicos. Todas las mujeres recibieron 1000 mg de calcio elemental y suplemento de vitamina D de hasta 500 UI por día si su nivel de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> era menor al normal en el valor de referencia.

La incidencia de la mortalidad por cualquier causa era de 2,0% en el grupo de placebo y 1,7% en el grupo de Risedronato 5 mg por día. La incidencia de efectos adversos graves era de 24,6% en el grupo de placebo y 27,2% en el grupo de Risedronato 5 mg por día. El porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a efectos adversos era del 15,6% en el grupo de placebo y 14,8% en el grupo de Risedronato 5 mg. La Tabla 1 enumera efectos adversos de los ensayos de osteoporosis postmenopáusica fase III registrados en 5% de los pacientes. Los efectos adversos aparecen sin atribución de causalidad.

Tabla 1

<b>Efectos adversos que ocurren con una frecuencia de 2:5% en estudios de fase III en mujeres Postmenopáusicas</b>		
	<b>Placebo N= 1619</b>	<b>Risedronato 5 mg N= 1613</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
Organismo como un todo		
Infección	29,9	31,1
Dolor de espalda	26,1	28,0
Lesión accidental	16,8	16,9
Dolor	14,0	14,1
Dolor abdominal	9,9	12,2
Síndrome de la gripe	11,6	10,5
Dolor de cabeza		

Astenia	10,8	9,9
Dolor de cuello -\	4,5	5,4
Dolor de pecho	4,7	5,4
Reacción alérgica.	5,1	5,0
Sistema cardiovascular	5,9	3,8
Hipertensión		
Sistema digestivo	9,8	10,5
Constipación	12,6	12,9
Diarrea	10,0	10,8
Dispepsia	10,6	10,8
Náusea	11,2	10,5
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Edema periférico	8,8	7,7
Sistema musculoesquelético		
Artralgia	22,1	23,7
Artritis	10,1	9,6
Fractura ósea traumática	12,3	9,3
Trastorno articular	5,3	7,0
Mialgia	6,2	6,7
Dolor óseo	4,8	5,3
Sistema nervioso		
Mareos	5,7	7,1
Depresión	6,1	6,8
Insomnio	4,6	5,0
Sistema respiratorio		
Bronquitis	10,4	10,0
Sinusitis	9,1	8,7
Rinitis	5,1	6,2
Faringitis	5,0	6,0
Tos frecuente	6,3	5,9
Sistema tegumentario		
Rash	7,1	7,9
Sentidos especiales		
Catarata	5,7	6,5
Sistema urogenital		
Infección del tracto urinario	10,4	11,1

**Efectos gastrointestinales adversos:** la incidencia de efectos adversos en el grupo placebo y el grupo Risedronato 5 mg por día fue: dolor abdominal (9,9% vs. 12,2%), diarrea (10,0% vs. 10,8%), dispepsia (10,6% vs. 10,8%), y gastritis (2,3% vs. 2,7%). Se han registrado casos no frecuentes de duodenitis y glositis en el grupo Risedronato 5 mg por día (0,1% a 1%). En pacientes con enfermedad gastrointestinal superior activa en el valor de referencia, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales superiores fue similar entre los grupos placebo y Risedronato 5 mg por día.

**Efectos adversos musculoesqueléticos:** La incidencia de efectos adversos en el grupo placebo y el grupo Risedronato 5 mg por día fue: dolor de espalda (26,1% vs. 28,0%), artralgia (22,1% vs. 23,7%), mialgia (6,2% vs. 6,7%), y dolor óseo (4,8% vs. 5,3%).

