



"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 N° **1947**

BUENOS AIRES, 18 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022875-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BONECUR / RISEDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg, aprobada por Certificado N° 55.440.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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.



"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 N° **1947**

Que a fojas 53 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BONECUR / RISEDRONATO, aprobada por Certificado N° 55.440 y Disposición N° 1369/10, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 17 a 49.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1369/10 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 27 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.440 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"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 N° 1947

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022875-10-2

DISPOSICION N° 1947

js

1947
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 AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1947**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.440 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BONECUR / RISEDRONATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1369/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011722-09-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1369/10.-	Prospectos de fs. 17 a 49, corresponde desglosar de fs. 17 a 27.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"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.

55.440 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de.....1.8.MAR.2011.de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-022875-10-2

DISPOSICIÓN Nº **1947**

js

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

IVAX

W 9 4 7



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

"BONECUR" RISEDRONATO Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Risedronato sódico (equivalente a 172,0 mg Risedronato sódico hemipentahidrato)	150,000 mg
Cellactose 80	116,000 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,500 mg
Almidón Glicolato Sódico	6,000 mg
Estearato de Magnesio	4,500 mg
Opadry II B5F 28751	8,978 mg
Laca Azul N°2 Indigotina al 30%	0,022 mg

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Osteoporosis postmenopáusica

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción/Farmacodinamia

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

El tratamiento con RISEDRONATO disminuye el elevado índice de recambio óseo que se ve generalmente en osteoporosis postmenopáusica. En ensayos clínicos, la administración de RISEDRONATO a mujeres postmenopáusicas dio como resultado disminuciones en marcadores bioquímicos de recambio óseo, incluyendo deoxipiridinolina/creatinina en orina y telopéptido N reticulado de colágeno en orina (marcadores de resorción ósea) y fosfatasa alcalina ósea en sangre (marcador de formación ósea). En la dosis de 5 mg, hubo disminuciones evidentes de deoxipiridinolina/creatinina dentro de los 14 días de tratamiento. Como se esperaba, se observaron cambios en los marcadores de formación ósea más tarde que los cambios en los marcadores de resorción, debido a la naturaleza combinada de la resorción ósea y formación ósea; hubo disminuciones en la fosfatasa alcalina ósea de aproximadamente 20% dentro de los 3 meses de tratamiento. Los marcadores de recambio óseo llegaron a un nadir de aproximadamente el 40% por debajo de

IVAX Argentina S.A.
ROSANA GILOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



valores de referencia al sexto mes de tratamiento y permanecieron estables con un tratamiento ininterrumpido de hasta 3 años.

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

Farmacocinética

Absorción:

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

Distribución:

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

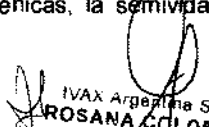
La unión a proteína plasmática humana del fármaco es de aproximadamente 24%. Los estudios preclínicos en ratas y perros con administración por vía intravenosa de dosis únicas de [^{14}C]Risedronato indican que aproximadamente el 60% de la dosis se distribuye en el hueso. El resto de la dosis se excreta 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


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



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 la falta de experiencia clínica. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina > 30 mL/min.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Para facilitar el paso del comprimido al estómago RISEDRONATO debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua natural (200 cm³). Los pacientes no deben acostarse en los próximos 30 minutos después de tomar el medicamento [véase Precauciones y Advertencias].

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta es inadecuada [véase Advertencias y precauciones]. Los complementos de calcio y los medicamentos que contienen calcio, aluminio y magnesio pueden interferir con la absorción de RISEDRONATO y deben tomarse en un momento diferente del día. No se recomienda usar RISEDRONATO en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). No se necesita ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min, ni en ancianos.

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica [véase Indicaciones].

El régimen recomendado es:

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

Prevención de osteoporosis postmenopáusica

El régimen recomendado es:

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

CONTRAINDICACIONES

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

- Hipocalcemia [ver Precauciones y Advertencias].

- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Reacciones adversas gastrointestinales

Los bisfosfonatos, incluyendo RISEDRONATO, pueden causar trastornos gastrointestinales como disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. RISEDRONATO debe tomarse de acuerdo con las instrucciones posológicas para minimizar el riesgo de que ocurra esto. Los pacientes deben interrumpir su uso si ocurren síntomas nuevos o empeoran los existentes [ver Contraindicaciones, Reacciones adversas]. No masticar el comprimido recubierto.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



Metabolismo mineral

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

Osteonecrosis de mandíbula

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

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

Dolor musculoesquelético

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

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

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

Insuficiencia renal

No se recomienda usar RISEDRONATO en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min).

Interacciones con pruebas de laboratorio

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Suplementos de calcio/antiácidos

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

Terapia de sustitución hormonal

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

Aspirina / Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Estudios de osteoporosis de fase 3 con Risedronato que incluyeron a más de 5700 pacientes evidenciaron que el uso de aspirina se registró en el 31% de ellos, 24%

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

de los cuales eran usuarios regulares (tres o más días por semana). El 48% de los pacientes informaron uso de AINEs, 21% de los cuales eran usuarios regulares.

