

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio, equivalentes a 32,5 mg de ácido risedrónico.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 1,9 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, biconvexo, redondo, blanco, con un diámetro de 11,2 mm, un espesor de 5,0 mm y con la inscripción “35” en un lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.
- Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica establecida, para reducir el riesgo de fracturas de cadera (ver sección 5.1).
- Tratamiento de la osteoporosis en varones con riesgo elevado de fractura (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada en adultos es de un comprimido de 35 mg por vía oral una vez a la semana. El comprimido debe tomarse el mismo día cada semana. La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por los alimentos por lo que, para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deben tomar Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals:

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

Debe instruirse a los pacientes para que, si se omite una dosis, se tomen un comprimido de Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals en el momento que lo recuerden. Tras esto, los pacientes deben volver a tomar un comprimido una vez a la semana el mismo día que normalmente lo tomaban. No deben tomarse dos comprimidos el mismo día.

##### Forma de administración

Vía oral

El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals debe tomarse estando en una posición erguida (de pie o sentado) con un vaso de agua corriente ( $\geq 120$  ml). Los pacientes no deben tumbarse 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.

#### Poblaciones especiales

##### **Población de edad avanzada**

No es necesario el ajuste de la dosis, dado que la biodisponibilidad, distribución y eliminación son similares en ancianos (> 60 años) y en sujetos más jóvenes. Esto también se ha demostrado en las personas más ancianas, población postmenopáusica de 75 años o más.

##### **Insuficiencia renal**

No es necesario el ajuste de la dosis en 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 de 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 existen suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1).

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 Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals 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 con la absorción de los bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Risedronato Semanal Mylan Pharmaceuticals (ver sección 4.5). Con el fin de alcanzar la eficacia deseada, es necesario seguir estrictamente la dosis recomendada (ver sección 4.2).

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se relaciona con la baja densidad mineral ósea y/o una fractura previa. La edad avanzada o los factores de riesgo clínicos para fracturas por sí solos, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

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

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

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado esofágico, p. ej., estenosis o acalasia.
- En pacientes que no pueden permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido,
- Si se administra risedronato a pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales superiores

activos o recientes (incluido el esófago de Barrett).

Los médicos que prescriben deben insistir a los pacientes en la importancia de las instrucciones de administración y de estar atentos a cualquier signo o síntoma de reacción esofágica. Debe instruirse a los pacientes para que busquen asistencia médica si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal o aparición o empeoramiento del ardor de estómago.

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con risedronato de sodio. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (p. ej., disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar el tratamiento con risedronato de sodio.

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.

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

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

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar los procedimientos dentales invasivos, 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.

#### Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle y 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, 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**

No se han realizado estudios de 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 sódico en osteoporosis con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINEs en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En estudios de fase III con dosis semanales en mujeres posmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINEs en un 57% y un 40% de los pacientes, respectivamente. Entre los consumidores habituales de ácido acetilsalicílico o de AINEs (3 o 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.

Si se considera oportuno, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos (sólo para mujeres).

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

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

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

##### Embarazo

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.

##### Lactancia

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

El Risedronato sódico no debe usarse durante el embarazo o en mujeres en periodo de lactancia.

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

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

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

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas más 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n = 5.020) o placebo (n = 5.048) 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:* cefalea (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%), náuseas (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%).

*Raros:* 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%).

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

### **Exploraciones complementarias**

*Raros:* pruebas de la función hepática anormales\*.

\* En los estudios de osteoporosis en fase III no se comunicaron hallazgos nuevos importantes; frecuencia basada en de acontecimientos adversos/laboratorio/reexposición en ensayos clínicos anteriores.

En un estudio multicéntrico, doble ciego de un año de duración, comparativo risedronato de sodio 5 mg diario (n = 480) frente risedronato de sodio 35 mg semanal (n = 485) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad y tolerabilidad fueron similares. Los siguientes efectos adversos considerados posibles o probables relacionados con el medicamento por los investigadores, han sido notificadas (mayor incidencia en el grupo de risedronato 35 mg que en el grupo de risedronato de sodio 5 mg): trastornos gastrointestinales (1,6% vs. 1,0%) y dolor (1,2% vs. 0,8%).

En un estudio de 2 años de duración, en hombres con osteoporosis, los perfiles de seguridad y tolerancia fueron similares entre los grupos tratados con placebo y los grupos tratados con risedronato de sodio. Los efectos adversos estuvieron en concordancia con los previamente observados en mujeres.

### **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 el uso postcomercialización (frecuencia desconocida):

### **Trastornos oculares**

Iritis, uveítis.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Osteonecrosis de la mandíbula.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

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

Pérdida de cabello.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Reacción anafiláctica

## **Trastornos hepatobiliares**

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos los pacientes fueron tratados también con otros productos conocidos por causar trastornos hepáticos.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

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

### *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 fijarse a risedronato de sodio y reducir 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: Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos, Código ATC: M05 BA07.

