

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Qualigen 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente: 1,9 mg de lactosa en cada comprimido

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, 5,0 mm de espesor y con “35” grabado 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 alto riesgo 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 por semana. El comprimido debe tomarse el mismo día cada semana. La absorción del risedronato sódico se ve afectada por los alimentos por lo que, para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deben tomar el risedronato:

- Antes del desayuno: Al menos 30 minutos antes de la primera comida, de otros medicamentos o de las bebidas (que no sean agua) del día.

Debe instruirse a los pacientes para que, si se omite una dosis, se tomen un comprimido de 35 mg de risedronato el día que lo recuerden. Luego, los pacientes deben volver a tomar un comprimido una vez por semana el día que se tome normalmente el comprimido. No deben tomarse dos comprimidos el mismo día.

Ancianos:

No es necesario el ajuste de la dosis, porque la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación fueron similares en ancianos (> 60 años) en comparación con sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado el uso de risedronato sódico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Niños y adolescentes:

El risedronato no está recomendado para uso en niños menores de 18 años y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

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

Forma de administración

Vía oral. El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para ayudar a la llegada del comprimido al estómago, el risedronato debe tomarse en una posición erguida (de pie o sentado) con un vaso de agua (> 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse durante 30 minutos después de tomar el comprimido (ver sección 4.4). Deberá considerarse la administración de complementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta es insuficiente.

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, las bebidas (distintas del agua) y los medicamentos con cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de los bisfosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que el risedronato (ver sección 4.5). Para alcanzar la eficacia pretendida, es necesaria la adherencia estricta a las recomendaciones posológicas (ver sección 4.2).

La eficacia de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica está relacionada con la presencia de baja densidad mineral ósea (puntuación T de DMO en la cadera o la columna lumbar $\leq -2,5$ DE) y/o una fractura prevalente.

La edad elevada o los factores de riesgo clínicos de fractura por sí solos no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bisfosfonato. Las pruebas para respaldar la eficacia de los bisfosfonatos, incluido el risedronato en pacientes muy ancianos (> 80 años) son limitadas (ver sección 5.1). Algunos bisfosfonatos se han asociado a esofagitis, gastritis y ulceraciones esofágicas. Por tanto, los pacientes deben prestar atención a las instrucciones posológicas (ver sección 4.2). En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasan el tránsito o el vaciamiento esofágico, p. ej., estenosis o acalasia o que no son capaces de permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos después de tomar el comprimido o si se administra risedronato a pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales superiores activos o recientes (incluyendo un esófago de Barrett conocido), el risedronato sódico debe usarse con precaución especial debido a la experiencia clínica limitada en estos pacientes. Los prescriptores deben destacar a los pacientes la importancia de prestar atención a las instrucciones de administración y deben estar alerta ante cualquier signo o síntomas de posible reacción esofágica. Debe instruirse a los pacientes para que busquen asistencia médica puntual si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal o ardor de estómago nuevo o que empeora.

Debe tratarse la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con risedronato. Otros posibles trastornos del metabolismo óseo y mineral (p. ej., disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse en el momento de comenzar el tratamiento con risedronato.

Se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula, asociada generalmente a extracción dental y/o infección local (incluida la osteomielitis) en pacientes con cáncer que han recibido regímenes de tratamiento incluidos fundamentalmente los bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo también quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que recibieron bisfosfonatos orales.

Debe valorarse una exploración dental con asistencia preventiva adecuada antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo simultáneos (p. ej., cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, mala higiene oral).

Mientras estén en tratamiento, estos pacientes deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el problema. En pacientes que precisan procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El juicio clínico del médico responsable debe guiar el plan de manejo de cada paciente de acuerdo con la evaluación individual de beneficio / riesgo.

Fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden producirse en cualquier lugar a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento 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 una fractura femoral completa. Las fracturas suelen ser bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan sufrido 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.

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.

Excipientes:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones formales, pero no se han encontrado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los ensayos clínicos. En los estudios de osteoporosis de fase III con risedronato sódico, con administración diaria, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o AINE en el 33% y el 45% de los pacientes, respectivamente. En el estudio de fase III de administración una vez por semana en mujeres posmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o AINE en el 57% y el 40% de los pacientes, respectivamente. Entre los usuarios habituales de ácido acetilsalicílico o AINE (3 o más días por semana), la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales superiores en pacientes tratados con risedronato sódico fue similar a la que mostraron los pacientes control.

