



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN AF **3932**

BUENOS AIRES, **03 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004667-11-5 de la
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS
BETA S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo
multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de
prospectos para las Especialidades Medicinales RIBASTAMIN /
RISEDRONATO SODICO (COMO HEMIPENTAHIDRATO), Forma
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg,
Certificado N° 48.851 y TAXUS 400 / CARBONATO DE CALCIO – VITAMINA
D₃ Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES,
CARBONATO DE CALCIO 1260mg – VITAMINA D₃ 400 UI, Certificado N°
44.725.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la
Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y

57



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N°

3932

Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que requieren suplementación de calcio y vitamina D como tratamiento de base. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el risedronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales y un conjunto de fracturas no vertebrales relacionadas con la osteoporosis.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

5. Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 70 y 71 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

M
S



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3932

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. –Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas RIBASTAMIN / RISEDRONATO SODICO (COMO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg, Certificado N° 48.851 y TAXUS 400 / CARBONATO DE CALCIO – VITAMINA D₃ Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES, CARBONATO DE CALCIO 1260mg – VITAMINA D₃ 400 UI, Certificado N° 44.725, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack, que se denominará RIBASTAMIN 150 DUO, en envases conteniendo: 1 comprimido recubierto de Risedronato sódico 150mg más 30 comprimidos masticables de Carbonato de calcio 1260mg – Vitamina D₃ 400 UI.

M
A
L



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

3932

DISPOSICIÓN N°

ARTICULO 2°. -Autorízase el texto de los Anexos de Autorización de Modificación los cuales pasan a formar parte integrante de la presente disposición y los que deberán agregarse al Certificado N°: 48.851 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 55 a 60 y los prospectos de fojas 22 a 54, que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente, las fojas 55 a 56, para los rótulos y de fojas 22 a 32, para los prospectos.

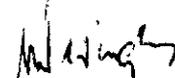
ARTICULO 4°.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado N° 44.725 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

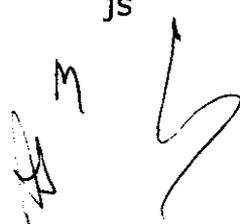
ARTICULO 5°. - Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-004667-11-5

DISPOSICION N°: **3932**

js


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





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3.9.3.2.**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.851 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: RIBASTAMIN / RISEDRONATO SODICO (COMO HEMIPENTAHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4101/00, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-000440-00-1.-

5

DATO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación - tipo multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 1 comprimido recubierto de Risedronato sódico 150mg más 30 comprimidos masticables de Carbonato de calcio 1260mg - Vitamina D ₃ 400 UI.-
Cambio de Nombre.	RIBASTAMIN 150 DUO.-
Cambio de rótulos y	Rótulos de fs. 55 a 60, corresponde



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

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

prospectos.	desglosar de fs. 55 a 56. Prospectos de fs. 22 a 54, corresponde desglosar de fs. 22 a 32.-
-------------	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS BETA S.A., titular del certificado de Autorización Nº 48.851 en la Ciudad de Buenos Aires, a los **03 JUN 2011** días, del mesde 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-004667-11-5

DISPOSICION Nº

js

3932

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

M
K
L

3932



PROYECTO DE PROSPECTO

**RIBASTAMIN® 150 DUO
RISEDRONATO SODICO
CARBONATO DE CALCIO
VITAMINA D3
Comprimidos recubiertos
Comprimidos masticables**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

Cada comprimido recubierto de risedronato contiene:

Risedronato sódico hemipentahidrato..... 172,14 mg
(equivalente a 150 mg de risedronato sódico)

Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón,
sílice coloidal, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003,
laca aluminica amarillo ocase y laca aluminica amarillo de quinolina c.s.

Cada comprimido masticable de calcio y vitamina D contiene:

Carbonato de calcio.....1.260 mg
Vitamina D3..... 400 U.I.

Manitol, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal,
povidona, sorbitol, aspartamo, butilhidroxitolueno,
butilhidroxianisol, esencia de naranja, amarillo ocase
y estearato de magnesio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la reabsorción ósea y modulador del metabolismo óseo con aporte de calcio y vitamina D.

