

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Aurovitas 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de risedronato de sodio.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 369,00 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro a rosa, redondos, biconvexos, con la marca “L” en una cara y “62” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 75 mg administrado por vía oral durante dos días consecutivos, al mes. El primer comprimido debe tomarse el mismo día de cada mes, seguido del segundo comprimido al día siguiente.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fue parecida en personas de edad avanzada (>60 años) en comparación con sujetos sanos.

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

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato 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).

Forma de administración

- La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida y por cationes polivalentes (ver sección 4.5), por lo que para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deberán tomar risedronato 75 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 del grifo). El agua del grifo es la única bebida que debe tomarse con risedronato 75 mg. Tenga en cuenta que algunas aguas minerales tienen una mayor concentración de sodio, por lo que no deben utilizarse (ver sección 5.2).
- Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deberían tomar un comprimido de risedronato 75 mg en la mañana del día siguiente del momento en que lo recuerden, a no ser que las próximas dosis programadas del siguiente mes estén dentro de los 7 días siguientes. A continuación, los pacientes deben tomar un comprimido de risedronato 75 mg durante dos días consecutivos al mes como estaba planificado originalmente.
- Si las dosis planificadas de risedronato 75 mg del próximo mes están dentro de los 7 días, los pacientes deben esperar hasta la dosis planificada del siguiente mes y entonces continuar tomando risedronato 75 mg dos días consecutivos al mes como estaba planificado originariamente.
- No deben tomarse tres comprimidos la misma semana.

El comprimido se debe tragar entero y no se debe chupar ni masticar. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, risedronato 75 mg debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua del grifo (≥ 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

Se debe considerar 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 se debe reevaluar periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de los comprimidos de risedronato para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia (ver sección 4.4).

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los alimentos, bebidas (distintas del agua del grifo) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de los bifosfonatos y no se deben

tomar al mismo tiempo que risedronato (ver sección 4.5). Es necesario cumplir estrictamente las instrucciones posológicas para alcanzar la eficacia deseada (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 prevalente.

La edad avanzada o factores de riesgo clínico de fracturas solamente, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

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

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

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasan el tránsito o vaciado esofágicos, por ejemplo, estenosis o acalasia.
- En 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 (incluyendo esófago de Barrett conocido).

Los médicos prescriptores 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 desarrollaran síntomas de irritación esofágica tales como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o ardor de estómago (o empeoramiento del ardor si ya existiese).

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con risedronato 75 mg. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo, disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con risedronato 75 mg.

Se han notificado casos de osteonecrosis maxilar, generalmente asociados a una extracción dental, y/o infección local (incluyendo osteomielitis) en pacientes con cáncer que están recibiendo diferentes tratamientos, incluyendo administración intravenosa primaria con bifosfonatos. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia y corticoides. También se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (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 deben evitar cirugía dental preventiva, en la medida de lo posible. En pacientes que desarrollen osteonecrosis maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta situación. Para aquellos pacientes que requieran cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar.

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

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 del 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. Se debe considerar 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 se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. Cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá ser evaluado por si existe una fractura de fémur incompleta.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción, sin embargo no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los estudios clínicos.

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de risedronato de sodio (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.

En los estudios de Fase III con dosis diarias de risedronato de sodio en osteoporosis, se notificó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En el estudio Fase III en el que se comparaba la administración de 75 mg dos veces al mes en 2 días consecutivos y 5 mg diarios en mujeres postmenopáusicas, se notificó el uso de ácido acetil salicílico o de AINE en un 54,8% de las pacientes. La incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior fue similar en pacientes que no fueron tratados con ácido acetilsalicílico o AINEs.

Si se considerara oportuno, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos suficientes del uso de risedronato 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 se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de risedronato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Risedronato de sodio se ha 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 intensidad leve a moderada y normalmente no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas más de 36 meses con 5 mg/día de risedronato de sodio (n=5.020) o con placebo (n=5.048) y consideradas posible o probablemente debidas a risedronato de sodio se relacionan de la siguiente manera: (incidencias 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: dolor de cabeza (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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Exploraciones complementarias

Raras: pruebas de la función hepática anómalas*

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

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de dos años de duración, comparativo de 5 mg diarios de risedronato de sodio (n=613) frente a 75 mg de risedronato de sodio dos veces al mes en dos días consecutivos (n=616) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad y tolerancia fueron similares.

