

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Aurovitas Pharma 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 32,4 mg de ácido risedrónico).

Excipientes: Cada comprimido recubierto con película contiene 172,2 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos biconvexos recubiertos con película, de color naranja claro, de forma circular, marcados con “F27” por una cara y con la otra lisa.

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

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 deben tomar risedronato de sodio semanal 35 mg:

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

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deben tomar un comprimido de risedronato de sodio semanal 35 mg el día que lo recuerden. Los pacientes deben volver a 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, sin chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago risedronato de sodio semanal 35 mg debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (≥ 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado 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.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Periódicamente se deberá reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento en base a los beneficios y riesgos potenciales del risedronato de sodio en cada paciente individual, especialmente después de 5 o más años de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en ancianos dado que la biodisponibilidad, distribución y eliminación son similares en ancianos (mayores de 60 años) y en sujetos más jóvenes.

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

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

Población pediátrica: no se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a que no hay suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a risedronato de sodio 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 de sodio (ver sección 4.5). Con objeto de alcanzar la eficacia pretendida es necesario respetar estrictamente las recomendaciones de dosis (ver sección 4.2).

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea y/o fractura previa.

La edad avanzada o factores de riesgo clínicos 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 de sodio en pacientes muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

Se han asociado los bifosfonatos con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se debe tener precaución:

- En los pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado, por ejemplo, estenosis o acalasia.
- En los pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Si risedronato de sodio se administra a pacientes con problemas recientes o activos, esofágicos o gastrointestinales del tracto superior (incluido esófago de Barrett).

Los médicos deben insistir en la importancia de las instrucciones posológicas a estos pacientes y estar alerta a cualquier signo o síntoma de una posible reacción esofágica. Los pacientes deben saber que tienen

que acudir a un médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal y aparición de acidez de estómago o empeoramiento de ésta.

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con risedronato de sodio. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con risedronato de sodio 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 bifosfonatos. La mayoría de estos pacientes estaban recibiendo también tratamiento con quimioterapia y corticoides. También se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos por vía oral.

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

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bifosfonatos orales, 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 médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.

Fracturas atípicas de fémur

Durante la terapia con bifosfonatos se han notificado fracturas subtrocantéricas y diafisarias del fémur atípicas, especialmente en pacientes recibiendo tratamiento de osteoporosis a largo plazo. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier punto a lo largo del fémur desde justamente por debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento supracondíleo. Estas fracturas ocurren tras trauma mínimo e incluso sin trauma y algunos pacientes experimentan dolor en muslo o ingle, a menudo asociados con características de imagen de fracturas de estrés, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales; por tanto se debe examinar el fémur contralateral en pacientes tratados con bifosfonatos que presentan en forma sostenida una fractura diafisaria femoral. Se ha descrito también curación deficiente de estas fracturas. La interrupción de la terapia con bifosfonatos en pacientes con sospecha de padecer una fractura de fémur atípica, deberá considerarse pendiente de la evaluación del paciente, en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bifosfonatos se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier dolor de muslo, cadera o ingle, debiendo evaluarse en cualquier paciente que presente estos síntomas una posible fractura incompleta de fémur.

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 crónicas.

Excipientes

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción, sin embargo no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los ensayos clínicos. En los estudios de Fase III con risedronato de sodio en osteoporosis con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En estudios de 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 ingestión concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de risedronato de sodio semanal 35 mg (ver sección 4.4).

Risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P450 y se fija poco a las proteínas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos suficientes sobre la utilización 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 seres humanos. Estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio se excreta a 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 de conducir y 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 estudios clínicos fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratada durante 36 meses con 5 mg/día de risedronato (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 ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$); Muy raras ($<1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza (1,8 % vs 1,4 %)

Trastornos oculares:

Poco frecuente: iritis*

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raras: osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos)

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%)

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: dolor musculoesquelético (2,1 % vs 1,9 %)

Exploraciones complementarias:

Raras: pruebas de la función hepática anormales*

*Sin incidencias relevantes en los estudios de osteoporosis de Fase III; la frecuencia mostrada proviene de acontecimientos adversos, pruebas de laboratorio, y de eventos tras reexposición al fármaco en ensayos clínicos previos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de un año de duración, comparativo de risedronato de sodio 5 mg diario (n=480) frente a risedronato de sodio 35 mg semanal (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 risedronato 35 mg que en el grupo de risedronato de sodio 5 mg): trastornos gastrointestinales (1,6% vs. a 1,0%) y dolor (1,2% vs. a 0,8%).