INDICACIONES

RIBASTAMIN® 150 DUO está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que requieren suplementación de calcio y vitamina D como tratamiento de base. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el risedronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales y un conjunto de fracturas no vertebrales relacionadas con la osteoporosis.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

El risedronato es un piridinil bifosfonato que inhibe la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. A nivel experimental, el risedronato impide la pérdida de hueso y mejora la arquitectura trabecular. El colecalciferol (vitamina D₃) debe ser activado metabólicamente a 1,25-(OH)₂D₃ en el hígado y los riñones para ser completamente activo sobre los tejidos blanco. La vitamina D, en forma conjunta con la parathormona (PTH) y la calcitonina, regula la homeostasis del calcio. La forma activa de la

LABORATORIO DELTA S.A.

LABORATORIO DELTA S.A.
FARMACIA
DISTRIBUCION TECNICA
A.N. Nº 9930 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIO DELTA S.A.
RODOLFO MONTEMASSON
APODERADO Nº 19.145

3932



vitamina D3 estimula el transporte intestinal de calcio y fósforo; en el hueso, en conjunción con la parathormona, favorece la reabsorción de calcio, y en el riñón, estimula la reabsorción tubular de este elemento y de los fosfatos. La acción de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio y del fósforo es similar a la de la PTH, estando también involucrada en el metabolismo del magnesio.

El aporte de calcio es fundamental en los adultos, especialmente después de los 40 años, para prevenir el balance negativo de calcio, el cual puede contribuir al desarrollo de la osteoporosis.

Farmacocinética

Absorción

La absorción de risedronato luego de una dosis oral es relativamente rápida ($T_{m\acute{a}x} \sim 1$ hora) y ocurre en todo el tracto gastrointestinal superior. La absorción es independiente de la dosis dentro del rango de 2,5 a 30 mg. Las condiciones del estado de equilibrio en suero se alcanzan dentro de los primeros 60 días de dosificación diaria. La biodisponibilidad oral media de un comprimido es menor al 1% y disminuye cuando el risedronato se administra con alimentos. La administración de una dosis 30 minutos antes del desayuno o 2 horas después de la cena reduce la cantidad absorbida en un 55%, cuando se la compara con la administración en ayunas (sin ingerir alimentos o bebidas durante las 10 horas previas o 4 horas posteriores a la administración). La administración 30 minutos antes del desayuno o 2 horas después de la cena da como resultado un grado similar de absorción. El risedronato es efectivo cuando se administra por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

La vitamina D3 se absorbe en el intestino delgado luego de la administración oral. La bilis es esencial para su absorción adecuada, por lo que la disfunción hepática o biliar la perjudica seriamente.

El calcio administrado oralmente se absorbe en el intestino delgado por transporte activo y difusión pasiva, en una proporción del 20 al 30%. El grado de absorción depende de la presencia de metabolitos de la vitamina D, del pH del lumen y factores dietarios tales como la unión del calcio a fibras o fitatos. El déficit de vitamina D reduce la absorción de calcio. La absorción del carbonato de calcio es dependiente de la dosis, siendo la absorción fraccional máxima con dosis de hasta 500 mg. La absorción del calcio a partir del carbonato de calcio aumenta cuando se toma con las comidas.

El carbonato de calcio se convierte en cloruro de calcio por acción del ácido clorhídrico del estómago. En pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria la absorción del carbonato de calcio puede estar reducida, sobre todo en ayunas.

Distribución

Se ha informado un volumen de distribución medio de risedronato en estado estacionario en humanos de 13,8 l/kg.

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es de alrededor del 24%. Estudios en animales indican que aproximadamente el 60% de una dosis única de risedronato alcanza el tejido óseo. El resto se elimina en la orina.

Luego de la absorción, la vitamina D3 entra en la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D3 es distribuida rápidamente principalmente hacia el hígado, donde se convierte a 25-hidroxitamina D3, la principal forma de depósito. Cantidades menores son distribuidas al tejido adiposo y almacenadas como vitamina D3, desde donde pueden ser luego liberadas hacia la circulación. La vitamina D3 circulante está unida a la proteína ligadora de vitamina D.