Se han notificado los siguientes efectos adversos considerados posible o probablemente relacionados con el medicamento por los investigadores (mayor incidencia en el grupo de 75 mg de risedronato de sodio que en el grupo de 5 mg de risedronato de sodio):

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: gastritis erosiva (1,5% vs. 0,8%), vómitos (1,3% vs. 1,1%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia (1,5% vs. 1,0%), dolor en huesos (1,1 % vs. 0,5%) y dolor en extremidades (1,1% vs. 0,5%)

Trastornos generales

Poco frecuentes: reacciones de fase aguda, como fiebre y/o síntomas gripales (dentro de los 5 días siguientes a la primera dosis) (0,6% frente a 0,0%)

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 adicionales se han notificado durante su uso postcomercialización (frecuencia no conocida):

Trastornos oculares

Iritis, uveítis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Osteonecrosis maxilar

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Hipersensibilidad y reacciones de la piel, incluyendo angioedema, rash generalizado y reacciones bullosas de la piel, algunas graves incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica

Pérdida de cabello

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones anafilácticas

Trastornos hepatobiliares

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban siendo tratados con otros productos conocidos por producir daño hepático.

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

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

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 aguda con risedronato.

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 para que se fijen a risedronato y reducir la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, se debe considerar el lavado gástrico para eliminar el risedronato no absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos, código ATC: M05BA07.

Mecanismo de acción

Risedronato 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.

Estudios farmacodinámicos

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. En un estudio clínico de 2 años de duración, los descensos de los marcadores bioquímicos del recambio óseo (telopéptido del colágeno urinario y fosfatasa alcalina ósea sérica) fueron similares con 75 mg de risedronato de sodio dos veces al mes dos días consecutivos y con 5 mg de risedronato de sodio diarios, a los 24 meses.

Eficacia clínica y seguridad

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, existencia de fracturas previas, menopausia precoz, antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol 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 los cambios en la media del porcentaje de la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar, 75 mg de risedronato de sodio dos veces al mes dos días consecutivos (n=524) demostró ser equivalente a 5 mg diarios de risedronato de sodio (n=527) en un estudio doble ciego, multicéntrico de dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Ambos grupos mostraron aumentos de la media del porcentaje estadísticamente significativos desde el inicio hasta los meses 6, 12, 24 y en la variable DMO de la columna lumbar.

El programa clínico para risedronato administrado una vez al día estudió el efecto de risedronato 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 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 puntuación T <-3 DE de la Densidad Mineral Ósea de cuello femoral (rango del fabricante, es decir - 2,5 DE utilizando NHANES III) y al menos un factor de riesgo adicional. Podían reclutarse mujeres de 80 años o más, de acuerdo 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 sólo 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 puntuación T <-2,5 DE de la Densidad Mineral Ósea de cuello femoral (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, 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 la protección es más limitada en mujeres muy ancianas (≥ 80 años). Esto puede deberse a un aumento de la importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.

- En estos estudios, 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 cuello femoral con fracturas vertebrales y en pacientes con baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral con o sin fracturas vertebrales.
- La administración de 5 mg de risedronato de sodio al día 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.
- Al año de suprimirse la terapia tras tres años de tratamiento con 5 mg diarios de risedronato, se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor de risedronato sobre el ritmo del recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de las mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato 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 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, no mostraron evidencia de úlceras esofágicas, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento. En el grupo tratado con risedronato se observó duodenitis de forma poco frecuente.

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad y eficacia de risedronato de sodio en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de un año de duración seguido de un período de 2 años de tratamiento no enmascarado) en pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años de edad con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes que pesaron entre 10-30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día, y los pacientes que pesaron más de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de completarse la fase de un año aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO (densidad mineral ósea) en la zona lumbar de la columna vertebral dentro del grupo 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 risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el período doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30,9% en el grupo risedronato y de 49,0% en el grupo placebo. En el período de tratamiento no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), un 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción 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 75 mg al mes dos días consecutivos). La biodisponibilidad oral media del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando el risedronato se administra junto a alimentos. En comparación con un ayuno de 4 horas tras la dosis, la biodisponibilidad disminuye entre 50% y 30%, respectivamente, cuando el desayuno tuvo lugar 30 minutos o 1 hora tras la administración de los comprimidos de risedronato de sodio. Si se toma el comprimido de risedronato de sodio 75 mg con agua dura disminuye la biodisponibilidad en un 60% en comparación con agua blanda. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

Distribución

El volumen de distribución medio en el 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 de risedronato de sodio.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta por la orina en un plazo de 24 horas, y el 85% de una dosis intravenosa se recupera en la orina 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 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

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes que toman ácido acetilsalicílico/AINEs

En aquellos pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días a la semana), la incidencia de efectos adversos gastrointestinales del tracto superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio y en los pacientes control (ver sección 4.5).

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 dosis orales de 20 mg/kg/día y 8 mg/kg/día, respectivamente. 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 sobre 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 materna impidió el análisis de dosis superiores. Los estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogénesis no revelaron un riesgo especial para los humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona (Tipo A)
Hidroxipropilcelulosa (bajo grado de viscosidad)
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa (6 cps)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Óxido de hierro rojo (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Risedronato Aurovitas comprimidos está disponible en envases blíster de PVC transparente/lámina de aluminio.

Tamaño de envase:

Blíster con 2 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO