

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Sandoz 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.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 120,0 mg de lactosa monohidrato (equivalente a 114,0 mg de lactosa).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido anaranjado, ovalado y biconvexo, marcado con “35” en una cara.

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 (ver sección 5.1).

Tratamiento de la osteoporosis en el hombre con alto riesgo de fracturas (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 35 mg administrado por vía oral una vez a la semana. El comprimido se debe tomar el mismo día de cada semana.

Forma de administración

La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomar risedronato 35 mg:

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

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deberían tomar un comprimido de risedronato 35 mg en el día que lo recuerden. Los pacientes deben tomar un comprimido una vez a la semana el mismo día que normalmente lo tomaban. No deben tomar dos comprimidos el mismo día.

El comprimido se debe tragar entero, sin masticar y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido al estómago risedronato 35 mg e debe tomar estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (> 120 ml). Los pacientes no se deben tumbar al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

Se deberá considerar la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Esto se refiere también a personas muy mayores, de 75 años o más y mujeres postmenopáusicas.

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).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios para valorar la eficacia y seguridad de risedronato de sodio en esta población. Risedronato de sodio no se metaboliza a través del hígado, por lo que es improbable que se necesite un ajuste en los pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Risedronato de sodio no se recomienda en niños menores de 18 años, debido a que no hay suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1).

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 <30ml/min)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren en la absorción de los bifosfonatos y no se deben tomar al mismo tiempo que risedronato de sodio (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 presencia de baja densidad mineral ósea 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 risedronato 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 lo tanto, se deberá prestar atención:

- en pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado esofágicos, p.ej., 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 (incluyendo el conocido esófago de Barret).

Los médicos 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 el tratamiento con risedronato de sodio. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) se deben tratar al iniciar la terapia con risedronato de sodio.

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 algunas 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 las pacientes tratadas con bisfosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de curación de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe advertir a las pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas se deberá valorar si existe fractura de fémur incompleta.

Osteonecrosis de mandíbula

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 preventiva, 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.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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.

Este medicamento contiene lactosa y sodio.

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 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; 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 con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetil salicílico o de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente.

En estudios de Fase III con dosis semanales, se comunicó el uso de ácido acetil salicílico o de AINES en un 57 % y un 40 % de los pacientes respectivamente. Entre los consumidores habituales de ácido acetil salicílico y 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 frente a los pacientes del grupo control.

Si se considerara oportuno, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos (solamente para las mujeres).

Los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) pueden interferir en la absorción de risedronato de sodio y no se deben tomar al mismo tiempo (ver sección 4.4).

Risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P450 y se fija poco a las 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 se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Risedronato de sodio ha sido estudiado en estudios clínicos de fase III que incluían más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fueron de una gravedad 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 tratadas más de 36 meses con risedronato de sodio 5mg/día (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente debidas a risedronato de sodio se relacionan según la siguiente convención (entre paréntesis se indican las incidencias respecto al placebo):

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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%), 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 conectivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético (2,1% vs. 1,9%).

Exploraciones complementarias:

Raras: alteración de las pruebas de función hepática.*

Hallazgos de laboratorio

Se ha observado en algunos pacientes disminuciones tempranas, transitorias, asintomáticas y leves de los niveles de calcio y fosfato en suero.

* Incidencias no relevantes sacadas de los estudios de osteoporosis de fase III; la frecuencia mostrada proviene de los acontecimientos adversos, las pruebas de laboratorio y de los eventos tras reexposición al fármaco de estudios clínicos previos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración, comparativo de risedronato de sodio 5 mg diarios (n= 480) frente a risedronato de sodio 35 mg semanales (n=485) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad y tolerancia fueron similares. Se observaron las siguientes reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con el medicamento (incidencias superiores en el grupo de risedronato de sodio 35 mg respecto al de risedronato de sodio 5 mg): trastorno gastrointestinal (1,6% vs. 1,0%) y dolor (1,2% vs. 0,8%).

En un estudio de dos años de duración en hombres con osteoporosis, fueron similares la seguridad y tolerancia entre los grupos de tratamiento y placebo. Las reacciones adversas fueron consistentes con las observadas previamente en las mujeres.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han notificado durante su uso post-comercialización (frecuencia no conocida):

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica.

Trastornos oculares

Iritis, uveítis.