LABORATORIOS BETA S.A.

LUISA DE LA OLL
FARMACIA SENCILLA
DIRECCIÓN TÉCNICA

Mot. N° 9533 - Libro 8 - Folio 39

REGISTRO NACIONAL ABSOR
APOYADO N° 15.145

3932



Aproximadamente 50% del calcio sérico está en la forma ionizada fisiológicamente activa, alrededor de 10% se encuentra formando complejos con fosfato, citrato u otros aniones. El 40% restante está unido a proteínas, principalmente la albúmina.

Metabolismo

Como en el caso de otros bifosfonatos, no hay evidencia que indique la existencia de metabolismo sistémico del risedronato.

La vitamina D3 es rápidamente metabolizada mediante hidroxilación en el hígado a 25-hidroxitamina D3, y luego es metabolizada en el riñón a 1,25-dihidroxitamina D3, que representa la forma biológicamente activa. Antes de eliminarse ocurren otras hidroxilaciones. Un pequeño porcentaje de la vitamina D3 sufre glucuronidación antes de eliminarse.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida del risedronato se excreta en orina dentro de las 24 horas. Se ha informado una depuración renal media de 105 ml/min y una depuración total media de 122 ml/min; la diferencia refleja principalmente una depuración no renal o una depuración debida a adsorción ósea. La depuración renal no depende de la concentración y hay una relación lineal entre la depuración renal y el clearance de creatinina. La droga no absorbida se excreta sin cambios en las heces. En mujeres osteopénicas postmenopáusicas, la vida media terminal exponencial fue de 561 horas, la depuración renal de 52 ml/min y la depuración total promedio de 73 ml/min.

Cuando se administra vitamina D3 radiactiva por vía intravenosa a sujetos sanos, la excreción promedio de radiactividad a las 48 horas fue del 2,4% de la dosis administrada, y la excreción fecal promedio de radiactividad fue 4,9% de la dosis administrada. En ambos casos, la radiactividad excretada lo fue casi exclusivamente como metabolitos.

La excreción del calcio ingerido se realiza en un 20% por vía renal (dependiendo del grado de absorción) y en un 80% por vía fecal (fundamentalmente calcio no absorbido). La excreción renal depende en gran medida de la filtración glomerular y la reabsorción tubular de calcio, con más del 98% del calcio reabsorbido del filtrado glomerular. Este proceso es regulado por la vitamina D activa y la parathormona.

Poblaciones especiales

La absorción de calcio es escasa en pacientes con aclorhidria si no se toma con las comidas.

Niños: la farmacocinética del risedronato no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Sexo: la biodisponibilidad y la farmacocinética del risedronato luego de la administración oral es similar en varones y mujeres.

Ancianos: la biodisponibilidad y la eliminación de risedronato son similares en individuos ancianos (mayores de 60 años) y en adultos jóvenes. No es necesario ajustar la dosis.

Los requerimientos de vitamina D3 son mayores en ancianos.

Raza: no se han estudiado las modificaciones farmacocinéticas debidas a diferencias raciales.

Insuficiencia renal: el risedronato se excreta sin cambios principalmente a través del riñón. En comparación con personas con función renal normal, la depuración renal de risedronato disminuye alrededor del 70% en pacientes con un clearance de creatinina de aproximadamente 30 ml/min.

Los pacientes con insuficiencia renal tienen una menor capacidad para formar el metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D3.

La enfermedad renal afecta la homeostasis del calcio a través de sus efectos sobre el metabolismo de la vitamina D, la excreción de fósforo y la parathormona. El calcio debe ser administrado con

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.
FARMACIA BETA S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
Mst. N° 9900 - Libro 6 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APROBADO N° 19.145

3932



cautela a pacientes con enfermedad renal (clearance de creatinina < 30 ml/min) para evitar elevaciones del producto iónico calcio-fósforo y el desarrollo de calcinosis.

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con un clearance de creatinina \geq 30 ml/min. No se aconseja el uso de RIBASTAMIN[®] 150 DUO en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) debido a la falta de experiencia clínica.