#### Mecanismo de acción

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. En estudios preclínicos, risedronato de sodio demostró una potente actividad antiosteoclástica y antiresortiva y aumentó de forma dosis dependiente la masa ósea y la resistencia biomecánica esquelética. Se confirmó la actividad de risedronato de sodio midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios clínicos y farmacodinámicos. En estudios en mujeres posmenopáusicas, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos de recambio óseo al mes de tratamiento, con un máximo descenso a los 3 - 6 meses. Los descensos de los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron similares con 35 mg de risedronato de sodio una vez por semana y con 5 mg de risedronato de sodio al día a los 12 meses.

En un estudio en hombres con osteoporosis, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo a partir del tercer mes y continuó observándose a los 24 meses.

#### **Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica**

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis posmenopáusica incluyendo masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea baja, 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.

Basado en los efectos en el cambio medio de la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar, 35 mg de risedronato de sodio semanal (n = 485) demostró ser terapéuticamente equivalente a 5 mg de risedronato de sodio diarios (n = 480) en un estudio doble ciego, multicéntrico de un año en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

En el programa clínico para risedronato de sodio administrado una vez al día 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 posmenopáusicas 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 nuevas fracturas vertebrales en comparación con el grupo control.

En mujeres con respectivamente al menos 2 o al menos 1 fractura vertebral, la reducción del 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 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 el grupo del control.

- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres posmenopáusicas 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 (puntuación T de DMO) < -3 DE (rango del fabricante, ej-2,5 DE utilizando NHANES III) y al menos un factor de riesgo adicional. Podían reclutarse a 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 baja en cuello femoral. La significación estadística de la eficacia de risedronato frente a placebo solo se alcanza cuando se mezclan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados sólo 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 (puntuación de T de DMO) < -2,5 DE (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, risedronato de sodio administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46% en relación al grupo control (la incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato de sodio 2,5 mg y 5 mg fue 3,8%, placebo 7,4%),
- los datos sugieren que la protección es más limitada 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 ensayos los datos analizados desde las variables secundarias, indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja Densidad Mineral Ósea (DMO) en cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes con baja Densidad Mineral Ósea (DMO) 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 mantuvo la densidad ósea en la diáfisis del radio.
- En el seguimiento anual tras tres años de tratamiento con 5 mg de risedronato de sodio se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor de risedronato de sodio sobre la tasa del recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas 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 gástricas, duodenales o esofágicas relacionadas con el tratamiento en ninguno de los grupos, aunque en el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis con poca frecuencia.

### **Tratamiento de la osteoporosis en varones**

Se ha demostrado la eficacia de risedronato de sodio 35 mg semanal en hombres con osteoporosis (con edades comprendidas entre 36 y 84 años) en un estudio de 2 años de duración, doble ciego, controlado con placebo, en 284 pacientes (risedronato de sodio 35 mg, n = 191). Todos los pacientes recibieron un suplemento de calcio y vitamina D.

Se observaron incrementos de la Densidad Mineral Ósea (DMO) a partir de los 6 meses de tratamiento con risedronato de sodio. Risedronato de sodio 35 mg semanal, produjo un incremento medio en la Densidad Mineral Ósea (DMO) en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y total en la cadera en comparación con el placebo después de 2 años de tratamiento. En este estudio no fue demostrada la eficacia antifractura.

El efecto en el hueso (aumento de la DMO y descenso de los marcadores de remodelado óseo) de risedronato de sodio es similar en hombres y mujeres.

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio se ha evaluado en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de una duración de un año seguido de 2 años de tratamiento abierto) en pacientes pediátricos de entre 4 y menos de 16 años con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes con peso entre 10-30 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 completada la fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, en el primer año, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO (Densidad Mineral Ósea) en la región lumbar de la columna en el grupo de risedronato frente al grupo placebo, sin embargo se detectó un aumento del número de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral morfométrica (identificada por rayos x) en el grupo de risedronato en comparación con el de placebo. Durante el periodo doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo del risedronato y del 49,0% en el grupo placebo.

En el periodo de tratamiento abierto cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), el 65,3% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo placebo y el 52,9% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo de risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados son insuficientes para avalar el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta leve o moderada.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida ( $t_{máx} \sim 1$  hora) y es independiente de la dosis en el rango estudiado (estudio a dosis única 2,5 a 30 mg; estudios a dosis múltiples, 2,5 a 5 mg diarios y hasta 50 mg dosificados semanalmente). La biodisponibilidad oral media del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando risedronato se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

### **Distribución**

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



## Metabolismo

No hay evidencia de metabolismo sistémico de 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 después de 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 creatinina. La cantidad de risedronato de sodio no absorbida se elimina inalterado por las heces. Tras la administración oral, el perfil concentración - tiempo muestra tres fases de eliminación con una semivida terminal de 480 horas.

## Poblaciones especiales

*Población de edad avanzada:* no es necesario ajustar la 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 de 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 evidencias de teratogenia a 3,2 mg/kg/día en rata y a 10 mg/kg/día en conejo, aunque solo 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 muestran riesgos particulares en humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Almidón de maíz pregelatinizado  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 4000

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster opaco de PVC/PE/PVDC/aluminio.

Envases conteniendo 4 o 12 comprimidos recubiertos con película.

Blíster calendario de 4 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **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 realizarán de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

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

71782

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2009

Fecha de la renovación de la autorización: Diciembre 2014

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

Febrero 2016