**Hallazgos de pruebas de laboratorio:** A través de los estudios de fase III, se observaron disminuciones momentáneas del valor de referencia de calcio en sangre (<1 %) y fosfato en sangre (<3%) y aumentos compensatorios en los niveles de hormona paratiroidea (HPT) en sangre «30%) durante un periodo de 6 meses en ensayos clínicos de osteoporosis tratados con Risedronato 5 mg por día. No hubo diferencias considerables en los niveles de calcio, fosfato o HPT en sangre entre placebo y Risedronato 5 mg una vez por día durante 3 años. Se observaron niveles de calcio en sangre por debajo de los 8 mg/dl en 18 pacientes, 9 (0,5%) en cada grupo de tratamiento (placebo y Risedronato 5 mg una vez por día). Se observaron niveles de fósforo en sangre por debajo de los 2 mg/dl en 14 pacientes, 3 (0,2%) en el grupo placebo y 11 (0,6%) en el grupo Risedronato 5 mg una vez por día. Se han registrado casos no frecuentes (<0,1 %) de prueba función hepática anormal.

**Hallazgos endoscópicos:** En los ensayos clínicos de Risedronato, se recomendó una evaluación endoscópica de cualquier paciente con quejas gastrointestinales moderadas a graves, mientras se mantenía el ciego. Se realizaron endoscopías en igual número de pacientes entre los grupos placebo y los tratados con Risedronato [75 (14,5%) placebo; 75 (11,9%) Risedronato].

Los hallazgos clínicamente importantes (perforaciones, úlceras o sangrado) entre esta población sintomática fueron similares entre ambos grupos (51% placebo; 39% Risedronato).

#### Dosis una vez por mes

Se evaluó la seguridad de Risedronato 150 mg administrado una vez por mes para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica en un estudio multicéntrico a doble ciego en mujeres postmenopáusicas de 50 a 88 años de edad. La duración de los ensayos fue de un año, con 642 pacientes tratados con Risedronato 5 mg diarios y 650 con Risedronato 150 mg una vez por mes. Se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H<sub>2</sub>, en estos ensayos clínicos. Todas las mujeres recibieron 1000 mg de calcio elemental más suplemento de 1000 UI de vitamina D por día.

La incidencia de la mortalidad por cualquier causa fue del 0,5% en el grupo Risedronato 5 mg por día y del 0,0 % en el grupo Risedronato 150 mg una vez por mes. La incidencia de efectos adversos graves fue del 4,2% en el grupo Risedronato 5 mg por día y del 6,2% en el grupo Risedronato 150 mg una vez por mes. El porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a efectos adversos graves fue del 9,5% en el grupo Risedronato 5 mg por día y del 8,6% en el grupo Risedronato 150 mg una vez por mes.

La seguridad general y los perfiles de tolerabilidad de los dos regímenes de posología fueron similares.

**Reacciones de fase aguda:** Con el uso de bisfosfonato se han registrado síntomas que concuerdan con una reacción de fase aguda. La incidencia general de reacción de fase aguda fue del 1,1% en el grupo Risedronato 5 mg por día y del 5,2% en el grupo Risedronato 150 mg una vez por mes. Estos índices de incidencia se basan en cualquiera de los 33 síntomas similares a la reacción de fase aguda dentro de los 3 días desde la primera dosis y con una duración de 7 días o menos.

Enfermedades similares a fiebre o gripe con inicio dentro del mismo período se registraron en un 0,2% de los pacientes con Risedronato 5 mg por día y el 1,4% de pacientes con Risedronato 150 mg una vez por mes.

Efectos adversos gastrointestinales: Un mayor porcentaje de pacientes experimentaron diarrea con Risedronato 150 mg una vez por mes en comparación con 5 mg por día (8,2% vs. 4,7% respectivamente). El grupo Risedronato 150 mg una vez por mes dio como resultado una mayor incidencia de interrupción debido a dolor abdominal superior (2,5% vs. 1,4%) y diarrea (0,8% vs. 0,0%) en comparación con el grupo Risedronato 5 mg por día. La mayoría de estos efectos ocurrió después de algunos días de la primera dosis. La incidencia de vómitos que llevó a la interrupción fue la misma en ambos grupos (0,3% vs. 0,3%).

