



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

DISPOSICIÓN N° **0 2 3 2**

BUENOS AIRES, 11 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019228-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento



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

DISPOSICIÓN N° 0232

de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N° 0 2 3 2

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial OSEOSIN y nombre/s genérico/s RISEDRONATO SODICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.



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

DISPOSICIÓN N°

**0 2 3 2**

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019228-12-4

DISPOSICIÓN N°: **0 2 3 2**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0 2 3 2**

Nombre comercial: OSEOSIN

Nombre/s genérico/s: RISEDRONATO SODICO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,  
ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA Nº  
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OSEOSIN.

Clasificación ATC: M05BA07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAUSICA PARA DISMINUIR EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES. EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAUSICA ESTABLECIDA PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS DE CADERA. TAMBIEN



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

0 2 3 2

ESTA INDICADO PARA MANTENER O INCREMENTAR LA MASA OSEA EN PACIENTES EXPUESTOS A TRATAMIENTO SISTEMICO PROLONGADO CON CORTICOSTEROIDES. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMEMNOPAUSICAS CON RIESGO INCREMENTADO DE OSTEOPOROSIS.

Concentración/es: 150 mg DE RISEDONATO SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISEDONATO SODICO 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,46 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,734 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,468 mg, FOSFATO DE SODIO MONOBASICO (MONOHIDRATO) 0,1061 mg, FOSFATO DE SODIO DIBASICO (ANHIDRO) 0,01494 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1,845 mg, LACTOSA ANHIDRA 99,23 mg, CROSPOLIDONA 4,14 mg, INDIGOTINA LACA ALUMINICA AZUL 0,1107 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOZA 2910 E5 2,767 mg, HIDROXIPROPILCELULOZA TIPO LF 0,9224 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO



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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: CANADA.

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: APOTEX INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: BLAS PARERA N° 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **0 2 3 2**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 0232

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



0232



**PROYECTO DE ROTULO  
OSEOSIN®  
RISEDROTATO SODICO 150 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Canadiense**

Contenido: 1 comprimido recubierto

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto:**

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina laca alúminica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Importado por: APOTEX S.A**

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

**Directora Técnica: Anneris Gatti - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto, Ontario - Canadá**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Anneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fulkone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

**PROYECTO DE ROTULO  
OSEOSIN®  
RISEDROTATO SODICO 150 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Canadiense**

Contenido: 2 comprimidos recubiertos

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto:**

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina laca alúrnica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Importado por: APOTEX S.A**

Bías Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

**Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto, Ontario - Canadá**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Furlone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

**PROYECTO DE ROTULO  
OSEOSIN®  
RISEDROTATO SODICO 150 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Canadiense**

Contenido: 3 comprimidos recubiertos

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto:**

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina laca alúminica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Importado por: APOTEX S.A**

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

**Directora Técnica: Anneris Gatti - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto, Ontario - Canadá**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Anneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fullana  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0 2 3 2

**PROYECTO DE ROTULO  
OSEOSIN®  
RISEDROTATO SODICO 150 mg**

**Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta**

**Industria Canadiense**

**Contenido: 100 comprimidos recubiertos  
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE**

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto:**

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2010 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina iaca alúminica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Importado por: APOTEX S.A**

Bias Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

**Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto, Ontario - Canadá**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leopardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0 2 3 2

**PROYECTO DE ROTULO  
OSEOSIN®  
RISEDROTATO SODICO 150 mg**

**Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta**

**Industria Canadiense**

**Contenido: 500 comprimidos recubiertos  
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE**

**Fórmula Cual-cuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto:**

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina taca alúminica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Importado por: APOTEX S.A**

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

**Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica**

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto, Ontario - Canadá**


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

  
Firma: Amneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

  
Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

**OSEOSIN®**  
**RISEDRONATO SODICO 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Venta Bajo Receta**  
**Industria Canadiense**

**FORMULA**

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Risedronato Sódico (como Risedronato Sódico hemipentahidrato)..... 150 mg.  
Excipientes: Lactosa anhidra; Crospovidona ; Estearato de magnesio ; Dióxido de silicio coloidal; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 E-5; Hidroxipropilcelulosa LF; Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio; Indigotina laca aluminica (Azul #2); Fosfato de Sodio monobásico; Fosfato de Sodio dibásico.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiesteoporótico.  
Código ATC: M05BA07

**INDICACIONES**

OSEOSIN está indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales.

En la osteoporosis posmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. También está indicado para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo incrementado de osteoporosis.

**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 marcadoras 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 (tmax - 1 hora) y ocurre a través del tracto gastrointestinal superior. La fracción de la dosis absorbida es independiente de la dosis

Farm. Annalisa Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fulione  
Aprobado  
APOTEX S.A.



