

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acrel 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 (equivalentes a 148.2 mg de lactosa).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos amarillos ovalados 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 fracturas 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

###### *Personas de edad avanzada*

No se requiere ningún ajuste de dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en personas de edad avanzada (mayores de 60 años) en comparación con sujetos 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 inferior a 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

###### *Población pediátrica*

Risedronato de sodio no está recomendado para uso en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

## Forma de administración

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

- Antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente).

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

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

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

El comprimido debe tragarse entero, y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago Acrel debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente ( $\geq 120$  ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver apartado 4.4).

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Acrel para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

### **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 Acrel (ver apartado 4.5). Con objeto de alcanzar la eficacia pretendida es necesario respetar estrictamente las recomendaciones de posología (ver sección 4.2).

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea (BMD-T score 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 Acrel en mujeres muy mayores ( $> 80$  años) es limitada (ver sección 5.1).

Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá prestar atención:

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado, por ejemplo, estenosis o acalasia.
- En 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 gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes (incluido el conocido esófago de Barrett).

Los médicos que prescriben deben insistir a los pacientes en la importancia de las instrucciones posológicas y en estar atentos a cualquier signo o síntoma de una posible reacción esofágica. Los pacientes deben ser instruidos para buscar la ayuda médica oportuna si ellos desarrollan síntomas de irritación esofágica tales como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o ardor de estómago (o empeoramiento del ardor si ya existiese).

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

Se han descrito 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.

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar cirugía dental invasiva, en la medida de lo posible. En pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para aquellos pacientes que requieran cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada 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 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 valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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 ensayos clínicos.

En los estudios de Fase III con risedronato de sodio en osteoporosis, se comunicó el uso de ácido acético 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.

La toma concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, calcio, magnesio, hierro y aluminio) interferirá con la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4)

Risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P450 y tiene una baja unión a proteínas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se dispone de datos suficientes del uso 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 humanos. Los estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna.

Risedronato de sodio no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en período de lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Acrel 5 mg no presenta efectos o son insignificantes sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Risedronato de sodio ha sido estudiado en estudios clínicos de Fase III en los que se han involucrado más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos fueron de intensidad leve a moderada y normalmente no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas hasta 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente debidas a risedronato de sodio se relacionan de la siguiente manera: (incidencias versus placebo entre paréntesis): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

*Trastornos del sistema nervioso:*

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

*Trastornos oculares:*

Poco frecuentes: iritis\*

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: estreñimiento (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), náusea (4,3% vs. 4,0%), dolor abdominal (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%)

Poco frecuentes: 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%)

Raras: glositis (<0,1% vs. 0,1%), estenosis esofágica (<0,1% vs. 0,0%)

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuentes: 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.

*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 adicionales se han notificado durante su uso postcomercialización (frecuencia desconocida):

*Trastornos oculares:*

Iritis\*

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Osteonecrosis de la mandíbula.

*Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:*

Hipersensibilidad y reacciones de la piel, incluyendo angioedema, erupción generalizada, urticaria y reacciones bullosas de la piel, algunas graves, incluyendo casos aislados del síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.

Pérdida de pelo

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Reacción anafiláctica

*Trastornos hepato biliares:*

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos que se han notificado, los pacientes también estaban siendo tratados con otros productos que podían causar trastornos hepáticos.

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: *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 que incluyen 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 y 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 al menos 2 ó 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. 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 BMD T-score < -3 SD [rango del fabricante, es decir -2,5 SD utilizando NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)] y al menos un factor de riesgo adicional. Podían reclutarse mujeres de 80 años o más, en base al menos a un 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 alcanzó cuando se mezclaron los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan en un análisis *a posteriori* 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 T-score  $\leq$  -2,5 SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo control (incidencia de fractura de cadera en la combinación de los grupos de risedronato de sodio 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 ( $\geq$  80 años). Esto puede deberse a una mayor importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.
  - En estos estudios los datos analizados como variables secundarias, 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 con una 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 el seguimiento anual 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 tasa 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 lamelar 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 raramente se observó duodenitis.
- 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 frente a placebo en el aumento de la DMO en la columna 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, registradas por motivos de seguridad, 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

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio ha sido evaluada en un estudio de 3 años de duración (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de un año de duración, seguido de un período de tratamiento sin enmascarar de 2 años) con pacientes pediátricos de entre 4 y hasta 16 años de edad con osteogénesis imperfecta leve a moderada. En este estudio los pacientes con peso de entre 10 y 30 kg recibieron 2.5 mg de risedronato al día y los pacientes con peso mayor de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de la finalización de la fase de un año aleatorizada, doble-cego, controlada con placebo, se demostró un incremento significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo de risedronato comparado con el grupo placebo; sin embargo, se encontró un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfológica (identificada por radiografía) en el grupo de risedronato comparado con el de placebo. Durante el periodo de un año a doble ciego, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30.9% en el grupo de risedronato y de 49.0% en el grupo de placebo. En el periodo de tratamiento sin enmascarar donde todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), notificaron fracturas clínicas el 65.3% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de placebo y el 52.9% de los pacientes asignados al azar al grupo de risedronato. En conjunto, los resultados no apoyan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta 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 media por vía oral del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando el risedronato de sodio se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

### Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario es de 6,3 l/kg en los humanos. La unión 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 adsorción 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 semivida terminal de 480 horas.

## Poblaciones especiales

### *Personas de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis.

### *Pacientes que toman ácido acetilsalicílico / AINEs*

En aquellos pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días a la semana), la incidencia de efectos adversos gastrointestinales del tracto superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio y en los pacientes 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 particular para humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

<i>Núcleo del comprimido:</i>	Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato magnésico.
<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 opaco/ aluminio con 14 comprimidos en cajas de cartón, número de comprimidos 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x 14), 98 (7 x 14) o 10 x 14 (envase hospitalario).

Tiras de blister precortado con 2 x 10 comprimidos (dosis unitaria hospitalaria).

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**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

66.952

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

Fecha de la primera autorización: Agosto 2005

Fecha de la última renovación: Agosto 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre de 2018