En un estudio 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. Los efectos adversos 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 durante su uso postcomercialización:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: iritis, uveítis

Trastornos hepato biliares:

Frecuencia no conocida: trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban siendo tratados con otros productos que producen daño hepático conocido

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: reacciones de la piel e hipersensibilidad, incluyendo angioedema, erupción generalizada, urticaria y reacciones bullosas de la piel, algunas graves,

incluyendo casos aislados del síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica

Frecuencia no conocida: pérdida de cabello

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raros: fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos)

Frecuencia no conocida: osteonecrosis de mandíbula

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 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.

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 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, 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 estudios clínicos y farmacodinámicos. En estudios en mujeres posmenopáusicas, 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 risedronato de sodio semanal 35 mg y con risedronato de sodio 5 mg diarios, a los 12 meses.

En un estudio en hombres con osteoporosis, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo a partir del tercer mes y continuó observándose a los 24 meses.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica:

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis posmenopáusica incluyendo masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea, menopausia precoz, historia de tabaquismo y antecedentes familiares de osteoporosis. La consecuencia clínica de la osteoporosis son las fracturas. El riesgo de fracturas aumenta con el número de factores de riesgo.

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

El programa clínico estudió el efecto de risedronato de sodio administrado una vez al día 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 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 posmenopáusicas de menos de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio 5 mg al día administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo control. En mujeres con 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 del tratamiento. También redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.

- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres posmenopáusicas 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 DMO T <-3 SD (intervalo 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 de sodio frente a placebo solo se alcanza cuando se mezclan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan en un análisis a posteriori a 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 < -2,5 SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres 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 de 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 variable secundaria, 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 con 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 previno la pérdida 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 posmenopáusicas 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 risedronato de sodio 35 mg semanal en hombres con osteoporosis (con edades comprendidas entre 36 y 84 años) en un estudio 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. Risedronato de sodio 35 mg semanal 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:

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio se ha investigado en un estudio de 3 años (un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos de un año de duración seguido de 2 años de tratamiento abierto) en pacientes pediátricos de 4 años a menos de 16 años con la osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de 10 a 30 kg que recibieron la dosis diaria de 2,5 mg de risedronato y los pacientes que pesaban más de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de finalizada la fase aleatorizada, doble ciega, controlado con el placebo de 1 año, se demostró un aumento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo de risedronato frente al grupo de placebo; sin embargo se registró un mayor número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada por rayos x) en el grupo de risedronato en comparación con el grupo de placebo. Durante el periodo doble ciego de 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue 30,9 % en el grupo de risedronato y 49,0 % en el grupo de placebo.

En la fase abierta del estudio cuando todos los pacientes recibieron risedronato (desde el mes 12 hasta el mes 36), las fracturas clínicas fueron notificadas por el 65,3% de los pacientes inicialmente asignados aleatoriamente al grupo de placebo y por el 52,9% de los pacientes inicialmente asignados aleatoriamente al grupo de risedronato. En general, los resultados son insuficientes para apoyar el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con la osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes que toman ácido acetil salicílico/AINEs:

En aquellos pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días a la semana) la incidencia de acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio frente a los pacientes del grupo 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 más cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular 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 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

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Hidroxipropilcelulosa

Óxido de hierro amarillo (E172)

Macrogol 8000

Óxido de hierro rojo (E172)
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

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

Blísteres de PVC transparente/PE/PVdC/Aluminio en caja de cartón conteniendo 1, 2, 4, 10, 12 y 16 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

74.274

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

Agosto 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020