

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Aurovitas Spain 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio (amorfo) equivalentes a 32,48 mg de ácido risedrónico.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 153,18 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color naranja, redondos de 9,0 mm.

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 hombres con riesgo elevado de fracturas (ver sección 5.1).

Risedronato Semanal Aurovitas Spain 35 mg está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 de cada semana.

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 Semanal Aurovitas Spain 35 mg:

- Antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente).

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deben tomar un comprimido de Risedronato Semanal Aurovitas Spain 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 debe tragarse entero y sin chuparlo o masticarlo. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, Risedronato Semanal Aurovitas Spain debe tomarse en posición erguida con un vaso de agua

corriente (≥ 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos hasta 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

Debe considerarse la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente.

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: No se requiere ningún ajuste de dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en personas de edad avanzada (> 60 años) en comparación con sujetos más jóvenes.

Esto se refiere también a la población posmenopáusica de 75 años o más.

Insuficiencia renal: No es necesario efectuar ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Está contraindicado el uso de risedronato de sodio en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No se han llevado a cabo estudios para valorar la eficacia o seguridad de risedronato en esta población. Risedronato no se metaboliza a través del hígado, por lo que es improbable que sea necesario efectuar ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: No se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños ni adolescentes (menores de 18 años) debido a la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad (ver también la 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 < 30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren en la absorción de los bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Risedronato Semanal Aurovitas Spain (ver sección 4.5). Con objeto de alcanzar la eficacia pretendida es necesario respetar (ver sección 4.2) estrictamente las recomendaciones de dosis.

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 mujeres muy mayores (> 80 años) es limitada (ver sección 5.1).

Se han asociado algunos bifosfonatos con esofagitis, gastritis y úlceras esofágicas y gastroduodenales. Por lo tanto, debe usarse con precaución en:

- Pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado p.ej. estenosis o acalasia.
- Pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Pacientes con problemas actuales o recientes de tipo esofágico o del tramo gastrointestinal superior (incluyendo esófago de Barrett diagnosticado).

Los médicos prescriptores deben insistir en la importancia de las instrucciones posológicas a los pacientes y estar alertas ante cualquier signo y síntoma de una posible reacción esofágica. Los pacientes deberán ser instruidos para que busquen una inmediata atención médica en el caso de la aparición de síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o pirosis nueva o agravada.

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

La osteonecrosis de mandíbula, asociada generalmente con extracciones dentales y /o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) se ha notificado en pacientes con cáncer que recibían tratamientos con bifosfonatos principalmente en administración intravenosa. Muchos de estos pacientes estaban también en tratamiento con quimioterapia y corticosteroides. La osteonecrosis de mandíbula también se ha notificado en pacientes con osteoporosis que recibían tratamiento oral con bifosfonatos.

Previamente al tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con factores de riesgo concomitante (ej., cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene oral deficiente), debe considerarse la práctica de una exploración dental con los cuidados preventivos adecuados.

Durante el tratamiento y si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos, la intervención dental podría empeorar esta situación. Para pacientes que requieran someterse a intervenciones dentales, no hay datos disponibles que avalen que la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

El juicio clínico del médico deberá dirigir la pauta de tratamiento de cada paciente de forma individualizada basándose en el balance beneficio/riesgo.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, 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 bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde

justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia 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, sin embargo no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los ensayos clínicos.

En los ensayos Fase III con risedronato de sodio en osteoporosis con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente.

En ensayos Fase III con dosis semanales en mujeres posmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en un 57% y un 40% de los pacientes, respectivamente.

Entre los consumidores habituales de ácido acetilsalicílico 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 de sodio frente a los pacientes del grupo control.

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

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de Risedronato Semanal Aurovitas Spain (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

Embarazo

No hay datos adecuados acerca 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 para los humanos. Risedronato Semanal Aurovitas Spain no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna. Risedronato Semanal Aurovitas Spain no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Se desconoce si Risedronato Semanal Aurovitas Spain tiene efecto en la fertilidad.

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

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

El risedronato de sodio se ha estudiado en ensayos clínicos de fase III incluyendo a más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad y en general no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratada durante 36 meses con 5 mg/día de risedronato de sodio (n=5020) o placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente relacionadas con risedronato de sodio se listan a continuación utilizando la siguiente terminología (las incidencias frente a placebo se muestran entre paréntesis):

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ 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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea (1,8 % vs 1,4 %).

Trastornos oculares

Poco frecuente: iritis*.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: 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 frecuente: 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%).

Raro: glositis (< 0,1 % vs 0,1 %), estrechamiento esofágico (< 0,1 % vs 0,0 %).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Dolor musculoesquelético (2,1 % vs 1,9 %).

Exploraciones complementarias

Raras: Pruebas de la función hepática anormales*.

* En los ensayos de Fase III no se comunicaron hallazgos importantes; las frecuencias se basan en los reacciones adversas/ pruebas de laboratorio/ y de hallazgos tras reexposición al fármaco en ensayos clínicos previos.

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

En un ensayo de dos años de duración en hombres con osteoporosis, los perfiles de seguridad y tolerancia fueron similares entre los grupos tratados con placebo y los grupos tratados con risedronato de sodio. Las reacciones adversas estuvieron en concordancia con los previamente observados en mujeres.

Resultados de laboratorio

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

Las siguientes reacciones adversas se han notificado muy raramente durante su uso postcomercialización:

Trastornos oculares

Desconocida: iritis, uveítis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Desconocida: reacciones de la piel e hipersensibilidad, incluyendo angioedema, exantema generalizado, urticaria y reacciones bullosas de la piel, algunas graves incluyendo informes aislados de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.
pérdida de cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rara: 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 rara: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos).

