

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal SUN 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 con película contiene 109,7 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, redondo, naranja claro, grabado con “R16” en una cara y liso por la otra cara.

### 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 fractura de cadera (ver sección 5.1).

Tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fracturas. (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

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 de 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:

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

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 tomar dos comprimidos el mismo día.

El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, el comprimido debe tomarse en posición erguida (de pie o sentado) con un vaso de agua ( $\geq$  120 ml). Los pacientes no deben tumbarse durante 30 minutos después de tomar 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.

*Pacientes ancianos:* No es necesario el ajuste de la dosis, porque la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación son similares en ancianos ( $>$  60 años) en comparación con sujetos más jóvenes. Esto también se ha demostrado en población postmenopáusica de 75 años de edad o superior.

*Pacientes con insuficiencia renal:* No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Está contraindicado el uso de risedronato de sodio en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.3).

*Población pediátrica:* no se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad (ver 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 SUN para cada paciente de forma individualizada, sobretodo 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, las bebidas (distintas del agua) y los medicamentos con cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de los bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que risedronato (ver sección 4.5). Para 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 está relacionada con la presencia de baja densidad mineral ósea y/o una fractura prevalente.

La edad avanzada o factores de riesgo clínico de fractura, por sí solas no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bisofosfato.

Las pruebas para respaldar la eficacia de los bifosfonatos, incluido risedronato en pacientes muy ancianos (> 80 años) son limitadas (ver sección 5.1).

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

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasan el tránsito o el vaciamiento esofágico, p. ej., estenosis o acalasia.
- En pacientes que no son capaces de permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.
- Si se administra risedronato a pacientes con problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes (incluyendo esófago de Barrett).

Los médicos que prescriben deben destacar a los pacientes la importancia de prestar atención a las instrucciones de administración y deben estar alerta ante cualquier signo o síntoma 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 han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula, asociada generalmente a extracción de muelas y/o infección local (incluida la osteomielitis) en pacientes con cáncer que han recibido regímenes de

tratamiento incluidos fundamentalmente los bifosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo también quimioterapia y corticosteroides. También se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que recibieron bifosfonatos por vía oral.

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

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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

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

#### 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 o 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 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 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.

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 específicos de interacción con risedronato de sodio. Sin embargo, no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los ensayos clínicos. En los estudios de osteoporosis de fase III con administración diaria de risedronato de sodio, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) en el 33% y el 45% de los pacientes, respectivamente. En estudios de fase III de administración una vez por semana en mujeres posmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o AINEs en el 57% y el 40% de los pacientes, respectivamente. Entre los consumidores habituales de ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días por semana), la incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior en pacientes tratados con risedronato de sodio fue similar a la que mostraron los pacientes control.

Si se considera adecuado, el tratamiento con risedronato de sodio 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 de risedronato (ver sección 4.4). Risedronato de sodio no se metaboliza sistémicamente, no induce las enzimas del citocromo P450 y tiene poca unión a las proteínas.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos suficientes acerca del uso de risedronato de sodio 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 de sodio a través de la leche materna. No debe usarse risedronato 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

Se ha estudiado risedronato de sodio 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 reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas hasta 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n = 5.020) o placebo (n = 5.048) y consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con risedronato de sodio, usando la convención siguiente (las incidencias frente a placebo se muestran entre paréntesis):

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 ( $< 1/10.000$ ).

##### *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%), constricción 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 de un año, doble ciego, multicéntrico, comparando risedronato de sodio 5 mg al día (n = 480) y risedronato de sodio 35 mg por semana (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 de sodio 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 hombres con osteoporosis, los perfiles de seguridad y tolerancia 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 ha observado una disminución leve, asintomática, precoz y transitoria de los niveles de calcio y fosfato séricos en algunos pacientes.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso post-comercialización (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 y reacciones cutáneas bullosas, algunas graves, incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.

Pérdida de cabello.

*Trastornos del sistema inmune:*

Reacción anafiláctica

*Trastornos hepatobiliares:*

Alteraciones hepáticas graves. En la mayoría de los casos que se han informado, los pacientes también fueron tratados con otros productos, conocidos por causar alteraciones hepáticas.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

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

Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

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

Pueden esperarse descensos del calcio sérico después de una sobredosis sustancial. También pueden producirse signos y síntomas de hipocalcemia en algunos de estos pacientes.

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

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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 9.6.2 – Bisfosfonatos. Medicamentos que actúan sobre el hueso o sobre el metabolismo del calcio.

Código ATC: M05 BA07.