Insuficiencia hepática: no se ha realizado ningún estudio para evaluar la seguridad o la eficacia del risedronato en pacientes con insuficiencia hepática. El risedronato ha demostrado no sufrir metabolización en estudios *in vitro*. A nivel experimental, se detectaron cantidades insignificantes de la droga en bilis (< 0,1% de una dosis intravenosa). Por lo tanto, es improbable que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

La vitamina D3 puede ser absorbida inadecuadamente en pacientes que tengan malabsorción debida a producción inadecuada de bilis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica (ver INDICACIONES)

1 comprimido de 150 mg de risedronato (color amarillo) por vía oral, tomado una vez por mes (Día 1 del ciclo mensual):

El comprimido de risedronato debe ser tomado entero (sin masticarlo o romperlo) por lo menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día, a excepción de agua. El comprimido de risedronato no debe ser tomado al mismo tiempo que otros medicamentos, incluyendo el calcio.

Para facilitar la llegada al estómago y minimizar la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales, los pacientes deben tomar el comprimido de risedronato en posición erecta junto con 200 a 250 ml (un vaso entero) de agua (ninguna otra bebida) y deben evitar acostarse durante 30 minutos luego de tomar esta medicación. El comprimido debe ingerirse entero.

1 comprimido masticable (color naranja birranurado) de calcio y vitamina D (500 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D3) por vía oral, tomado con las comidas diariamente cada uno de los restantes días del mes:

El comprimido debe ser masticado o desleído en la boca, preferentemente 30 a 45 minutos antes de alguna comida.

La ingesta diaria recomendada total (proveniente de la dieta y de otras fuentes) de calcio y vitamina D en mujeres postmenopáusicas se estima en 1200 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D. Si las pacientes necesitan más calcio y/o vitamina D que el provisto por RIBASTAMIN[®] 150 DUO, debe ser tomado con la comida en otro momento del día.

La administración conjunta de comprimidos de calcio y medicaciones que contengan calcio, aluminio o magnesio puede interferir con la absorción del risedronato (ver **PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas**). No se recomienda el uso de risedronato en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina \geq 30 ml/min o en ancianos.

La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento con bifosfonatos.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELLA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9339 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

3932



CONTRAINDICACIONES

Risedronato

Hipocalcemia (ver **PRECAUCIONES: Generales**).

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Incapacidad de permanecer parado o sentado erguido durante al menos 30 minutos.

Anormalidades del esófago que retarden el vaciamiento esofágico, tales como estenosis o acalasia.

Calcio y Vitamina D3

Hipercalcemia de cualquier causa incluyendo, pero sin limitarse a, hiperparatiroidismo, hipercalcemia tumoral o sarcoidosis.

Signos y síntomas de hipervitaminosis D o evidencia de sensibilidad anormal a los efectos de la vitamina D. Litiasis renal cálcica. Primer trimestre del embarazo. Calcificaciones tisulares (por ej. nefrocalcinosis).

ADVERTENCIAS

Los bifosfonatos pueden provocar trastornos del tracto gastrointestinal superior tales como disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas (ver **PRECAUCIONES**).

El comprimido de risedronato debe ser tomado siguiendo las instrucciones para minimizar el riesgo de estos eventos y se debe interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas o éstos empeoran.

En caso de insuficiencia renal, controlar regularmente la calcemia y la calciuria.

Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que el producto contiene aspartamo.

PRECAUCIONES

Generales

Se deben tratar eficazmente la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral antes de comenzar el tratamiento con risedronato. En algunos pacientes se han observado disminuciones leves, asintomáticas, de los niveles de calcio y fósforo séricos. Es importante en todos los pacientes una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. No se aconseja el uso de risedronato en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min). Al igual que con otros bifosfonatos, se debe tener precaución al administrar el producto a pacientes con antecedentes o enfermedad activa del tracto digestivo superior (disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras gastroduodenales).

Se ha reportado osteonecrosis, principalmente del maxilar inferior, en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayor parte de los casos han ocurrido en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos odontológicos como extracción dental, pero algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica u otros diagnósticos. La mayoría de los casos han sido en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos, pero algunos han ocurrido en pacientes tratados por vía oral.