Efectos adversos oftalmológicos: Ninguno de los pacientes tratados con Risedronato 150 mg una vez por mes registraron inflamación ocular como uveítis, escleritis o iritis. Dos pacientes tratados con Risedronato 5 mg por día registraron iritis.

Hallazgos de pruebas de laboratorio: Cuando se comparó Risedronato 5 mg por día con Risedronato 150 mg una vez por mes en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los cambios porcentuales medios del valor de referencia a los 12 meses fueron del 0,1% y 0,3% para calcio en sangre, -2,3% y -2,3% para fosfato y 8,3% y 4,8% para HPT, respectivamente. En comparación con el grupo Risedronato 5 mg por día, Risedronato 150 mg una vez por mes dio como resultado una incidencia levemente mayor de hipocalcemia al final del primer mes de tratamiento (0,2% vs. 2,2%). Por lo tanto, la incidencia de hipocalcemia con estos regímenes fue similar de aproximadamente el 2%.

#### Experiencia postcomercialización

Como estas reacciones adversas son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación casual con la exposición al fármaco.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en la piel en raras ocasiones, incluyendo angioedema, rash generalizado y reacciones bullosas de la piel, algunas graves.

#### Efectos gastrointestinales adversos

Se han registrado efectos que incluyen irritación gastrointestinal superior, como esofagitis y úlceras esofágicas y gástricas.

#### Dolor musculoesquelético

Se han registrado casos poco frecuentes de dolor óseo, articular o muscular, descritos como graves o incapacitantes [véase Precauciones y Advertencias].

#### Inflamación ocular.

Se han registrado casos poco frecuentes de inflamación ocular incluyendo iritis y uveítis.

#### Osteonecrosis de mandíbula.

Se han registrado casos de osteonecrosis de mandíbula en raras oportunidades [véase Precauciones y Advertencias]

## **TOXICOLOGIA NO CLINICA**

### Carcinogénesis. mutagénesis. alteraciones de la fertilidad

#### Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas, se administraron dosis orales diarias de hasta 2 mg/kg/día a ratas (aproximadamente 7,7 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos de 30 mg basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). No hubo hallazgos

importantes de tumores inducidos por el fármaco en ratas macho o hembra. El grupo de machos con alta dosis de 24 mg/kg/día concluyó el estudio temprano (semana 93) debido a la excesiva toxicidad, y no se incluyeron datos de este grupo en la evaluación estadística de los resultados del estudio. En un estudio de carcinogenicidad de 80 semanas, se administraron dosis orales diarias de hasta 32 mg/kg/día a ratones (aproximadamente 6,4 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos de 30 mg basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). No hubo hallazgos importantes de tumores inducidos por el fármaco en ratones macho o hembra.

#### Mutagénesis

El Risedronato no mostró toxicidad genética en los siguientes ensayos: mutagénesis bacterial in vitro en Salmonella y E. coli (test de Ames), mutagénesis en células de mamíferos en el ensayo de CHO/HGPRT, síntesis de ADN no programada en hepatocitos de ratas y evaluación de aberraciones cromosómicas in vivo en médula ósea de ratas. El Risedronato fue positivo en un ensayo de aberración cromosómica en células CHO a concentraciones altamente citotóxicas (>675 mcg/mL, supervivencia de 6% a 7%). Cuando se repitió el ensayo en dosis que mostraban una supervivencia celular apropiada (29%), no hubo evidencia de daño cromosómico.

#### Alteraciones de la fertilidad

En ratas hembra, se inhibió la ovulación con dosis orales de 16 mg/kg/día (aproximadamente 5,2 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en el área corporal, mg/m<sup>2</sup>). Se observó disminución de implantación en ratas hembra tratadas con dosis orales = 7 mg/kg/día (aproximadamente 2,3 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). En ratas macho, se observó atrofia e inflamación de testículo y epidídimo con dosis orales de 40 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en área corporal, mg/m<sup>2</sup>). Se observó atrofia testicular en ratas macho después de 13 semanas de tratamiento con dosis orales de 16 mg/kg/día (aproximadamente 5,2 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en el área corporal, mg/m<sup>2</sup>). Hubo bloqueo moderado a severo de maduración de espermátides después de 13 semanas en perros macho con dosis orales de 8 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en el área corporal, mg/m<sup>2</sup>). La gravedad de estos hallazgos tendió a aumentar con una mayor dosis y tiempo de exposición.