Trastornos hepatobiliares

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados los pacientes estaban siendo tratados también con otros productos con capacidad conocida para producir trastornos hepáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de hipersensibilidad y dérmicas, incluyendo angioedema, rash generalizado, urticaria y reacciones dérmicas bullosas, algunas graves incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.
Pérdida de pelo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Osteonecrosis de la mandíbula.

Fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos), (frecuencia rara).

Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos; frecuencia muy rara).

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 nacional de notificación: 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 aguda con risedronato de sodio.

Se puede esperar 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.

Se deben administrar 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, se debe considerar el lavado gástrico para eliminar risedronato de sodio no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonatos

Código ATC: M05B A07.

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 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 de risedronato de sodio midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios clínicos y farmacodinámicos. Se observó en estudios con mujeres postmenopáusicas un descenso en los marcadores bioquímicos del 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 risedronato de sodio 35 mg y con risedronato de sodio 5 mg diarios, 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 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.

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

El programa clínico para risedronato de sodio administrado una vez al día estudió el efecto de risedronato 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 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 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 DMO de cuello femoral (puntuación T de DMO) < -3 DE (- 2,5 DE utilizando NHANES III) 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* de los subgrupos definidos por la práctica clínica y las definiciones actuales de osteoporosis:
 - En el subgrupo de pacientes con una DMO 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 tres años reduce 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 combinado 2,5 y 5 mg era 3,8 % y placebo 7,4 %);
 - Los datos sugieren que la protección es más limitada en mujeres muy ancianas (> 80 años). Esto se puede deber 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 DMO en cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes baja 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 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 de risedronato de sodio sobre el ritmo del recambio óseo.
- 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.

Tratamiento de la osteoporosis en el hombre

En un estudio controlado con placebo, doble ciego de dos años de duración llevado a cabo con 284 pacientes, risedronato de sodio 35 mg una vez a la semana (risedronato de sodio 35 mg n = 191) demostró eficacia en el hombre con osteoporosis (rangos de edad de 36 a 84 años). Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y de vitamina D.

A los seis meses del inicio del tratamiento con risedronato de sodio 35 mg a la semana, ya se observaron aumentos en la DMO, dando lugar al cabo de dos años de tratamiento, a aumentos en la DMO a nivel de la columna lumbar, cuello femoral, trocánter y total de la cadera en comparación con el grupo placebo. En este estudio no se demostró la eficacia antifractura.

El efecto óseo (aumento de la DMO y disminución de los marcadores de remodelado óseo (ROT)) de risedronato de sodio es similar en los hombres y en las mujeres.

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 morfométrica (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.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio ha sido investigada en un estudio a 3 años (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de un año de duración en grupos paralelos, seguido por 2 años de tratamiento abierto) en pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años con osteogénesis imperfecta de media a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso entre 10 – 30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato diarios y los pacientes con un peso mayor a 30 kg recibieron 5 mg de risedronato diarios. Después de completarse la fase de un año aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo en la DMO en la zona lumbar de la columna dentro del grupo de risedronato frente al grupo placebo, Sin embargo, se detectó un mayor número de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral morfométrica (identificado por rayos X) en el grupo de risedronato, en comparación con el grupo placebo. Durante el periodo doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes en los cuales se notificaron fracturas clínicas fue 30,9 % en el grupo de risedronato y 49,00% en el grupo placebo.

En el periodo abierto cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), las fracturas clínicas se notificaron en el 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo de risedronato. En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis de media 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 (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 de sodio se administra junto a 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 fijación a proteínas plasmáticas es de un 24%.

Metabolismo o Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo sistémico de risedronato de sodio 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. La cantidad de 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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar las dosis. La biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (> 60 años) respecto a los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

En comparación con las personas con una función renal normal, el aclaramiento renal de risedronato disminuyó un 70% en los pacientes con un aclaramiento de creatinina de aproximadamente 30ml/min.

Usuarios de ácido salicílico/AINEs

En comparación con los pacientes de control, la incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior fue similar en los pacientes que utilizaban de forma regular ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días a la semana).

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 con cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular con exposiciones superiores a las debidas a la terapia 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 datos preclínicos no revelaron un riesgo especial para los humanos basados en los estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogénesis.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Crospovidona
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Caducidad tras la primera apertura:

Frasco: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blíster Alu/PVC, o en frascos HDPE con tapón de polietileno e insertados en envase de cartón.

Tamaño de envases:

Blíster: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28 y 84 comprimidos recubiertos con película.

Frasco: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28 y 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Risedronato Semanal Sandoz 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG N° Reg.: 71818

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2010
Fecha de la última renovación: Diciembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>