Dolor musculoesquelético

Se ha reportado en forma infrecuente dolor óseo, articular y/o muscular severo y ocasionalmente incapacitante en pacientes que tomaban bifosfonatos (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El momento de comienzo de los síntomas varió desde un día hasta varios meses luego de comenzar con la droga. La mayoría de los pacientes experimentó alivio de los síntomas luego de interrumpir la medicación. Un subgrupo tuvo recurrencia de los síntomas cuando se le volvió a administrar la misma droga u otro bifosfonato.

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.
FARMACIA BETA S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.L. Nº 9533 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO AGOSTINAGSON
DIRECTOR TÉCNICO



El médico debe instruir a sus pacientes para que lean la **Información para los pacientes** antes de iniciar el tratamiento con RIBASTAMIN® 150 DUO y que la releen cada vez que se les renueva la prescripción.

CALCIO Y VITAMINA D

El calcio y la vitamina D deben ser usados como tratamiento adyuvante de la osteoporosis cuando la ingesta en la dieta es inadecuada. La paciente debe ser instruida para que tome los comprimidos de calcio y vitamina D con las comidas, preferentemente 30 a 45 minutos antes, para facilitar la absorción. Los comprimidos de calcio y vitamina D deben ser masticados o desleídos en la boca.

Interacciones medicamentosas

El risedronato no es metabolizado y no induce ni inhibe las enzimas hepáticas microsómicas metabolizadoras de drogas (citocromo P450).

Suplementos de calcio/antiácidos: la administración concomitante de calcio, antiácidos o medicaciones orales que contengan cationes divalentes interferirá con la absorción de risedronato.

Terapia de reemplazo hormonal: si se lo considera apropiado, RIBASTAMIN® 150 DUO puede ser usado concomitantemente con terapia de reemplazo hormonal.

Aspirina/antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en los estudios de osteoporosis realizados la incidencia de eventos adversos a nivel del tracto gastrointestinal superior en pacientes que tomaban regularmente aspirina o AINEs tratados con risedronato fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

Bloqueantes H₂ e inhibidores de la bomba de protones: en los estudios de osteoporosis realizados la incidencia de eventos adversos a nivel del tracto gastrointestinal superior en pacientes que tomaban bloqueantes H₂ o inhibidores de la bomba de protones tratados con risedronato fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

Otras: no se han realizado estudios específicos de interacción con drogas. Si bien parece que el risedronato en sí mismo no es metabolizado, sus efectos sobre las vías del CYP450 no se han dilucidado. Dado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos o aspirina se asocia con irritación gastrointestinal, se debe tener cautela al administrarlos junto con risedronato.

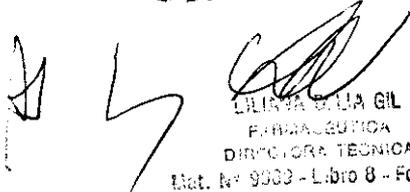
CALCIO Y VITAMINA D

Los digitálicos y el verapamilo pueden producir arritmias cardíacas en presencia de hipercalcemia. La colestiramina y los aceites minerales interfieren con la absorción intestinal de vitamina D. Los antiácidos que contienen magnesio pueden conducir al desarrollo de hipermagnesemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Los barbitúricos y la fenitoína pueden incrementar la inactivación metabólica de la vitamina D y disminuir su vida media. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipercalcemia en pacientes que reciben sales de calcio y en los hipoparatiroides bajo tratamiento con vitamina D. El calcio puede interferir con la absorción de hierro y tetraciclinas. Los corticosteroides y diversos alimentos que contienen ácido oxálico o fósforo (espinacas, leche, etc.) pueden interferir con la absorción de calcio. Cuando se realiza tratamiento concomitante con bifosfonatos, el calcio debe administrarse en otro momento del día, para evitar una disminución de la absorción tanto de calcio como del bifosfonato.

No se recomienda el uso concurrente con quinolonas debido a que el calcio puede reducir la absorción de estos fármacos. Se ha encontrado que la toma concomitante de levotiroxina y carbonato de calcio reduce la absorción de levotiroxina y aumenta los niveles séricos de tirotrófina.

