

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OSTEUM 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Etidronato disódico tetrahidrato200 mg

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa375 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento cíclico de la osteoporosis vertebral establecida en mujeres postmenopáusicas que no sigan tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Al no existir experiencia suficiente de tratamientos superiores a 5 años (20 ciclos), no se recomiendan duraciones superiores a ese tiempo.
- Enfermedad de Paget (Osteítis deformante). El tratamiento se ha mostrado eficaz principalmente en la enfermedad de Paget poliestótica con dolor y elevación significativa de los marcadores bioquímicos hidroxiprolina urinaria y fosfatasa alcalina sérica. Osteum también puede utilizarse en pacientes con afectación del cráneo o de la columna vertebral y riesgo de daño neurológico irreversible, o cuando puedan estar afectados los huesos que soportan el peso corporal.
- Prevención y tratamiento de las osificaciones heterotópicas debidas a lesión de médula espinal o reemplazamiento quirúrgico de la cadera.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento cíclico de la osteoporosis postmenopáusica

- Cada ciclo de tratamiento es de 3 meses de duración. Se administrarán 2 comprimidos de Osteum (400 mg) al día durante las 2 primeras semanas, tras las cuales se interrumpirá el tratamiento con Osteum durante las 11 semanas siguientes. Durante estas 11 semanas se administrará calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día).

- Los pacientes de edad avanzada no requieren la modificación de la pauta posológica descrita.
- No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de OSTEUM para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Enfermedad de Paget (Osteítis deformante)

- La dosis recomendada inicial es de 5 mg/kg/día durante un tiempo inferior a 6 meses. Las dosis superiores a 10 mg/kg/día se limitarán a los casos que precisen la imperiosa supresión del remodelado óseo o a los pacientes que requieran una disminución rápida del gasto cardíaco. En estos casos se utilizará la medicación cautelosamente y no se prolongará la cura más de tres meses. No se recomienda el empleo de dosis superiores a 20 mg/kg/día.
- Tabla de dosificación diaria recomendada (nº de comprimidos de Osteum) en función del peso corporal del paciente y de la dosis prescrita (5, 10 ó 20 mg/kg/día) en la enfermedad de Paget.

Peso corporal (kg)	Posología diaria (nº de comprimidos)		
	5 mg/kg (a)	10 mg/kg (a)	20 mg/kg (b)
50	1	3	5
60	2	3	6
70	2	4	7
80	2	4	8
90	2	5	9

(a) Duración del tratamiento: 6 meses

(b) Duración del tratamiento: 3 meses

- La reinstauración de tratamientos sucesivos únicamente podrá hacerse después de un período mínimo de tres meses de haber finalizado el anterior, siempre que sea evidente la reactivación del proceso patológico y cuando los valores de los indicadores bioquímicos de éste aumenten de forma relevante o se aproximen a los valores iniciales antes del tratamiento (aproximadamente el doble del límite superior normal, o el 75% del valor inicial). En ningún caso la duración del tratamiento superará la duración máxima del tratamiento inicial. Debe evitarse la reinstauración prematura del tratamiento ya que la mejoría bioquímica obtenida durante el mismo persiste entre tres meses y dos años después de haber interrumpido la administración del medicamento.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Osificaciones heterotópicas:

- Reemplazamiento de cadera: 20 mg/kg/día durante 1 mes antes y 3 meses después de la intervención (4 meses en total).
- Lesión de médula espinal: 20 mg/kg/día durante 2 semanas, seguido por 10 mg/kg/día durante 10

semanas (12 semanas en total).

Forma de administración

Vía oral.