#### Toxicología y/ o farmacología animal

El Risedronato demostró una actividad antiosteoclástica, antiresortiva potente en ratas y cobayos ovariectomizados. La fortaleza biomecánica y en la médula ósea aumentó según la dosis con dosis orales diarias de hasta 4 y 25 veces la dosis oral recomendada humana de 5 mg basada en el área corporal (mg/m<sup>2</sup>) de ratas y cobayos respectivamente. El tratamiento con Risedronato mantuvo la correlación positiva entre DMO y fortaleza ósea y no tuvo un efecto negativo en la estructura ósea o la mineralización. En perros intactos, el Risedronato provocó un equilibrio óseo positivo al nivel de la unidad de remodelación ósea con dosis orales que oscilan entre 0,35 a 1,4 veces la dosis humana diaria de 5 mg basada en el área corporal (mg/m<sup>2</sup>).

En perros tratados con una dosis oral de 1 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis humana diaria de 5 mg basada en el área corporal, mg/m<sup>2</sup>), el Risedronato causó un retraso en la curación de fractura del radio. El retraso observado en curación de fractura es similar a otros bisfosfonatos. Este efecto no ocurrió con una dosis de 0,1 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis humana diaria de 5 mg basada en el área corporal, mg/m<sup>2</sup>).

El ensayo de Schenk para ratas, basado en el análisis histológico de la epífisis de ratas en crecimiento después del tratamiento, demostró que el Risedronato no interfería con la mineralización ósea incluso con la dosis evaluada más alta (5 mg/kg/día, por vía subcutánea), que era de aproximadamente 3500 veces la dosis antiresortiva más baja en este modelo (1,5 mcg/kg/día) y aproximadamente 800 veces la dosis humana diaria de 5 mg basada en área corporal (mg/m<sup>2</sup>). Esto indica que no es probable que Risedronato administrado según la dosis terapéutica induzca la osteomalacia.

### **SOBREDOSIFICACION**

Se pueden esperar disminuciones en el calcio y fósforo en sangre después de una sobredosis considerable en algunos pacientes. También pueden ocurrir señales y síntomas de hipocalcemia en algunos de estos pacientes. Se debe administrar leche o antiácidos que contengan calcio para aglutinar Risedronato y reducir la absorción del fármaco.

En casos de sobredosis sustancial, se puede considerar un lavado gástrico para quitar el fármaco no absorbido. Se espera que los procedimientos estándar que son efectivos para tratar hipocalcemia, incluyendo la administración intravenosa de calcio, reestablezcan la cantidad fisiológica de calcio ionizado y alivien señales y síntomas de hipocalcemia.

Se ha observado letalidad en dosis orales únicas en ratas hembra a 903 mg/kg y ratas macho en 1703 mg/kg. La dosis letal mínima en ratones y conejos fue de 4000 mg/kg y 1000 mg/kg.

Estos valores representan 320 a 620 veces la dosis humana de 30 mg basados en el área corporal (mg/m<sup>2</sup>).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 1 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 14658-7777; Hospital Fernández (011) 4801-7767/808-2655.

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.*

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión: ...../...../.....