Si se considera adecuado, el tratamiento con risedronato sódico puede utilizarse simultáneamente con suplementos de estrógenos (sólo en mujeres).

La toma simultánea de medicamentos que contienen cationes polivalentes (p. ej., calcio, magnesio, hierro y aluminio) interferirá con la absorción del risedronato (ver sección 4.4).

El risedronato sódico no se metaboliza sistémicamente, no induce enzimas del citocromo P450 y tiene poca unión a las proteínas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos suficientes acerca del uso del risedronato sódico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los estudios en animales han demostrado que se excreta una pequeña cantidad de risedronato sódico a la leche materna. Se desconoce si el risedronato sódico pasa a la leche humana. No debe usarse el risedronato durante el embarazo o en mujeres en la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Se ha estudiado el risedronato sódico en ensayos clínicos de fase III con más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada y habitualmente no precisaron la suspensión del tratamiento.

A continuación se enumeran las experiencias adversas comunicadas en los ensayos clínicos de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas hasta 36 meses con risedronato sódico 5 mg/día (n = 5.020) o placebo (n = 5.048) y consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con el risedronato sódico, usando la convención siguiente (las incidencias frente a placebo se muestran 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 ($< 1/10.000$), desconocidas (no puede estimarse la incidencia a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea (1,8% frente al 1,4%)

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: iritis*

Trastornos digestivos:

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

Poco frecuentes: gastritis (0,9% frente al 0,7%), esofagitis (0,9% frente al 0,9%), disfagia (0,4% frente al 0,2%), duodenitis (0,2% frente al 0,1%), úlcera esofágica (0,2% frente al 0,2%).

Raros: glositis (< 0,1% frente al 0,1%), estenosis esofágica (< 0,1% frente al 0,0%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético (2,1% frente al 1,9%)

Exploraciones complementarias:

Raros: anomalías en las pruebas de función hepática*

*No hubo incidencias relevantes en los estudios de osteoporosis en fase III; frecuencia basada en hallazgos de acontecimientos adversos/laboratorio/reexposición en ensayos clínicos anteriores.

En un estudio multicéntrico, doble ciego de un año de duración, comparando risedronato sódico 5 mg diario (n =480) y risedronato sódico 35 mg semanal (n=485) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles globales de seguridad y tolerabilidad fueron similares. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas consideradas por los investigadores como posiblemente o probablemente relacionadas (incidencia mayor en el grupo de risedronato 35 mg que en el de risedronato sódico 5 mg): trastornos digestivos (1,6% frente al 1,0%) y dolor (1,2% frente al 0,8%).

En un estudio de 2 años en varones con osteoporosis, la seguridad y tolerabilidad globales fueron similares en los grupos de tratamiento y de placebo. Las reacciones adversas fueron coherentes con las observadas previamente en mujeres.

Hallazgos de laboratorio: Se han observado descensos precoces, transitorios, asintomáticos leves de los niveles de calcio y fosfato séricos en algunos pacientes.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso postcomercialización (frecuencia desconocida):

Trastornos oculares:

iritis, uveítis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Osteonecrosis de la mandíbula

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones de hipersensibilidad y cutáneas, incluidos angioedema, erupción generalizada y reacciones cutáneas bullosas, algunas graves.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

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

Pueden esperarse descensos del calcio sérico después de una sobredosis sustancial. También pueden producirse signos y síntomas de hipocalcemia en algunos de estos pacientes. El síntoma más precoz de hipocalcemia es una sensación de hormigueo en las extremidades de las manos y los pies. Otros síntomas son calambres musculares o abdominales.

Deben administrarse leche o antiácidos con magnesio, calcio o aluminio para que se unan al risedronato y reduzcan la absorción de risedronato sódico. En casos de sobredosis importante, puede valorarse el lavado gástrico para eliminar el risedronato sódico no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos

Código ATC: M05 BA07.

El risedronato sódico es un piridinil bisfosfonato que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El recambio óseo se reduce, mientras que se conservan la actividad de los osteoblastos y la mineralización ósea. En estudios preclínicos, el risedronato sódico demostró una potente actividad antiosteoclástica y antiresortiva y aumentó de forma dependiente de la dosis la masa ósea y la fuerza biomecánica del esqueleto. La actividad del risedronato sódico se confirmó midiendo marcadores bioquímicos del recambio óseo durante estudios farmacodinámicos y clínicos. En estudios de mujeres posmenopáusicas, se observaron disminuciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en el plazo de 1 mes y alcanzaron un máximo en 3-6 meses. Las disminuciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo fueron similares con risedronato 35 mg una vez por semana y risedronato 5 mg al día a los 12 meses.