- Se recomienda ingerir la medicación con el estómago vacío para facilitar su absorción y hacerlo preferentemente en una sola toma al día.
- Es importante no tomar alimentos (especialmente aquellos ricos en calcio como los lácteos) ni antiácidos ni laxantes, ni suplementos vitamínico-minerales al menos desde 2 horas antes y hasta 2 horas después de la ingesta de Osteum.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intolerancia conocida al fármaco.
- Insuficiencia renal grave.
- Osteomalacia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se desaconseja la ingesta de Osteum en enfermos con diarrea crónica o con tendencia a la misma.
- Se debe administrar con precaución en caso de insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina comprendido entre 60 y 90 ml/min.), insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina comprendido entre 30 y 60 ml/min.) (vigilancia regular de la función renal), y en pacientes con historial de cálculos renales.
- Es recomendable que los pacientes en tratamiento guarden una dieta adecuada en particular en lo relativo a la ingesta de calcio y vitamina D recordando que la misma debe realizarse separada en el tiempo de la del medicamento al menos 2 horas.
- El tratamiento con dosis de etidronato superiores a 20 mg/kg/día (dosis altas reservadas para la enfermedad de Paget y las osificaciones heterotópicas) mantenidas durante largos períodos de tiempo (más de 3 meses) retrasa la mineralización ósea.
- En tratamientos cíclicos de más de 5 años de duración, las biopsias óseas han mostrado en algún caso una fibrosis peritrabecular y una osteomalacia histológicamente definida de leve a moderada (no confundir con la osteomalacia por deficiencia de vitamina D). Estos hallazgos de laboratorio no se han asociado con ninguna consecuencia clínica.
- A dosis comprendidas entre los 10-20 mg/kg/día (enfermedad de Paget, osificaciones heterotópicas) puede producir hiperfosfatemia (por aumento en la reabsorción tubular de fosfatos). Este no es motivo para interrumpir el tratamiento ya que no se ha descrito ninguna reacción adversa relacionada con este hecho. La fosfatemia retorna a los valores normales de 2 a 4 semanas después de la finalización del tratamiento.
- Osteum no afecta los niveles séricos del calcio ni de la hormona paratiroidea.
- En los pacientes con enfermedad de Paget debe ajustarse la pauta posológica recomendada y evitar la sobredosificación. El efecto del fármaco puede tardar en aparecer y persistir tras la suspensión de su administración, incluso durante meses. Por ello la dosis no debe aumentarse prematuramente ni tampoco debe reanudarse el tratamiento antes de que haya una clara evidencia de reactivación de la enfermedad de Paget. En ningún caso se reanudará el tratamiento antes del período establecido de supresión del fármaco (3 meses como mínimo).
- Se recomienda controlar los niveles séricos de fosfato y fosfatasa alcalina, y si es posible de hidroxiprolina urinaria, al inicio y trimestralmente durante el tratamiento. Si después de 3 meses de

terapia con Osteum los valores basales de los indicadores bioquímicos de la enfermedad (fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria) no se han reducido al menos un 25%, puede considerarse que el paciente es relativamente resistente al tratamiento. Si la fosfatemia no varía en este tipo de paciente “resistente” se puede considerar el aumento de la dosis de etidronato dada la relación existente entre la absorción de cantidades farmacológicamente activas de etidronato y el aumento de la fosfatemia. Asimismo normalmente existe una correlación entre este aumento y la disminución de los indicadores bioquímicos de la enfermedad. En el caso de que el aumento de la fosfatemia no fuera acompañado de una mejoría de los indicadores clínicos o bioquímicos de evolución de la enfermedad, debería considerarse la interrupción del tratamiento ante la probabilidad de que la enfermedad sea resistente a la acción del fármaco. Los pacientes tratados cuya fosfatemia sea alta pero presenten una remisión lenta de su enfermedad, pueden tener tendencia a retrasar la mineralización de los nuevos osteoides y en esos casos la dosis de 1 comprimido al día (200 mg) sería una dosis demasiado alta, pudiendo disminuirse la frecuencia de administración del medicamento.

- Durante el tratamiento de la enfermedad de Paget con dosis de 5 mg/kg/día se han descrito casos de aumento del dolor óseo o bien reaparición de éste en lugares afectados anteriormente y/o aparición en lugares previamente asintomáticos.
- El tratamiento de la enfermedad de Paget con dosis de 5 mg/kg/día durante 6 meses no aumenta el riesgo de fracturas. Las dosis de 20 mg/kg/día durante más de 3 meses pueden afectar la mineralización del nuevo tejido óseo formado, y puede aumentar el riesgo de fracturas. Este riesgo también puede aumentar en los pacientes más graves y con la enfermedad más desarrollada, con historial de múltiples fracturas previas y/o con una rápida progresión de las lesiones osteolíticas.
- Si se producen fracturas, se recomienda que se interrumpa el tratamiento hasta la curación de aquellas.
- Las lesiones óseas producidas en la enfermedad de Paget deben diferenciarse cuidadosamente de las producidas por el sarcoma osteogénico puesto que la incidencia de este tumor está aumentada en la enfermedad de Paget.
- Pacientes con cáncer que reciben tratamiento primario con bifosfonatos intravenosos, han mostrado osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociado a la extracción de un diente y/o infección local (incluyendo osteomielitis). Muchos de estos pacientes estaban también recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La osteonecrosis de la mandíbula también ha sido hallada en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales, aunque hasta ahora no se han descrito casos con el etidronato (Osteum).
- Un examen dental con ortodoncia preventiva adecuada, debe considerarse antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ej., cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, escasa higiene dental).
- Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales de tipo invasivo. Para aquellos pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben tratamiento con bifosfonatos, una cirugía dental puede exacerbar la enfermedad. Para pacientes que necesiten cualquier intervención dental, no hay datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.
- Fracturas atípicas de fémur.