En caso de administración de fluoruro de sodio, el calcio debe ser ingerido 3 ó 4 horas después de la administración de flúor, para evitar la disminución de la absorción de ambos fármacos.

LABORATORIOS BETA S.A.


CELINA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9999 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



La absorción de calcio puede aumentar cuando se administra concomitantemente con análogos de vitamina D (tales como calcitriol, doxercalciferol y paricalcitol).

Interacciones con estudios de laboratorio

Se sabe que los bifosfonatos interfieren con el uso de sustancias para diagnóstico por imágenes a nivel óseo. No se han realizado estudios específicos con risedronato.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Carcinogénesis: no hubo ningún hallazgo significativo de tumores inducidos por risedronato en ratas y ratones de ambos sexos.

Mutagénesis: el risedronato no ha mostrado toxicidad genética en ensayos *in vivo* e *in vitro*.

Alteraciones de la fertilidad: en ratas hembra, la ovulación y la implantación fueron inhibidas con dosis orales elevadas de risedronato. En ratas macho las dosis elevadas de risedronato produjeron atrofia e inflamación de testículo y epidídimo y bloqueo moderado a severo de la maduración de espermátides, los cuales tendieron a aumentar en severidad con el aumento de la dosis y el tiempo de exposición.

Embarazo

Categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados de risedronato en mujeres embarazadas. RIBASTAMIN® 150 DUO debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para la madre y el feto.

En estudios experimentales, la supervivencia y el peso corporal de la camada disminuyó en ratas tratadas con dosis elevadas de risedronato durante la gestación. Por su parte, el número de fetos que exhibieron osificación incompleta del esternón o del cráneo aumentó. Se observó una baja incidencia de paladar hendido en los fetos de ratas hembra tratadas por vía oral. No está clara la relevancia de este hallazgo respecto al uso de risedronato en humanos. No se observaron efectos sobre la osificación fetal en conejos tratados por vía oral. Al igual que con otros bifosfonatos, el tratamiento durante el apareamiento y la gestación con dosis bajas ha dado como resultado hipocalcemia periparto y mortalidad en ratas preñadas.

Lactancia

La evidencia en animales indica un pequeño grado de transferencia de risedronato a la leche. No se sabe si el risedronato se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido a los potenciales efectos adversos serios de los bifosfonatos sobre los lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

Uso geriátrico

No se observaron diferencias en la eficacia y seguridad global del risedronato entre pacientes ancianos (65 años o más) y aquellos más jóvenes, si bien no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos. No hay estudios publicados que hayan comparado específicamente la eficacia y seguridad de los suplementos de calcio y vitamina D entre mujeres postmenopáusicas por encima y por debajo de la edad de 65 años.

Uso en varones

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia del risedronato en varones en estudios de enfermedad de Paget, de tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y para

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA BOLLA GIL
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 R.M.A. Nº 9393 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO Nº 19.145



Piel y apéndices: rash, prurito y carcinoma de piel.

Sentidos especiales: cataratas, conjuntivitis y otitis media.

Urogenitales: infección del tracto urinario y cistitis.

Se han informado con baja frecuencia duodenitis y glositis. Raramente ha habido informes de pruebas de función hepática anormales (< 0,1%). Se han observado disminuciones pequeñas, asintomáticas, de los niveles séricos de calcio y fósforo.

Tres pacientes que recibieron 30 mg de risedronato al día para el tratamiento de la enfermedad de Paget experimentaron iritis aguda. Todos los pacientes se recuperaron; sin embargo, en uno de ellos, el evento recurrió durante el tratamiento con risedronato y también durante el tratamiento con pamidronato. Todos los pacientes fueron tratados exitosamente con corticoides tópicos.

Se han informado raros casos de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, rash generalizado y reacciones cutáneas bullosas, algunas severas. Raramente se ha informado dolor óseo, articular o muscular severo o incapacitante; eventos de irritación del tracto gastrointestinal superior, tales como: esofagitis o úlceras esofágicas y gástricas; inflamación ocular incluyendo iritis y uveítis; osteonecrosis de la mandíbula (ver **PRECAUCIONES**).

