

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actonel 30 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de risedronato de sodio equivalentes a 27,8 mg de ácido risedrónico.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 131,0 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 124,45 mg de lactosa).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido blanco ovalado recubierto con película con la inscripción RSN en un lado y 30 mg en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada en adultos es un comprimido de 30 mg administrado por vía oral durante 2 meses. Si se considera necesario repetir el tratamiento (al menos dos meses postratamiento), puede administrarse un nuevo tratamiento con la misma dosis y duración de la terapia.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (>60 años de edad) en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a que no hay suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1)

Forma de administración

La absorción de Actonel se ve afectada por la comida, por lo tanto para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomar Actonel:

- Antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros

medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente (agua del grifo)).

Si la administración no es posible antes del desayuno, Actonel puede tomarse entre las comidas o por la noche, a la misma hora cada día, cumpliendo estrictamente las siguientes instrucciones con el estómago vacío:

- Entre las comidas: Actonel debe tomarse al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de la ingesta de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente).
- Por la noche: Actonel debe tomarse al menos 2 horas después de la última ingesta del día de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente). Actonel debe tomarse al menos 30 minutos antes de acostarse.

En caso de olvidar la toma de una dosis, Actonel puede tomarse antes del desayuno, entre las comidas, o por la noche, de acuerdo a las instrucciones anteriores.

El comprimido debe tragarse entero, sin masticarse y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido al estómago Actonel debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua (≥ 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

Los médicos deben considerar la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente, debido sobre todo a que el recambio óseo se eleva de forma significativa en la enfermedad de Paget.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia (ver sección 4.4).

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren en la absorción de bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Actonel (ver sección 4.5). Con objeto de alcanzar la eficacia pretendida es necesario respetar (ver sección 4.2) estrictamente las recomendaciones de dosis.

Se han asociado los bifosfonatos con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se debe tener precaución:

- En los pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito esofágico o vaciado, por ejemplo, estenosis o acalasia.
- En los pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Si risedronato de sodio se administra a pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales del tracto superior, recientes o activos (incluyendo esófago de Barrett conocido).

Los médicos deben insistir en la importancia de las instrucciones posológicas a estos pacientes y estar alerta a cualquier signo o síntoma de una posible reacción esofágica. Los pacientes deben saber que tienen que acudir a un médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal y aparición de acidez de estómago o empeoramiento de ésta.

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con risedronato de sodio. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo, disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con Actonel.

Se han notificado casos de osteonecrosis maxilar, generalmente asociados a una extracción dental y/o infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer que están recibiendo diferentes tratamientos incluyendo administración intravenosa primaria con bifosfonatos. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo también tratamiento con quimioterapia y corticoides. También se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos por vía oral.

Previamente al tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con factores de riesgo concomitante (ej, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides, higiene oral deficiente), debe considerarse la práctica de una exploración dental con los cuidados preventivos adecuados.

Durante el tratamiento, éstos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos orales, la intervención dental podría empeorar esta situación. Para pacientes que requieran someterse a intervenciones dentales, no hay datos disponibles que avalen que la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar.

El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas del 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 valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción, sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los estudios clínicos.

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) podría interferir en la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4). El risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce a las enzimas del citocromo P450 y se fija poco a las proteínas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre la utilización de risedronato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Risedronato de sodio no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio se excreta a leche materna.

Risedronato de sodio no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Actonel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

El risedronato de sodio se ha estudiado en estudios clínicos de fase III incluyendo a más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad y en general no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratada durante 36 meses con 5 mg/día de risedronato (n=5020) o placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente relacionadas con risedronato de sodio se listan a continuación utilizando la siguiente terminología (las incidencias frente a placebo se muestran entre paréntesis): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$; $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza (1,8 % vs 1,4 %)

Trastornos oculares:

Poco frecuente: iritis*

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: estreñimiento (5,0 % vs 4,8 %), dispepsia (4,5 % vs 4,1 %), náuseas (4,3 % vs 4,0%), dolor abdominal (3,5 % vs 3,3 %), diarrea (3,0 % vs 2,7 %)

Poco frecuente: gastritis (0,9% vs 0,7 %), esofagitis (0,9 % vs 0,9 %) disfagia (0,4 % vs 0,2 %) duodenitis (0,2 % vs 0,1%) úlcera esofágica (0,2% vs 0,2%)

Raro: glositis ($< 0,1$ % vs 0,1 %), estenosis esofágica ($< 0,1$ % vs 0,0 %)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: Dolor musculoesquelético (2,1 % vs 1,9 %)

Exploraciones complementarias:

Raras: Pruebas de la función hepática anormales *

* En los estudios de osteoporosis de fase III no se comunicaron hallazgos nuevos importantes; los datos mostrados provienen de acontecimientos adversos; pruebas de laboratorio; y de eventos tras reexposición al fármaco en estudios clínicos previos.

En un estudio fase III en enfermedad de Paget, comparando risedronato vs etidronato (61 pacientes en cada grupo) se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales, consideradas por los investigadores, posible o probablemente relacionadas (incidencia mayor en risedronato que en etidronato): artralgia (9,8 % vs 8,2 %), ambliopía, apnea, bronquitis, colitis, lesión cornea, calambres en las piernas, mareo, sequedad de ojos, síndrome gripal, hipocalcemia, miastenia, neoplasma, nicturia, edema periférico, dolor óseo, dolor en el pecho, rash, sinusitis, tinitus y reducción de peso (todos a 1,6 % vs 0,0 %).

