

# RIBASTAMIN® 150 mg RISEDRONATO SODICO

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido recubierto 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 ocaso	
y laca aluminica amarillo de quinolina.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la reabsorción ósea y modulador del metabolismo óseo.

## INDICACIONES

RIBASTAMIN® 150 mg está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. 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.

### Farmacocinética

#### Absorción

La absorción del risedronato luego de una dosis oral es relativamente rápida (T<sub>max</sub> ~ 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.

#### 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.

#### Metabolismo

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

#### 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.

#### Poblaciones especiales

**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 del risedronato son similares en individuos ancianos (mayores de 60 años) y en adultos jóvenes. No es necesario ajustar la dosis.

**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 del risedronato disminuye alrededor del 70 % en pacientes con un clearance de creatinina de aproximadamente 30 ml/min.

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 mg 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.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis para tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica es de un comprimido oral tomado una vez al mes.

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, las 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.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta con la dieta es insuficiente. La administración conjunta de comprimidos de calcio y medicaciones que contengan hierro, aluminio o magnesio puede interferir con la absorción del risedronato (ver PRECAUCIONES, **Interacciones medicamentosas**). No se recomienda el uso de RIBASTAMIN® 150 mg 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.

## CONTRAINDICACIONES

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

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Incapacidad de permanecer parado o sentado erguido, por lo menos durante 30 minutos.

## ADVERTENCIAS

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

RIBASTAMIN® 150 mg debe ser tomado siguiendo las instrucciones para minimizar el riesgo de estos eventos e interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas o éstos empeoran.

## 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 < 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 y 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.

### Información para los pacientes

La paciente debe ser advertida para que preste especial atención a las instrucciones de dosificación, ya que el beneficio clínico puede verse comprometido si no se cumple con dichas instrucciones. Específicamente, el comprimido de risedronato debe ser tomado entero (sin masticar, romper o partir) por lo menos 30 minutos antes de la primer comida o bebida del día excepto agua. Si la paciente olvida tomar la dosis mensual de 150 mg de risedronato y faltan más de 7 días para la fecha de la siguiente dosis, debe tomar el comprimido a la mañana siguiente de haberlo recordado. Luego se continuará con el tratamiento en las fechas correspondientes. No se debe tomar más de un comprimido de 150 mg de risedronato dentro de un lapso de 7 días. La duración del tratamiento deberá ser establecida por el médico tratante. Para facilitar la llegada al estómago y minimizar la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales, las pacientes deben tomar los comprimidos de risedronato en posición erecta junto con 200 a 250 ml (un vaso entero) de agua corriente y deben evitar acostarse durante 30 minutos luego de tomar esta medicación. **Los comprimidos de risedronato no deben ser masticados ni desleídos en la boca debido a la posibilidad de irritación orofaríngea.** Los comprimidos de risedronato no deben ser tomados al acostarse, ni antes de levantarse por la mañana.

Dado que los suplementos de calcio (incluyendo la leche), los antiácidos y los preparados con hierro pueden interferir con la absorción del risedronato, deben ser tomados en otro momento del día, por ejemplo con las comidas.

Se debe considerar implementar un plan de ejercicios, junto con la corrección de ciertos factores de riesgo, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, si éstos existiesen.

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



# BETA

TECNOLOGÍA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.851.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

255798-D

## 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 del risedronato.

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

**Aspirina/antiinflamatorios no esteroides (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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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 esteroides o aspirina se asocia con irritación gastrointestinal, se debe tener cautela al administrarlos junto con RIBASTAMIN® 150 mg.

## 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 mg 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.

## 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 aumentar la densidad mineral ósea en hombres con osteoporosis. Sin embargo, no se ha estudiado específicamente el régimen de 150 mg de risedronato una vez al mes en esta población.

## REACCIONES ADVERSAS

El perfil global de eventos adversos con 5 mg diarios de risedronato en estudios de osteoporosis postmenopáusicas fue similar al del placebo. En un estudio de un año que comparó el tratamiento con 5 mg diarios de risedronato con el tratamiento con 150 mg de risedronato una vez por mes, el perfil global de tolerancia y seguridad de los dos regímenes fue similar.

**Reacción de fase aguda:** se han reportado síntomas compatibles con una reacción de fase aguda con el uso de bifosfonatos. La incidencia global de reacción de fase aguda fue 1,1 % en el grupo de 5 mg diarios y 5,2 % en el de 150 mg una vez al mes.

**Eventos adversos gastrointestinales:** un mayor porcentaje de pacientes experimentaron diarrea con 150 mg de risedronato una vez al mes en comparación con 5 mg diarios (8,2 % versus 4,7 %, respectivamente). La terapia con 150 mg una vez al mes se asoció con una mayor incidencia

de interrupción del tratamiento debido a dolor abdominal alto (2,5 % versus 1,4 %) y diarrea (0,8 % versus 0,0 %) en comparación con el régimen de 5 mg diarios. Todos estos eventos ocurrieron a los pocos días de la primera dosis.

**Eventos adversos oculares:** ninguna de las pacientes tratadas con 150 mg de risedronato una vez al mes presentó inflamación ocular.

**Hallazgos de laboratorio:** los cambios porcentuales promedio respecto del valor basal fueron 0,1 y 0,3 % para el calcio sérico; - 2,3 y - 2,3 % para el fosfato 8,3 y 4,8 % para la parathormona, en los grupos de 5 mg diarios y 150 mg una vez al mes, respectivamente. El régimen de 150 mg una vez al mes se asoció con una incidencia ligeramente mayor de hipocalcemia al final del primer mes de tratamiento (2,2 % versus 0,2 %) en comparación con 5 mg diarios. Luego, la incidencia de hipocalcemia fue similar con ambos regímenes, aproximadamente del 2 %. Todas las mujeres recibieron 1.000 mg de calcio elemental y hasta 1.000 UI de vitamina D por día.

Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos han sido por lo general leves o moderadas y generalmente no requirieron la interrupción del tratamiento. La ocurrencia de efectos adversos no parece tener relación con la edad, el sexo o la raza.

Los eventos adversos observados con una frecuencia del 2 % o mayor en pacientes tratados con risedronato, independientemente de su relación causal con la droga, se enumeran a continuación:

**Generales:** infección, lesión accidental, síndrome gripal, cefalea, sobredosis, reacción alérgica, dolor lumbar, dolor, dolor abdominal, dolor cervical, astenia, dolor torácico, neoplasia y hernia.

**Cardiovasculares:** hipertensión, síncope, vasodilatación, trastorno cardiovascular y angina de pecho.

**Digestivos:** náuseas, constipación, dispepsia, diarrea, gastroenteritis, colitis, vómitos, boca seca, flatulencia, gastritis, trastorno gastrointestinal, trastorno rectal y trastorno dental.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** edema periférico.

**Hemático y linfático:** equimosis y anemia.

**Musculoesqueléticos:** artralgia, trastorno articular, mialgia, dolor óseo, fractura ósea traumática, trastorno óseo, calambres en las piernas, bursitis y trastorno tendinoso.

**Nerviosos:** depresión, mareos, insomnio, ansiedad, neuralgia, vértigo, hipertonía y parestesia.

**Respiratorios:** faringitis, rinitis, disnea, neumonía, bronquitis, sinusitis y aumento de la tos.

**Piel y apéndice:** 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 han 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).

## SOBREDOSIFICACION

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.

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 y 3 comprimidos recubiertos.

## 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.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 04.10.