En un estudio en varones con osteoporosis, se observaron disminuciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo de forma más precoz a los 3 meses y seguían observándose a los 24 meses.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

Hay varios factores de riesgo asociados a la osteoporosis posmenopáusica, como la masa ósea baja, la densidad mineral ósea baja, la menopausia precoz, los antecedentes de tabaquismo y los 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.

De acuerdo con los efectos sobre la variación media de la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar, se demostró que risedronato 35 mg semanal (n = 485) era equivalente a risedronato 5 mg diarios (n = 480) en un estudio doble ciego, multicéntrico de un año, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

En el programa clínico para el risedronato sódico administrado una vez al día se estudió el efecto de risedronato sódico sobre el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales y en él participaron mujeres posmenopáusicas, en etapas precoces y avanzadas de la menopausia, con y sin fractura. Se estudiaron dosis diarias de 2,5 mg y 5 mg y todos los grupos, incluidos los grupos 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 mediante el uso de un análisis del tiempo hasta la primera fractura.

- En dos ensayos controlados con placebo (n = 3.661) se incluyó a mujeres posmenopáusicas menores de 85 años con fracturas vertebrales en el momento basal. El risedronato sódico, 5 mg al día, administrado durante 3 años redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en relación con el grupo control. En mujeres que tenían, respectivamente, al menos 2 o al menos 1 fractura vertebral, la reducción del riesgo relativo fue del 49% y el 41%, respectivamente (la incidencia de nuevas fracturas vertebrales con risedronato sódico del 18,1% y el 11,3%, con placebo, del 29,0% y el 16,3%, respectivamente). El efecto del tratamiento ya se observó al final del primer año de tratamiento. Se demostraron los beneficios también en mujeres con múltiples fracturas en el momento basal. El risedronato sódico 5 mg al día redujo también la pérdida anual de altura en comparación con el grupo control.
- En otros dos ensayos controlados con placebo se incluyó a mujeres posmenopáusicas mayores de 70 años con o sin fracturas vertebrales en el momento basal. Se incluyó a mujeres de 70-79 años con una puntuación T de DMO en el cuello femoral < -3 DE (-2,5 DE usando el NHANES III) y al menos un factor de riesgo adicional. Podía incluirse a mujeres \geq 80 años si tenían al menos un factor de riesgo no esquelético de fractura de cadera o densidad mineral ósea baja en el cuello femoral. Sólo se alcanza la significación estadística de la eficacia del risedronato frente al placebo cuando se agrupan los dos grupos de tratamiento, de 2,5 mg y 5 mg. Los resultados siguientes 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 puntuación de T de DMO en el cuello femoral < -2,5 DE (NHANES III) y al menos una fractura vertebral basal, el risedronato sódico administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46% en relación con el grupo control (la incidencia de fracturas de cadera en los grupos combinados de risedronato sódico 2,5 mg y 5 mg fue del 3,8% y fue del 7,4% con placebo).
 - Los datos sugieren que podría observarse una protección más limitada en las pacientes muy ancianas (> 80 años). Esto podría deberse a la importancia creciente de los factores no esqueléticos de las fracturas de cadera al aumentar la edad. En estos ensayos, los datos analizados como criterio de valoración secundario indicaron una disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con baja Densidad Mineral Ósea (DMO) en el cuello femoral sin fractura vertebral y en pacientes con baja Densidad Mineral Ósea (DMO) en el cuello femoral con o sin fractura vertebral.
- El risedronato sódico, 5 mg 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 parte media del cuerpo del radio.
- En un seguimiento de un año sin tratamiento, después de tres años de tratamiento con risedronato sódico, 5 mg al día, hubo una reversibilidad rápida del efecto supresor del risedronato sódico sobre la tasa de recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de mujeres posmenopáusicas tratadas con risedronato sódico, 5 mg al día durante 2 a 3 años, mostraron una disminución moderada esperada en el recambio óseo. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato sódico era de estructura laminar y mineralización ósea normales. Estos datos, junto con la disminución de la incidencia de fracturas relacionadas con la osteoporosis en localizaciones vertebrales en mujeres con osteoporosis parece indicar que no hay efecto perjudicial sobre la calidad ósea.
- Los hallazgos endoscópicos en diversos pacientes con distintos problemas digestivos moderados a intensos, tanto tratados con risedronato sódico como controles no indicaron pruebas de úlceras gástricas, duodenales o esofágicas relacionadas con el tratamiento en ninguno de los grupos aunque se observó duodenitis con poca frecuencia en el grupo de risedronato sódico.