Resultados de laboratorio: Se ha observado en algunos pacientes una disminución leve, asintomática, pasajera y precoz de los niveles de fosfato y calcio en suero.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado muy raramente durante su uso postcomercialización (frecuencia no conocida):

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Osteonecrosis maxilar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones de la piel e hipersensibilidad, incluyendo angioedema, rash generalizado, urticaria, y reacciones bullosas de la piel, algunas severas, incluyendo casos aislados del síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.

Pérdida de cabello.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica

Trastornos hepatobiliares:

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados los pacientes estaban siendo tratados con otros productos que producen daño hepático conocido.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Raras: Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con risedronato de sodio.

Puede esperarse una disminución del nivel de calcio en suero tras una sobredosis importante. También pueden aparecer en algunos de estos pacientes signos y síntomas de hipocalcemia.

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de que se fijen a risedronato y se reduzca la absorción del risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para extraer el risedronato de sodio no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas. Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos

Código ATC: M05 BA07

Mecanismo de acción

El risedronato de sodio es un bifosfonato de piridinilo que se fija a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El recambio óseo se reduce mientras se preserva la actividad de los osteoblastos y la mineralización ósea.

Eficacia clínica y seguridad

La enfermedad ósea de Paget

En el programa clínico se estudió Actonel en pacientes con enfermedad de Paget. Después del tratamiento con Actonel 30 mg/día durante 2 meses se observó lo siguiente:

- Se normalizaron los valores de la fosfatasa alcalina en suero en el 77% de los pacientes en comparación con el 11% en el grupo control (etidronato 400 mg/día durante 6 meses) Se observaron reducciones significativas de la hidroxiprolina/creatinina urinaria y en desoxipiridinolina/creatinina urinaria.
- Las radiografías realizadas al inicio y después de 6 meses demostraron un descenso en el grado de lesiones osteolíticas tanto en el esqueleto apendicular como en el axial. No se observaron nuevas fracturas.

La respuesta observada fue similar en los pacientes con enfermedad de Paget independientemente de si habían tomado previamente otros tratamientos para la enfermedad de Paget o de la gravedad de la enfermedad.

El 53% de los pacientes seguidos durante 18 meses tras la iniciación de un único tratamiento de 2 meses con Actonel permanecieron en remisión bioquímica.

En un ensayo comparativo de administración antes del desayuno y administración a cualquier otra hora del día en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el aumento de la densidad mineral ósea de la columna lumbar fue estadísticamente superior en el caso de la administración antes del desayuno.

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad y eficacia de risedronato de sodio en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de un año de duración seguido de un período de 2 años de tratamiento no enmascarado) en pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años de edad con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes que pesaron entre 10-30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día, y los pacientes que pesaron más de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de completarse la fase de un año aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO (densidad mineral ósea) en la zona lumbar de la columna vertebral dentro del grupo risedronato frente al grupo placebo; sin embargo, se detectó un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfológica (identificada mediante rayos X) en el grupo risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el período doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30,9% en el grupo risedronato y de 49,0% en el grupo placebo. En el período de tratamiento no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), un 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida ($t_{\text{máx}} \sim 1$ hora) y es independiente de la dosis en el rango estudiado (2,5 a 30 mg). La biodisponibilidad oral media del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando el risedronato de sodio se administra junto a alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

Distribución

El volumen de distribución medio del estado estacionario es de 6,3 l/kg en los seres humanos. La fijación a proteínas plasmáticas es de un 24%.

Metabolismo o Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo sistémico del risedronato de sodio.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta por la orina en un plazo de 24 horas, y el 85% de una dosis intravenosa se recupera en la orina tras 28 días. El aclaramiento renal medio es de 105 ml/min. y el aclaramiento total medio es de 122 ml/min., siendo la diferencia probablemente atribuida al aclaramiento debido a la absorción ósea. El aclaramiento renal no depende de la concentración, y existe una relación lineal entre el aclaramiento renal y el aclaramiento de la creatinina. El risedronato de sodio no absorbido se elimina inalterado por las heces. Tras la administración oral el perfil de concentración – tiempo muestra tres fases de eliminación con una vida media terminal de 480 horas.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada:

No se requiere ajuste de la dosis. La biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (> 60 años) en comparación con los más jóvenes

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas más cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular con exposiciones consideradas en exceso la exposición terapéutica en humanos. En roedores se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas altas relacionadas con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bifosfonatos. Se han observado también efectos en el tracto respiratorio inferior en los estudios a largo plazo en roedores, aunque no está clara la significación clínica de estos resultados. En estudios de toxicidad de la reproducción, a exposiciones próximas a las usadas en clínica, se observaron

cambios en la osificación en el esternón y/o el cráneo de fetos de ratas tratadas e hipocalcemia y mortalidad en hembras preñadas a las que se dejó parir. No hubo evidencia de teratogenia a 3,2 mg/kg/día en rata y a 10 mg/kg/día en conejo, aunque sólo se dispone de datos en un número pequeño de conejos. La toxicidad maternal impidió el análisis de dosis superiores. Los estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron ningún riesgo específico para humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

<i>Núcleo del comprimido:</i>	Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina Crospovidona Estearato de magnesio
<i>Cubierta pelicular:</i>	Hipromelosa, Macrogol Hidroxipropilcelulosa Sílice coloidal anhidra Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Láminas de blister de PVC/ aluminio opacas de 14 comprimidos en cajas de cartón.

Envases conteniendo 28 (2 x 14) y 14 (1 x 14) comprimidos recubiertos con película.

Muestra gratuita: Láminas de blister de PVC/ aluminio opacas de 3 comprimidos en cajas de cartón, número de comprimidos 3 (1 x 3).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Titular de la autorización de comercialización

Theramex Ireland Limited
Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.207

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

Fecha de la primera autorización: 26 de julio de 2000

Fecha de la última renovación: 13 de agosto de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18 de Octubre de 2018