0232

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% ic: 0,54% a 0,75%) y es comparable a una solución. La cantidad absorbida 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 [<sup>14</sup>C] 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 (CV = 34%) y la depuración total media fue de 122 mL/min (CV = 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 sin cambio en las heces. En mujeres postmenopáusicas osteopénicas, la semivida 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 < 30 mL/min) por 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**

OSEOSIN 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 postmenopáusicas [véase Indicaciones].

El régimen recomendado es:

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

Prevención de osteoporosis postmenopáusicas

El régimen recomendado es:

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

Firma: Annalisa Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fulione  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

### 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, esofagitis y 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 bifosfonatos [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 postmenopáusicas u otros diagnósticos. La mayoría de los casos han sido reportados en pacientes tratados con bifosfonatos 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 bifosfonato, 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 bifosfonatos [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 re-expuso al mismo fármaco u otro bifosfonato. 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 bifosfonatos son la causa, las fracturas de fémur inusuales se han producido predominantemente en pacientes que toman bifosfonatos.

#### 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 bifosfonatos 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 microsomiales 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

  
Farm. Annalisa Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

  
Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.





0 2 3 2

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 (24,6%) fue similar a la de pacientes tratados con RISEDRONATO (24,5%).

Bloqueantes H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba protonica (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 Paget. 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 años. La respuesta de DMQ 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.

Farm. Amnerle Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.




002232  
0232

controlados por placebo de 3232 mujeres de 38 a 85 años de edad con osteoporosis postmenopáusicas. 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 H2 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 D3 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  $\geq 5\%$  de los pacientes. Los efectos adversos aparecen sin atribución de causalidad.

(TABLA 1)

Tabla 1 Efectos adversos que ocurren con una frecuencia de $\geq 5\%$ en estudios de fase III en mujeres postmenopáusicas		
	Placebo N = 1619 %	RISEDRONATO 5mg N = 1613 %
Organismo como un todo		
Infección	29,9	31,1
Dolor de espalda	26,1	28,0
Lesión accidental	18,8	16,9
Dolor	14,0	14,1
Dolor Abdominal	9,9	12,2
Síndrome de la gripe	11,8	10,5
Dolor de cabeza	10,8	9,9
Astenia	4,5	6,4
Dolor de cuello	4,7	6,4
Dolor de pecho	5,1	5,0
Reacción Alérgica	5,9	3,8
Sistema Cardiovascular		
Hipertensión	9,8	10,5
Sistema digestivo		
Constipación	12,8	12,9
Diarrea	10,0	10,8
Dispepsia	10,6	10,8
Náusea	11,2	10,5
Trastorno 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

  
Farm. Annarita Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

  
Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

**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 endoscopias 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 postmenopáusicas 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 pacientes con RISEDRONATO 150 mg una vez por mes. Se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, 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 bisfosfonatos 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, esclerítis 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

  
Farm. Annarita Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

  
Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0 2 3 2

tratamiento (0,2% vs. 2,2%). Por lo tanto, la incidencia de hipocalcemia con estos regímenes fue similar, de aproximadamente el 2%.

Experiencia post-comercialización

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]

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

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 machos 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 interfiere con la

  
Farm. Amneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

  
Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



0232

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, restablezcan 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 Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6668/2247  
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777  
Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

**Modo de Conservación:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**Presentación:**

OSEOSIN® 150 mg: Envases conteniendo 1,2,3 comprimidos recubiertos.  
Envase conteniendo 100 y 500 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**Importado por: APOTEX S.A**

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentine. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto.

**Venta bajo receta**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:

Farm. Amneris Gatti  
Directora Técnica  
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone  
Apoderado  
APOTEX S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019228-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0 2 3 2, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OSEOSIN

Nombre/s genérico/s: RISEDRONATO SODICO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA Nº 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: OSEOSIN.



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

Clasificación ATC: M05BA07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAUSICA PARA DISMINUIR EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES. EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAUSICA ESTABLECIDA PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS DE CADERA. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA MANTENER O INCREMENTAR LA MASA OSEA EN PACIENTES EXPUESTOS A TRATAMIENTO SISTEMICO PROLONGADO CON CORTICOSTEROIDES. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMEMNOPAUSICAS CON RIESGO INCREMENTADO DE OSTEOPOROSIS.

Concentración/es: 150 mg DE RISEDRONATO SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RISEDRONATO SODICO 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3,46 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1,734 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,468 mg, FOSFATO DE SODIO MONOBASICO (MONOHIDRATO) 0,1061 mg, FOSFATO DE SODIO DIBASICO (ANHIDRO) 0,01494 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1,845 mg, LACTOSA ANHIDRA 99,23 mg, CROSPOLIDONA 4,14 mg, INDIGOTINA LACA ALUMINICA AZUL 0,1107 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 E5 2,767 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0,9224 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC.

✓



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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: CANADA.

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

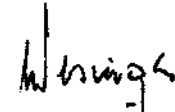
Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: APOTEX INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: BLAS PARERA N° 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **56977**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 11 ENE 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0 2 3 2**

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