CALCIO Y VITAMINA D

Raramente pueden presentarse disturbios gastrointestinales como constipación, flatulencia, náuseas, dolor abdominal y borgborismos. La administración de calcio puede aumentar el riesgo de aparición de cálculos renales, particularmente en pacientes con antecedentes. En caso de hipercalcemia puede ocurrir dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal, debilidad, pérdida del apetito, sed y poliuria.

SOBREDOSIFICACION

RISEDRONATO

Puede ocurrir disminución del calcio y fósforo séricos en algunos pacientes luego de una sobredosis sustancial. También pueden ocurrir signos y síntomas de hipocalcemia en algunos de estos pacientes.

El lavado gástrico puede remover la droga no absorbida. Se debe administrar leche o antiácidos que contengan calcio para adsorber el risedronato y reducir su absorción. Sería esperable que los procedimientos estándares eficaces para tratar la hipocalcemia, incluso la administración de calcio intravenoso, restauren las cantidades fisiológicas de calcio iónico y alivien los signos y síntomas de hipocalcemia.

CALCIO Y VITAMINA D

La sobredosis con cualquier forma de vitamina D es peligrosa y puede conducir a la aparición de hipercalcemia, hipercalcemia progresiva debida a sobredosis puede ser tan severa que requiera una atención médica de urgencia. El tratamiento general consistirá en una inmediata discontinuación de la terapia y en la institución de una dieta reducida en calcio.

Los niveles séricos de calcio deberían ser determinados repetidamente (diariamente en casos severos) hasta la normalización de los mismos. La hipercalcemia usualmente se suele resolver en 2 a 7 días. En caso de una ingesta aguda excesiva, el tratamiento consistirá en la instauración de medidas generales de soporte, junto con aquellos procedimientos tendientes a limitar la absorción de los comprimidos desde el tracto digestivo y/o acelerar su eliminación. Es necesario, junto con la valoración de la calcemia, vigilar la calciuria y efectuar un electrocardiograma, muy especialmente en pacientes que reciben digitálicos. En casos de hipercalcemia severa se emplearán las medidas tendientes a reducir los

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature

Handwritten signature
 LABORATORIOS BETA S.A.
 BOGOTÁ - COLOMBIA
 Calle 100 No. 9539 - Cel. 8 - Fono 35

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature
 BOGOTÁ - COLOMBIA
 Calle 100 No. 9539 - Cel. 8 - Fono 35

3932



niveles séricos de calcio (aporte de fluidos, empleo de diuréticos de asa, acidificación de la orina, administración de corticosteroides, etc.).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACION

Envases con 1 comprimido recubierto de 150 mg de risedronato y 30 comprimidos masticables de carbonato de calcio y vitamina D3.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificados N°: 48.851 - 44725.

Fecha de la última revisión:.....

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA D. GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

MOL. N° 8333 - LIO. 8 - Julio 85

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

3932



PROYECTO DE ROTULO

RIBASTAMIN® 150 DUO
RISEDRONATO SODICO
CARBONATO DE CALCIO
VITAMINA D3
Comprimidos recubiertos
Comprimidos masticables

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 1 comprimido recubierto de risedronato y 30 comprimidos masticables de carbonato de calcio y vitamina D₃.

Fórmulas

Cada comprimido recubierto de risedronato contiene:

Risedronato sódico hemipentahidrato..... 172,14 mg
(equivalente a 150 mg de risedronato sódico)
Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón,
sílice coloidal, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003,
laca aluminica amarillo ocaseo y laca aluminica amarillo de quinolina c.s.

Cada comprimido masticable de calcio y vitamina D contiene:

Carbonato de calcio.....1.260 mg
Vitamina D3..... 400 U.I.
Manitol, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal,
povidona, sorbitol, aspartamo, butilhidroxitolueno,
butilhidroxianisol, esencia de naranja, amarillo ocaseo
y estearato de magnesio..... c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25°C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

LABORATORIOS BETA S.A.

LINDA CELIA DEL
CARRERA
PROFESORA
RUTA 5 N° 3753 - La Rioja 35

RODOLFO MONTECASSON
APODERADO N° 15.195

3932



Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 48.851 - 44.725.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Mat. N° 5030 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145