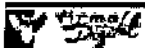
CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**DÍAZ DE LIAÑO Maria Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**



**BESSER Omar Luis**  
**Apoderado**  
**QUIMICA ARISTON SAICIF**  
**30501257954**



PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalOperatorSequence

Operator: SetPathToClip

Position: 4471



Proyecto de rótulos:

**ARI 139**  
**RISEDRONATO SODICO**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Contenido: 1 comprimido.

*Industria Argentina*

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Risedronato sódico hemipentahidratado ( equivalente.....	172,00 mg
a 150 mg de Risedronato sódico)	
Cellactosa .....	116,00 mg
Almidón glicolato sódico .....	6,00 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	1,50 mg
Estearato de Magnesio .....	4,50 mg
Alcohol Polivinílico .....	3,58 mg
Polietilenglicol 3350 .....	1,82 mg
Talco .....	1,32 mg
Dióxido de Titanio .....	2,26 mg
Laca Azul brillante .....	0,015 mg
Laca amarillo tartrazina .....	0,007 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado Nº

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para envases de 2 y 3 comprimidos recubiertos.

Proyecto de rótulos:

**ARI 139**  
**RISEDRONATO SODICO**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 100 comprimidos recubiertos. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Cada comprimido recubierto contiene:

Risedronato sódico hemipentahidratado ( equivalente.....	172,00 mg
a 150 mg de Risedronato sódico)	
Cellactosa .....	116,00 mg
Almidón glicolato sódico .....	6,00 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	1,50 mg
Estearato de Magnesio .....	4,50 mg
Alcohol Polivinílico .....	3,58 mg
Polietilenglicol 3350 .....	1,82 mg
Talco .....	1,32 mg
Dióxido de Titanio .....	2,26 mg
Laca Azul brillante .....	0,015 mg
Laca amarillo tartrazina .....	0,007 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado Nº

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmac  
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón  
Pcia. de Buenos Aires.



*firma*  
*Digital*

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

El mismo rótulo se repite para envases de 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



*firma*  
*Digital*

**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**



*firma*  
*Digital*

**BESSER Omar Luis**  
**Apoderado**  
**QUIMICA ARISTON SAICIF**  
**30501257954**



23 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9429**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58085**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000329-14-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

RISEDRONATO SODICO 150 mg COMO RISEDRONATO SODICO HEMIPENTAHIDRATO 172 mg -  
COMPRIMIDO RECUBIERTO

641800

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 1892

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798

Buenos Aires, 19 DE AGOSTO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 9429**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58085**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6283

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ARI139

Nombre Genérico (IFA/s): RISEDRONATO SODICO

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

RISEDRONATO SODICO 150 mg COMO RISEDRONATO SODICO HEMIPENTAHIDRATO 172 mg

**Excipiente (s)**

CELLACTOSE 116 mg NÚCLEO  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO  
DIOXIDO DE SILICIO 1,5 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO  
LACA ALUMINICA AMARILLO DE TARTRAZINA(CI= 19.140) 0,007 mg CUBIERTA 1  
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,015 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 3,58 mg CUBIERTA 1  
TALCO 1,32 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 3350 1,82 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 2,26 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 1 COMPRIMIDO  
BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE X 1: 1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,1  
BLISTER X 1 COMP

ENVASE X 2: 1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,2 BLISTER X 1 COMP

ENVASE X 3: 1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,3 BLISTER X 1 COMP

ENVASE X 100: 1 CAJA, 10 PROSPECTOS,10 BLISTERS X 10 COMP USO  
HOSPITALARIO

ENVASE X 200: 1 CAJA, 20 PROSPECTOS,20 BLISTERS X 10 COMP USO  
HOSPITALARIO

ENVASE X 500: 1 CAJA, 50 PROSPECTOS,50 BLISTERS X 10 COMP USO  
HOSPITALARIO

ENVASE X 1000: 1 CAJA,100 PROSPECTOS,100 BLISTERS X 10 COMP USO  
HOSPITALARIO

Presentaciones: 1, 2, 3, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: M05BA07

Acción terapéutica: DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ÓSEAS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Osteoporosis postmenopáusicas: Risedronato está indicado en el tratamiento y prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas risedronato, reduce la incidencia de fracturas.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

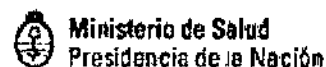
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caberos 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000329-14-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA