

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actonel 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de risedronato de sodio (equivalentes a 4,64 mg de ácido risedrónico).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 156,0 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 148,2 mg de lactosa).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido amarillo ovalado recubierto con película con la inscripción RSN en un lado y 5 mg en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida, para reducir el riesgo de fractura de cadera.

Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo aumentado de osteoporosis (ver sección 5.1).

Para mantener o aumentar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas sometidas a un tratamiento sistémico prolongado (más de tres meses) con dosis de corticoides $\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada en adultos es un comprimido de 5 mg administrado por vía oral.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada:

No se requiere ningún ajuste de dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) 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 para asegurar que Actonel se tome 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 corriente (≥ 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

Deberá considerarse la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno 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 los 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.

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea (índice BMD-T en cadera o espina lumbar $\leq -2,5$ SD) y/o fractura previa.

La edad avanzada o factores de riesgo clínico para fracturas solamente, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que avale la eficacia de los bifosfonatos incluyendo Actonel en mujeres muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

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 recientes o activos, esofágicos o gastrointestinales del tracto superior (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 Actonel. 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 otras especialidades farmacéuticas durante los estudios clínicos.

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4).

El risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P450 y se fija poco a las proteínas.

En los estudios de Fase III con risedronato de sodio en osteoporosis, se comunicó el uso de ácido acetil salicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente.

Si se considerara oportuno, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos.

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 anómalas*

* 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.

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 al risedronato y se reduzca la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar 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. Se reduce el recambio óseo mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen.

Efectos farmacodinámicos

En estudios preclínicos, el risedronato de sodio demostró tener una potente actividad antiosteoclástica y antirresortiva, y aumentó de forma dosis dependiente la masa ósea y la resistencia biomecánica esquelética. Se confirmó la actividad del risedronato de sodio midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios clínicos y farmacodinámicos. Se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo al mes de tratamiento, con un máximo descenso a los 3-6 meses.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis postmenopáusica incluyendo masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea, menopausia precoz, historia de tabaquismo y antecedentes familiares de osteoporosis. La consecuencia clínica de la osteoporosis son las fracturas. El riesgo de fracturas aumenta con el número de factores de riesgo.

El programa clínico estudió el efecto de risedronato de sodio sobre el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera e incluía mujeres con menopausia precoz y tardía con fracturas y sin ellas. Se estudiaron dosis diarias de 2,5 mg y 5 mg y todos los grupos, incluyendo los grupos de control, recibieron calcio y vitamina D (si los niveles basales eran bajos). El riesgo absoluto o relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera se estimó utilizando un análisis del tiempo hasta la primera fractura.

- Dos estudios controlados con placebo (n = 3.661) reclutaron a mujeres postmenopáusicas de menos de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio 5 mg al día administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo control. En mujeres con respectivamente al menos 2 o al menos 1 fractura vertebral, la reducción de riesgo relativo fue del 49 % y del 41 % respectivamente (incidencia de nuevas fracturas vertebrales con risedronato de sodio 18,1 % y 11,3 %, con placebo 29,0 % y 16,3%, respectivamente). Se pudo observar un efecto del tratamiento ya desde el final del primer año de tratamiento. También se demostraron beneficios en mujeres con fracturas múltiples desde el inicio de risedronato de sodio 5 mg, diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.
- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres post menopáusicas de más de 70 años con o sin fracturas vertebrales iniciales. Se reclutaron mujeres entre 70 y 79 años con una Densidad Mineral ósea de cuello femoral índice BMD T <-3 SD (rango del fabricante, es decir -2,5 SD

utilizando NHANES III (Nacional Health and Nutrition Examination Survey)) y al menos un factor de riesgo adicional. Podían reclutarse mujeres de 80 años o más, en base a un solo factor de riesgo no esquelético para fractura de cadera o una baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral. La significación estadística de la eficacia de risedronato de sodio frente a placebo solo se alcanza cuando se mezclan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan en un análisis *a posteriori* a de los subgrupos definidos por la práctica clínica y las definiciones actuales de osteoporosis:

- En el subgrupo de pacientes con una densidad mineral ósea del cuello femoral índice T <-2,5 SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres años reduce el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo control (incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato de sodio combinado de 2,5 mg y 5 mg 3,8%, placebo 7,4%)
- Los datos sugieren que puede observarse una protección más limitada que ésta en mujeres muy ancianas (≥ 80 años). Esto puede deberse a una aumentada importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.

En estos estudios los datos analizados como un punto final secundario, indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral con o sin fracturas vertebrales.

- 5 mg de risedronato de sodio al día administrado durante 3 años aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en relación con el control, en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y la muñeca, y previno la pérdida ósea en la diáfisis del radio.
- En un año de seguimiento de la terapia tras tres años de tratamiento con 5 mg diarios de risedronato de sodio, se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor del risedronato de sodio sobre el ritmo del recambio óseo.
- En las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con estrógenos, 5 mg diarios de risedronato de sodio aumentaron la densidad mineral ósea sólo en el cuello femoral y en la diáfisis del radio, en comparación con mujeres en tratamiento únicamente con estrógenos.
- Las muestras de biopsia ósea de las mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato de sodio al día durante 2 – 3 años mostraron un descenso moderado esperado del recambio óseo. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato de sodio tenía una estructura trabecular y una mineralización ósea normales. Estos datos, junto con la incidencia reducida de las fracturas, relacionadas con la osteoporosis en zonas vertebrales en mujeres con osteoporosis, parecen indicar que su efecto no perjudica a la calidad del hueso.
- Los resultados endoscópicos de una serie de pacientes con diversos problemas gastrointestinales de moderados a graves, tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes tratados con risedronato de sodio, no mostraron evidencia de úlceras esofágicas, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento. En el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis raramente.
- 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.
- En mujeres postmenopáusicas con osteopenia, risedronato de sodio ha mostrado superioridad al placebo en el aumento de la DMO en la zona lumbar a los 12 y 24 meses.

Osteoporosis inducida por corticosteroides

El programa clínico incluyó a pacientes que empezaron tratamiento con corticosteroides ($\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente) en los 3 meses anteriores o a pacientes que ya llevaban tomando corticosteroides durante más de 6 meses. Los resultados de estos estudios demuestran que:

- 5 mg al día de risedronato de sodio administrado durante un año, mantiene o aumenta la densidad mineral ósea en relación con el grupo control en la columna lumbar, el cuello femoral y el trocánter.
- 5 mg al día de risedronato de sodio redujo la incidencia de fracturas vertebrales, cuya seguridad fue monitorizada, en relación con el grupo control, al año de tratamiento en estudios combinados.
- Exámenes histológicos de las biopsias óseas de los pacientes que tomaban corticosteroides y 5 mg al día de risedronato de sodio no mostraron signos de alteración en el proceso de mineralización.

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 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 dosis. La biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (> 60 años) en comparación con los más jóvenes

Pacientes que toman Acido acetil salicílico/AINES

Entre los consumidores habituales de ácido acetil salicílico y de AINES (3 ó más días a la semana) la incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio frente a los pacientes del grupo control.

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 excesivas en relación con las dosis terapéuticas utilizadas en humanos. En roedores se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas altas relacionada 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>	Óxido de hierro amarillo (E172) 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 con 14 comprimidos en cajas de cartón.

Envases conteniendo 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x 14), 98 (7 x 14) ó 10 x 14 (envase hospitalario) comprimidos recubiertos con película.

2 x 10 tiras de blister perforadas (envase unidosis hospitalario)

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

63.208

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

Fecha de la primera autorización: 7 de octubre de 1999

Fecha de la última renovación: 13 de agosto de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18 de Octubre de 2018