Tratamiento de la osteoporosis en varones

El risedronato sódico 35 mg una vez por semana demostró eficacia en varones con osteoporosis (rango de edad, de 36 a 84 años) en un estudio de 2 años, doble ciego, controlado con placebo, en 284 pacientes (risedronato sódico 35 mg, n = 191). Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

Se observaron aumentos de la Densidad Mineral Ósea (DMO) ya a los 6 meses después del inicio del tratamiento con risedronato sódico. El risedronato sódico, 35 mg semanal, produjo aumentos medios de la Densidad Mineral Ósea (DMO) en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y la cadera total en comparación con placebo después de 2 años de tratamiento. No se demostró la eficacia frente a las fracturas en este estudio.

El efecto sobre el hueso (aumento de la DMO y disminución de los marcadores de recambio óseo) del risedronato sódico es similar en varones y 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, a doble ciego, y controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO (densidad mineral ósea) en la zona lumbar de la columna dentro del grupo de 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 tratado con risedronato en comparación con el grupo tratado con placebo.

Durante el período doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30,9% en el grupo risedronato y de 49,0% en el grupo placebo. En el período de tratamiento no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), un 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción después de una dosis oral es relativamente rápida ($t_{m\acute{a}x} \sim 1$ hora) y es independiente de la dosis en el rango estudiado (estudio de dosis única, 2,5 a 30 mg; estudios de dosis múltiples, 2,5 a 5 mg al día y hasta 50 mg administrados semanalmente). La biodisponibilidad oral media del comprimido es de 0,63% y se reduce cuando el risedronato sérico se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en varones y mujeres.

Distribución

El volumen de distribución medio en el equilibrio es de 6,3 l/kg en seres humanos.

La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 24%.

Metabolismo o Biotransformación

No hay pruebas de metabolismo sistémico del risedronato sódico.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta en la orina en el 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 y la diferencia probablemente se atribuye a aclaramiento debido a la adsorción en el hueso. El aclaramiento renal no es dependiente de la concentración y hay una relación lineal entre el aclaramiento renal y el aclaramiento de creatinina. El risedronato sódico no absorbido se elimina inalterado en las heces. Después de la administración oral, el perfil concentración-tiempo muestra tres fases de eliminación con una semivida terminal de 480 horas.

Poblaciones especiales

Ancianos: no es necesario el ajuste de la dosis.

Usuarios de ácido acetilsalicílico/AINE: Entre los usuarios habituales de ácido acetilsalicílico o AINE (3 o más días por semana), la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales superiores en pacientes tratados con risedronato sódico fue similar a la que mostraron los pacientes control.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en la rata y el perro, se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis del risedronato sódico, fundamentalmente como elevaciones de las enzimas con cambios histológicos en la rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Se produjo toxicidad testicular en la rata y el perro a exposiciones consideradas superiores a la exposición terapéutica en el ser humano. Se observaron incidencias relacionadas con la dosis de irritación de las vías aéreas superiores con frecuencia en roedores. Se han visto efectos similares con otros bisfosfonatos. Se vieron también efectos sobre las vías respiratorias inferiores en estudios a un plazo más largo en roedores, aunque no está clara la importancia clínica de estos hallazgos. En estudios de toxicidad reproductiva a exposiciones próximas a la exposición clínica, se observaron cambios en la osificación en el esternón y/o el cráneo de fetos de ratas tratadas e hipocalcemia y mortalidad en mujeres embarazadas a las que se permitió parir. No hubo pruebas de teratogenia a dosis 3,2 mg/kg/día en la rata y 10 mg/kg/día en el conejo, aunque se dispone de datos sobre un número pequeño de conejos. La toxicidad materna impidió realizar pruebas a dosis mayores. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenia no mostraron ningún riesgo particular en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón pregelatinizado (maíz)
Celulosa microcristalina (E-460i)
Crospovidona
Estearato magnésico (E-572)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E-464)
Lactosa monohidratada
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E-1521)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase: Blíster opaco de PVC/PE/PVDC/aluminio en una caja de cartón.

Tamaños de los envases: 4 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970- Sant Joan Despí

Barcelona- España

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Nº reg. 72.000

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

Abril 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021