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

Bloqueantes H₂ e inhibidores de la bomba protónica (PPI, por sus siglas en inglés)

Estudios de osteoporosis de fase 3 con Risedronato que incluyeron a más de 5700 pacientes evidenciaron que el uso de bloqueantes H₂ 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/m²). 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/m²). 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/m²). 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/m²). 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/m²). 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/m²). 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/m²) 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 periodos 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.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Argentina

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



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. La respuesta de DMO en la espina lumbar para RISEDRONATO en comparación con el placebo fue del 5,6% para sujetos de <65 años y del 2,9% para sujetos =65 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes geriátricos y más jóvenes en los ensayos con RISEDRONATO, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de RISEDRONATO 5 mg una vez por día en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica se evaluó en cuatro ensayos multicéntricos aleatorizados, a doble ciego, controlados por placebo de 3232 mujeres de 38 a 85 años de edad con osteoporosis postmenopáusica. La duración de los ensayos fue de hasta tres años, con 1619 pacientes tratados con placebo y 1613 pacientes tratados con RISEDRONATO 5 mg. Se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de fármacos no esteroides antiinflamatorios, inhibidores de bomba protónica y antagonistas 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 ≥5% de los pacientes. Los efectos adversos aparecen sin atribución de causalidad.

Tabla 1
Efectos adversos que ocurren con una frecuencia de ≥5% en estudios de fase III en mujeres postmenopáusicas

	Placebo N = 1619 %	RISEDRON ATO 5 mg N = 1613 %
Organismo como un todo		
Infección	29,9	31,1
Dolor de espalda	26,1	28,0
Lesión accidental	16,8	16,9
Dolor	14,0	14,1
Dolor abdominal	9,9	12,2
Síndrome de la gripe	11,6	10,5
Dolor de cabeza	10,8	9,9
Astenia	4,5	5,4
Dolor de cuello	4,7	5,4
Dolor de pecho	5,1	5,0
Reacción alérgica	5,9	3,8

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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

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

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

Hallazgos de pruebas de laboratorio: A través de los estudios de fase III, se observaron disminuciones momentáneas del valor de referencia de calcio en sangre (<1%) y fosfato en sangre (<3%) y aumentos compensatorios en los niveles de hormona paratiroidea (HPT) en sangre (<30%) durante un período 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 pruebas de función hepática anormal.

Hallazgos endoscópicos: En los ensayos clínicos de RISEDRONATO, se recomendó una evaluación endoscópica de cualquier paciente con quejas

IVAX

1947



gastrointestinales moderadas a graves, mientras se mantenía el ciego. Se realizaron endoscopías en igual número de pacientes entre los grupos placebo y los tratados con RISEDRONATO [75 (14,5%) placebo; 75 (11,9%) RISEDRONATO]. Los hallazgos clínicamente importantes (perforaciones, úlceras o sangrado) entre esta población sintomática fueron similares entre ambos grupos (51% placebo; 39% RISEDRONATO).

Dosis una vez por mes

Se evaluó la seguridad de RISEDRONATO 150 mg administrado una vez por mes para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica en un estudio multicéntrico a doble ciego en mujeres postmenopáusicas de 50 a 88 años de edad. La duración de los ensayos fue de un año, con 642 pacientes tratados con RISEDRONATO 5 mg diarios y 650 con RISEDRONATO 150 mg una vez por mes. Se incluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente y uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H₂ en estos ensayos clínicos. Todas las mujeres recibieron 1000 mg de calcio elemental más suplemento de 1000 UI de vitamina D por día.

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

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

Reacciones de fase aguda: Con el uso de bisfosfonato se han registrado síntomas que concuerdan con una reacción de fase aguda. La incidencia general de reacción de fase aguda fue del 1,1% en el grupo RISEDRONATO 5 mg por día y del 5,2% en el grupo RISEDRONATO 150 mg una vez por mes. Estos índices de incidencia se basan en cualquiera de los 33 síntomas similares a la reacción de fase aguda dentro de los 3 días desde la primera dosis y con una duración de 7 días o menos. Enfermedades similares a fiebre o gripe con inicio dentro del mismo período se registraron en un 0,2% de los pacientes con RISEDRONATO 5 mg por día y el 1,4% de pacientes con RISEDRONATO 150 mg una vez por mes.

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

La incidencia de vómitos que llevó a la interrupción fue la misma en ambos grupos (0,3% vs. 0,3%).

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

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

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmaceutica
Directora Técnica

AS

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



Experiencia postcomercialización

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Efectos gastrointestinales adversos

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

Dolor musculoesquelético

Se han registrado casos poco frecuentes de dolor óseo, articular o muscular, descriptos 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/m²). 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/m²). 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 bacteriana 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/m²). 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/m²). 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/m²). 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/m²). Hubo bloqueo moderado a severo de maduración de espermátides después de 13 semanas en perros macho con dosis orales de 8 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana de 30 mg/día basada en el área corporal, mg/m²). La

IVAX Argentina S.A.
ROSANA SOLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WLSER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947



gravidad 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, anti-resortiva 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/m²) 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/m²).

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/m²), 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/m²).

El ensayo de Schenk para ratas, basado en el análisis histológico de la epífisis de ratas en crecimiento después del tratamiento, demostró que el Risedronato no interfería con la mineralización ósea incluso con la dosis evaluada más alta (5 mg/kg/día, por vía subcutánea), que era de aproximadamente 3500 veces la dosis anti-resortiva 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/m²). Esto indica que no es probable que RISEDRONATO administrado según la dosis terapéutica induzca la osteomalacia.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

Estos valores representan 320 a 620 veces la dosis humana de 30 mg basados en el área corporal (mg/m²).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777; Hospital Fernández (011) 4801-7767/808-2655.

PRESENTACIONES

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25° C.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDD WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

1947

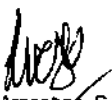


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55.440
IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de
Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