Risedronato de sodio 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, risedronato de sodio demostró una potente actividad antiosteoclástica y antiresortiva y aumentó de forma dosis dependiente la masa ósea y la fuerza biomecánica del esqueleto. La actividad de risedronato de sodio se confirmó midiendo marcadores bioquímicos del recambio óseo durante estudios farmacodinámicos y clínicos. En estudios en mujeres posmenopáusicas, se observaron descensos de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en el plazo de 1 mes y alcanzaron un máximo descenso a los 3-6 meses. Los descensos 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 hombres 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 de la osteoporosis postmenopáusica:

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 DMO de la columna lumbar, se demostró que risedronato 35 mg una vez al día (n = 485) era equivalente a risedronato 5 mg al día (n = 480) en un estudio multicéntrico de un año, a doble ciego, de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

En el programa clínico para risedronato de sodio administrado una vez al día se estudió el efecto de risedronato de sodio 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 antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio, 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 de sodio 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. Risedronato de sodio 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 antes de iniciar el estudio. 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 de 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 al inicio, risedronato de sodio 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 de sodio 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 DMO en el cuello femoral sin fractura vertebral y en pacientes con baja DMO en el cuello femoral con o sin fractura vertebral.

Risedronato de sodio, 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 de sodio, 5 mg al día, hubo una rápida reversibilidad del efecto supresor de risedronato de sodio sobre la tasa de recambio óseo.

Las muestras de biopsia ósea de mujeres posmenopáusicas tratadas con risedronato de sodio, 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 de sodio era de estructura laminar y mineralización ósea normales. Estos datos, junto con la disminución de la incidencia de fracturas relacionadas con la osteoporosis en zonas vertebrales en mujeres con osteoporosis parecen 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 de sodio como controles no mostraron evidencia 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 de sodio.

#### Tratamiento de la osteoporosis en hombres

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

Se observaron aumentos de la DMO ya a los 6 meses después del inicio del tratamiento con risedronato de sodio. Risedronato de sodio, 35 mg una vez por semana, produjo un incremento medio en la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y total en la cadera 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) de risedronato de sodio es similar en hombres y mujeres.

#### Población pediátrica

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

peso de entre 10 y 30 kg recibieron 2.5 mg de risedronato al día y los pacientes con peso mayor de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de la finalización de la fase de un año aleatorizada, doble-ciego, controlada con placebo, se demostró un incremento significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo de risedronato comparado con el grupo placebo; sin embargo, se encontró un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfológica (identificada por radiografía) en el grupo de risedronato comparado con el de placebo. Durante el período de un año a doble ciego, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30.9% en el grupo de risedronato y de 49.0% en el grupo de placebo.

En el período de tratamiento sin enmascarar donde todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), notificaron fracturas clínicas el 65.3% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de placebo y el 52.9% de los pacientes asignados al azar al grupo de risedronato. En conjunto, los resultados no apoyan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción después de una dosis oral es relativamente rápida ( $t_{\text{máx}} \sim 1$  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 del 0,63% y se reduce cuando risedronato de sodio se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

### Distribución

El volumen de distribución medio en el estadio estacionario es de 6,3 l/kg en humanos. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 24%.

### Metabolismo o Biotransformación

No hay pruebas 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 y la diferencia probablemente se atribuye al 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. Risedronato de sodio no absorbido se elimina inalterado por las heces. Después de la administración oral, el perfil de 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.

*Pacientes que toman ácido acetilsalicílico/AINEs:* Entre los pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días por semana), la incidencia de efectos adversos gastrointestinales del tracto superior en pacientes tratados con risedronato de sodio fue similar a la que mostraron 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, fundamentalmente en forma de elevaciones de las enzimas más cambios histológicos en la rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Se produjo toxicidad

testicular en rata y perro 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 relacionadas con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bisfosfonatos. Se observaron también efectos sobre el tracto respiratorio inferior en estudios a largo plazo en roedores, aunque no está clara la importancia clínica de estos resultados. En estudios de toxicidad reproductiva 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 permitió parir. No hubo evidencia de teratogenia a dosis 3,2 mg/kg/día en la rata y a 10 mg/kg/día en conejo, aunque sólo 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 para seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Crospovidona, tipo A

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

*Recubrimiento pelicular:*

Opadry naranja 20C53825,

Hipromelosa 6cp (E-464),

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol/Polietilenglicol 400,

Hidroxipropilcelulosa (E 463),

Hipromelosa 15 cp (E 464),

Macrogol/Polietilenglicol 8000,

Óxido de hierro amarillo (E-172),

Óxido de hierro rojo (E-172),

Sílice coloidal anhidra (E 551).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blister de Poliamida/Alu/PVC recubierto y unido por una capa de laca.

Tamaños de los envases: 1, 2, 4, 10, 12, ó 16 comprimidos

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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,  
Polarisavenue 87,  
2132JH Hoofddorp,  
Países Bajos

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

72.218

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

Mayo de 2010

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

Diciembre 2015