Desconocida: osteonecrosis de mandíbula.

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacción anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares

Desconocida: trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos observados los pacientes también fueron tratados con otros productos de los que se sabe que causan trastornos hepáticos.

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

Puede esperarse una disminución del nivel de calcio en suero tras una sobredosis importante. También pueden aparecer en algunos de estos pacientes signos y síntomas de hipocalcemia. Éstos incluyen sensación de hormigueo y parestesia perioral, que son los signos iniciales de hipocalcemia, calambres musculares, convulsiones y posibles complicaciones con riesgo para la vida como laringospasmo y arritmias cardíacas.

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de que se fijen al risedronato y se reduzca la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar el risedronato de sodio no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonatos, código ATC: M05 BA07.

El risedronato de sodio es un bifosfonato de piridinilo que se fija a la hidroxapatita 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, el 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 del risedronato de sodio midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los ensayos 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 de los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron similares con 35 mg y con 5 mg de risedronato de sodio diarios, a los 12 meses.

En un ensayo 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, antecedentes 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 (BMD) de la columna lumbar, 35 mg de risedronato de sodio (n=485) demostró ser equivalente a 5 mg de risedronato de sodio diarios (n=480) en un ensayo 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 de sodio sobre el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera e incluía mujeres con menopausia precoz y tardía con fracturas y sin ellas. Se estudiaron dosis diarias de 2,5 mg y 5 mg y todos los grupos, incluyendo los grupos de control, recibieron calcio y vitamina D (si los niveles basales eran bajos). El riesgo absoluto o relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera se estimó utilizando un análisis del tiempo hasta la primera fractura.

- Dos ensayos controlados con placebo (n = 3.661) reclutaron a mujeres postmenopáusicas de menos de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Cinco mg de risedronato de sodio una vez al día administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo control. En mujeres con respectivamente al menos 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. Cinco mg de risedronato de sodio diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.
- Dos ensayos 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 Densidad Mineral ósea de cuello femoral índice BMD T <-3 SD (rango del fabricante, es decir - 2,5 SD 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 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 densidad mineral ósea del cuello femoral índice T \leq -2,5 SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante 3 años reduce el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo control (incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato de sodio combinado de 2,5 y 5 mg 3,8%, placebo 7,4%);
 - Los datos sugieren que puede observarse una protección más limitada que ésta en mujeres muy ancianas (\geq 80 años). Esto puede deberse a una aumentada importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas. En estos ensayos los datos analizados como un punto final secundario, indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes baja Densidad Mineral Ósea 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 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 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. En el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis raramente.

Tratamiento de la Osteoporosis en Hombres

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

Se observaron incrementos en DMO a partir de los 6 meses de tratamiento con risedronato de sodio. Treinta y cinco mg de risedronato de sodio una vez a la semana produjo un incremento medio en la densidad mineral ósea en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y total en la cadera en comparación con el placebo después de 2 años de tratamiento. En este estudio no fue demostrada la eficacia antifractura.

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

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad y la eficacia del risedronato de sodio en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos de un año de duración seguido de un periodo de dos años de tratamiento sin enmascarar) con pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años de edad con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de entre 10 y 30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día y los pacientes con un peso superior a 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de completarse la fase de 1 año aleatorizada, 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 de risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el periodo doble ciego de un año de duración, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo de risedronato y del 49,0% en el grupo placebo. En el periodo de tratamiento sin enmascarar, en el que todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), el 65,3% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo placebo y el 52,9% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo de

risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados son insuficientes para respaldar el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

Población pediátrica

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 el risedronato de sodio se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

Distribución: El volumen de distribución medio del estado estacionario es de 6,3 l/kg en los humanos. La fijación a proteínas plasmáticas es de un 24%.

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 absorción ósea. El aclaramiento renal no depende de la concentración, y existe una relación lineal entre el aclaramiento renal y el aclaramiento de la creatinina. El 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

Personas de edad avanzada: La biodisponibilidad, distribución y eliminación fueron similares en los sujetos de edad avanzada (> 60 años) en comparación con los más jóvenes.

Insuficiencia renal: no son necesarios ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, mientras que el uso de risedronato está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Consumidores de ácido acetilsalicílico/AINES: Entre los consumidores habituales de ácido acetilsalicílico 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.

Diferencias étnicas: se ha demostrado que en la población japonesa las concentraciones plasmáticas de risedronato después de la administración de 2,5 mg de risedronato fueron casi comparables a las concentraciones en suero observadas en los caucasianos después de la administración de 5 mg. Debido a una diferencia étnica en la farmacocinética del risedronato, parece que sea absorbido con más eficacia en los sujetos japoneses respecto a los caucasianos.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

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 consideradas en exceso la exposición terapéutica 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 estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron ningún riesgo específico para humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Estearato de magnesio (E 470b)

Crospovidona (E1202)

Lactosa monohidratada

Celulosa microcristalina (E 460)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E 464)

Sílice coloidal anhidra

Hidroxipropilcelulosa

Macrogol 400

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster de Al/PVC y envases de comprimidos (HDPE) cerrados con una tapa “snap-on” (LDPE) con un anillo de inviolabilidad.

Tamaños de envases:

Blíster: 2, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos con película.

Envase de comprimidos: 4 y 12 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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.269

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

Fecha de la primera autorización: Mayo de 2011

Renovación de la autorización: Agosto de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2015