

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Apotex 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio (como hemipentahidrato), equivalente a 32,5 mg de ácido risedrónico.

Composición cualitativa y cuantitativa

.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipiente con efectos conocido: lactosa anhidra. Cada comprimido recubierto con película contiene 95,8 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color naranja y forma circular biconvexa, con la inscripción "APO" en una cara y la inscripción "RIS" sobre "35" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica diagnosticada, para reducir el riesgo de fracturas en la cadera (ver sección 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

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

La absorción del risedronato de sodio se ve afectada por los alimentos, por lo que para asegurar una absorción adecuada los pacientes deberán tomar Risedronato Semanal Apotex 35 mg:

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

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deben tomar un comprimido de Risedronato Semanal Apotex 35 mg el día en que lo recuerden. Los pacientes deben volver a tomar un comprimido una vez a la semana el día en que solían tomarlo. No deben tomarse dos comprimidos el mismo día.

El comprimido debe tragarse entero y no chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, Risedronato Semanal Apotex 35 mg debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (≥ 120 ml). Los pacientes no deben recostarse en los 30 minutos posteriores a la toma del 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.

Población > 65 años: No es necesario un ajuste de la dosis, ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron parecidas en ancianos (>60 años de edad) en comparación con sujetos más jóvenes.

Esto se refiere también a personas muy mayores, población postmenopáusica de 75 años o más.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica: Risedronato de sodio no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad (véase también la sección 5.1).

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 de sodio para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos 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, bebidas (distintas del agua corriente) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de los bisfosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Risedronato Semanal Apotex 35 mg (ver sección 4.5). Es necesario cumplir estrictamente las instrucciones posológicas para alcanzar la eficacia deseada (ver la sección 4.2).

La eficacia de los bisfosfonatos 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 por si solos no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que avala la eficacia de los bisfosfonatos, incluyendo risedronato de sodio, en personas muy ancianas (> 80 años) es limitada (ver sección 5.1).

Los bisfosfonatos se han asociado a esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por eso, se deberá prestar atención:

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasan el tránsito o el vaciado esofágico, por ejemplo, estenosis o acalasia.
- En pacientes que no puedan mantenerse en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.

- Si se administra risedronato de sodio a pacientes con problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes (incluyendo esófago de Barrett conocido)

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

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con Risedronato Semanal Apotex 35 mg. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo, disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con Risedronato Semanal Apotex 35 mg.

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 bisfosfonatos. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo también quimioterapia y corticoides. También se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos 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 procedimientos dentales invasivos, en la medida de lo posible. En pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante el tratamiento con bisfosfonatos, 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 bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto deber ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.

Se ha descrito, en tratamientos a largo plazo con bisfosfonatos, osteonecrosis del conducto auditivo externo. Existen posibles factores de riesgo para la osteonecrosis del conducto auditivo externo como son el uso de esteroides, quimioterapia y / o factores de riesgo locales, tales como infección o trauma. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe ser considerada en pacientes que reciben bisfosfonatos y se presentan síntomas en el oído como infecciones crónicas del oído.

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.

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 de relevancia clínica 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 acetilsalicílico o de fármacos no esteroideos (AINES) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En el estudio de Fase III en el que se comparaba la administración del medicamento una vez a la semana en mujeres postmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINES en un 57% y un 40% de pacientes respectivamente. En aquellos pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINES (3 o más veces por semana), la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales del tracto superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio y en pacientes de control.

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

La ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes (por ej.: calcio, magnesio, hierro y aluminio) puede interferir en la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4).

El 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 muestran que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas durante un máximo de 36 meses con 5 mg/día de risedronato de sodio (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente relacionadas con risedronato de sodio se relacionan a continuación utilizando la siguiente convención (incidencia frente a placebo 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% vs. 1,4%)

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: iritis*

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Exploraciones complementarias:

Raras: pruebas de la función hepática anormales*

* En los estudios de osteoporosis de Fase III no se comunicaron incidencias relevantes; las frecuencias se basan en reacciones adversas/pruebas de laboratorio/eventos tras exposición al fármaco en ensayos clínicos previos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración, que comparó risedronato de sodio 5 mg diario (n=480) frente a risedronato de sodio 35 mg una vez a la semana (n=485) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad y tolerancia fueron similares. Adicionalmente, se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con el medicamento por los investigadores (mayor incidencia en el grupo de risedronato de sodio 35 mg que en el grupo de risedronato de sodio 5 mg): trastorno gastrointestinal (1,6% vs. 1,0%) y dolor gastrointestinal (1,2% vs. 0,8%).

En un estudio de dos años llevado a cabo en hombres con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad y tolerancia fueron similares entre los grupos de tratamiento y placebo. Las reacciones adversas coincidieron con las observadas anteriormente en mujeres.

Resultados de laboratorio: Se ha observado en algunos pacientes una disminución leve, asintomática, pasajera y precoz de los niveles de calcio y fosfato en suero.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante su uso postcomercialización (frecuencia desconocida):

Trastornos del sistema inmunológico:

reacciones anafilácticas

Trastornos oculares:

iritis, uveítis

Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

osteonecrosis maxilar

Trastornos hepato biliares:

trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes también eran tratados con otros productos conocidos por causar trastornos hepáticos.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:

hipersensibilidad y reacciones cutáneas, incluyendo angioedema, exantema generalizado, urticaria, reacciones bullosas de la piel y vasculitis leucocitoclástica, algunas graves incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
caída del cabello.

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 bisfosfonatos).

Muy raras: osteonecrosis del conducto auditivo externo (reacción adversa de clase bifosfonato).

Comunicación de efectos adversos

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con risedronato de sodio. Puede esperarse una disminución del nivel de calcio en suero tras una sobredosis importante. También pueden aparecer en algunos pacientes signos y síntomas de hipocalcemia.