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la

diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

- Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorar si existe una fractura de fémur incompleta.
- El criterio clínico del médico debe orientar el tratamiento de cada paciente en función de la relación beneficio/riesgo individualizada.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción de Osteum puede verse disminuída con la ingesta conjunta de alimentos, particularmente aquellos con alto contenido en calcio. Otros compuestos vitamínicos con suplementos minerales o suplementos de calcio, magnesio (laxantes) o aluminio (antiácidos) deben alejarse al menos 2 horas de la toma de Osteum ya que pueden disminuir la absorción de éste.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de etidronato disódico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Osteum durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se desconoce si el etidronato disódico/metabolitos se excreta en la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OSTEUM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($> 1/10000$).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Se han descrito en estudios clínicos de 2-3 años de duración incidencias de reacciones adversas similares al placebo que fueron de mayor a menor frecuencia las siguientes: diarrea, náuseas, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, constipación y vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras o muy raras: Se han descrito raramente reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema,

urticaria, rash y/o prurito.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras o muy raras: Se han descrito raramente casos de leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Sin embargo no se ha establecido una relación causal entre la terapia con etidronato disódico y estas reacciones adversas.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Se han descrito, ocasionalmente, en menos del 5% de las pacientes bajo tratamiento cíclico intermitente, calambres musculares en las piernas, que son de carácter leve, pasajero, normalmente nocturnos y que en general se asocian a otras condiciones subyacentes.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. La experiencia clínica en sobredosis por etidronato disódico es limitada. Si se produjera una sobredosis se manifestaría con los signos y síntomas típicos de la hipocalcemia. El tratamiento a seguir sería la interrupción de la ingesta del medicamento y la administración de calcio intravenoso para corregir la hipocalcemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonatos; código ATC: M05BA01

- El etidronato disódico pertenece al grupo de compuestos denominados bifosfonatos no nitrogenados que poseen en su estructura enlaces P-C-P estables que reducen, a nivel óseo, la formación, crecimiento y disolución de los cristales de hidroxapatita in vitro, y previenen, in vivo, las calcificaciones ectópicas.
- El etidronato disódico actúa inhibiendo la actividad de los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción ósea y el remodelado óseo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- La absorción del etidronato tras administración oral oscila entre el 1% y el 6% en función de la dosis. La fracción no absorbida se elimina inalterada por las heces. La biodisponibilidad disminuye si se administra durante o después de las comidas y desciende de forma importante en presencia de calcio (ver sección 4.5).
- La vida media del etidronato disódico es de alrededor de 6 horas, eliminándose por la orina de forma inalterada un 50% de la dosis absorbida en las 24 horas siguientes a la administración.
- La fracción restante se adsorbe en el hueso especialmente en las áreas de elevada osteogénesis y va eliminándose lentamente. La vida media en el hueso del etidronato disódico es superior a los 90 días.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de toxicidad tras dosis única por vía oral se obtuvieron los siguientes parámetros:

DL50 rata cha RCD	=	1,34 g/kg
DL50 rata wistar	=	1,80 g/kg
DL50 conejo	=	1,14 g/kg

Los estudios no clínicos de toxicidad a dosis repetidas en ratas señalan que el etidronato disódico no es cancerígeno. Todos los estudios in vitro e in vivo realizados para valorar el potencial mutagénico del etidronato disódico han resultado negativos.

Estudios sobre la reproducción han mostrado anomalías del esqueleto cuando se administra a dosis muy superiores a las usadas en humanos (200-300 mg/kg). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Polivinilpirrolidón
a Pectina
Estearato magnésico
Sílice coloidal.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 30 y 60 comprimidos en blíster de PVC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Viñas, S.A.

Provenza, 386
08025-Barcelona

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.504

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 5 diciembre 1985
Fecha de la última renovación: 1 julio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2011