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio para fijar el risedronato y reducir la absorción del risedronato de sodio. En casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar el risedronato no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos

Código ATC: M05BA07.

El risedronato de sodio es un bifosfonato de piridinilo que se fija a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Se reduce el recambio óseo mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen. 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. En estudios en mujeres postmenopáusicas, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo al mes de tratamiento, con un máximo descenso a los 3-6 meses. Los descensos en los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron similares con la administración de risedronato de sodio 35 mg una vez a la semana y risedronato de sodio 5 mg una vez al día a los 12 meses.

En un estudio en hombres con osteoporosis, los descensos en los marcadores bioquímicos del recambio óseo se observaron por primera vez a los 3 meses y continuaban 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 fractura aumenta con el número de factores de riesgo.

En base a los cambios en la media del porcentaje de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, risedronato de sodio 35 mg una vez a la semana (n=485) demostró ser 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 del risedronato de sodio sobre el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera e incluía mujeres con menopausia precoz y tardía con fracturas y sin ellas. Se estudiaron dosis diarias de 2,5 mg y 5 mg y todos los grupos, incluyendo los grupos control, recibieron calcio y vitamina D (si los niveles basales eran bajos). El riesgo absoluto y relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera se estimó utilizando un análisis del tiempo hasta la primera fractura.

- Dos estudios controlados con placebo (n = 3.661) reclutaron a mujeres postmenopáusicas de menos de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio 5 mg al día administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo de control. En mujeres con respectivamente al menos dos o al menos una fractura vertebral, la reducción de riesgo relativo fue del 49% y 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 sódico 5 mg al día también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo de control.
- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres postmenopáusicas 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 inferior a -3 DE de la T-score (rango del fabricante, es decir -2,5 DE utilizando NHANES III) y al menos un factor de riesgo adicional. Podía reclutarse mujeres de 80 años o más, en base como mínimo a un factor de riesgo no esquelético para fractura de cadera o una baja densidad mineral ósea en el cuello femoral. La significación estadística de la eficacia de risedronato frente a placebo solo se alcanzó cuando se mezclaron los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan únicamente 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 inferior a -2,5 DE de la T-score (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46% en relación al grupo control (la incidencia de fractura de cadera en la combinación de grupos de risedronato de sodio 2,5 y 5 mg fue 3,8%, placebo 7,4%);
 - Los datos sugieren que la protección podría ser más limitada en mujeres muy ancianas (≥ 80 años). Esto puede deberse al aumento de la importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.

En estos ensayos, los datos analizados desde las variables secundarias, indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja densidad mineral ósea en el cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes con baja DMO en el cuello femoral con o sin fracturas vertebrales.

- Risedronato de sodio 5 mg al día administrado durante 3 años aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello femoral, trocánter y muñeca en relación con el grupo de control y mantuvo la densidad ósea en la diáfisis del radio.

- Al año de suprimirse la terapia tras tres años de tratamiento con 5 mg diarios de risedronato de sodio, se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor del risedronato de sodio sobre el 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 del recambio óseo tal y como se esperaba. 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, aunque en el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis de forma poco frecuente.

Tratamiento de la osteoporosis en hombres

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

Se observaron aumentos en la DMO ya a los 6 meses del inicio del tratamiento con risedronato de sodio. Risedronato de sodio 35 mg una vez a la semana originó aumentos medios de la DMO en la columna lumbar, cuello femoral, trocánter y cadera en comparación con el grupo de placebo después de dos años de tratamiento. En este estudio no se demostró la eficacia contra fracturas.

El efecto óseo (aumento de DMO y disminución de DMO) del risedronato de sodio es similar en hombre 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-cego, controlada con placebo, se demostró un incremento significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo de risedronato comparado con el grupo placebo; sin embargo, se encontró un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfológica (identificada por radiografía) en el grupo de risedronato comparado con el de placebo. Durante el 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 leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario es 6,3 l/kg en humanos. La fijación a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 24%.

Metabolismo o Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo sistémico del risedronato de sodio.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta por la orina en un plazo de 24 horas, y el 85% de una dosis intravenosa se recupera en la orina tras 28 días. El aclaramiento renal medio es de 105 ml/min y el aclaramiento total medio es de 122 ml/min, siendo la diferencia probablemente atribuida al aclaramiento debido a la adsorción ósea. El aclaramiento renal no depende de la concentración, y existe una relación lineal entre el aclaramiento renal y el aclaramiento de la creatinina. Risedronato de sodio no absorbido se elimina inalterado en heces. Tras la administración oral, el perfil concentración-tiempo muestra tres fases de eliminación con una semivida terminal de 480 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes que toman ácido acetilsalicílico/AINES

En pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINES (3 o más veces por semana), la incidencia de reacciones adversas del tracto superior gastrointestinal en pacientes tratados con risedronato de sodio fue similar a la de los pacientes de control.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas con cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y perro se produjo toxicidad testicular a dosis superiores a las dosis terapéuticas determinadas para humanos. En roedores con frecuencia se observó irritación de las vías respiratorias altas relacionada con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bisfosfonatos. 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 reproductiva, a exposiciones próximas a las usadas en clínica, se observaron cambios en la osificación en esternón y/o 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 solo se dispone de datos en un número pequeño de conejos. La toxicidad materna impidió el análisis de dosis superiores. Los estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no revelaron un riesgo especial para humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra

Crospovidona

Estearato de magnesio (E-572)

Sílice coloidal anhidra

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E-464)

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Polietilenglicol

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de PVC/PVdC-aluminio de 4 y 12 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

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg, 2 2333 CN Leiden

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.879

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

Agosto 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020