

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Amneal 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de risedronato de sodio (como hemipentahidrato de risedronato de sodio), equivalente a 27,8 mg de ácido risedrónico.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 147,6 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos con cubierta pelicular, biconvexos, de color entre blanco y blanquecino, forma circular, y con las letras “L” en una cara y “30” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis diaria recomendada en adultos es un comprimido de 30 mg administrado por vía oral durante 2 meses. Si se considera necesario retratamiento, se puede administrar un nuevo tratamiento con la misma dosis y duración. La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida, por lo tanto para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomarlo:

- 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 (agua del grifo)).

Si la administración no es posible antes del desayuno, puede tomarse entre las comidas o por la noche, a la misma hora cada día, cumpliendo estrictamente las siguientes instrucciones para asegurar que Risedronato Amneal se tome con el estómago vacío:

- Entre las comidas: tomarlo al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de la ingesta de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente).
- Por la noche: tomarlo al menos 2 horas después de la última ingesta del día de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente (agua del grifo)). Hay que tomar Risedronato Amneal al menos 30 minutos antes de acostarse.

En caso de olvidar la toma de una dosis, se puede tomar Risedronato Amneal antes del desayuno, entre las comidas, o por la noche, de acuerdo a las instrucciones anteriores.

El comprimido se debe tragar entero, sin masticarlo y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido al estómago Risedronato Amneal hay que tomarlo estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (>120 ml). Los pacientes no se deben tumbar al menos durante 30 minutos

después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4). Los facultativos deberán considerar la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente, especialmente teniendo en cuenta que el recambio óseo es significativamente mayor en la enfermedad de Paget.

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

Pacientes con 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 que 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica: no se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños 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 postmenopáusica se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea (índice T de BMD en cadera o espina lumbar < -2,5 SD) 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 Amneal en mujeres 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 (incluyendo esófago de Barrett conocido).

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 Amneal. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con Risedronato Amneal.

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, éstos 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 del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéreas 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 experimentan dolor en la ingle o muslo, que a menudo se asocian 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 han sufrido 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 tener una fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la 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 ensayos clínicos.

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de risedronato de sodio en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Los estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio se excreta en la leche materna.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad 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 postmenopáusicas 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 frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$; $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza (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 conectivo:

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

Muy raro: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Exploraciones complementarias:

Raras: Pruebas de la función hepática anormales*

* En los estudios de osteoporosis de fase III no se comunicaron nuevos hallazgos importantes; los datos mostrados provienen de hallazgos de ensayos clínicos previos respecto a acontecimientos adversos; pruebas de laboratorio; y reexposición al fármaco.

En un ensayo de fase III clínica de la enfermedad de Paget que comparaba risedronato vs etidronato (61 pacientes en cada grupo), se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales consideradas por los investigadores posible o probablemente relacionadas con la medicación (mayor incidencia en risedronato que en etidronato): artralgia (9,8 % vs 8,2%), la ambliopía, apnea, bronquitis, colitis, lesión corneal, calambres en las piernas, mareos, sequedad ocular, síndrome gripal, hipocalcemia, miastenia, neoplasma, nicturia, edema periférico, dolor óseo, dolor en el pecho, erupción cutánea, sinusitis, tinnitus y pérdida de peso (todas en un 1,6% vs 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 se han notificado muy raramente durante su uso postcomercialización (frecuencia no conocida):

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Osteonecrosis de mandíbula

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones de la piel e hipersensibilidad, incluyendo angioedema, erupción generalizada y reacciones bullosas de la piel, algunas severas, incluyendo casos aislados del síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica. Pérdida de cabello.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica

Trastornos hepatobiliares:

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban siendo tratados con otros productos que producen daño hepático conocido.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase 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 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: Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. 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.

Enfermedad de Paget del hueso

En el programa clínico se estudió el risedronato de sodio en pacientes con la enfermedad de Paget. Después del tratamiento con risedronato de sodio 30 mg / día durante 2 meses se observó lo siguiente:

- La fosfatasa alcalina sérica se normalizó en un 77% de los pacientes frente al 11% en el grupo control (etidronato 400 mg / día durante 6 meses). Se observaron reducciones significativas en los niveles urinarios de hidroxiprolina / creatinina y desoxipiridinolina / creatinina.
- Radiografías tomadas al inicio del estudio y a los 6 meses demostraron una disminución en la extensión de las lesiones osteolíticas, tanto en el esqueleto apendicular y axial. No se observaron nuevas fracturas.

La respuesta observada fue similar en pacientes con enfermedad de Paget, independientemente de si habían recibido previamente otros tratamientos para la enfermedad de Paget, o la gravedad de la enfermedad.

53% de los pacientes seguidos durante 18 meses después del inicio de un curso solo mes 2 de risedronato de sodio se mantuvo en remisión bioquímica.

En un ensayo comparativo de administración antes del desayuno y administración a cualquier otra hora del día en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar fue estadísticamente superior en el caso de la administración antes del desayuno.

Población pediátrica: la seguridad y la eficacia del risedronato de sodio han sido investigadas en un estudio de 3 años (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos de un año de duración seguido de un periodo de 2 años de tratamiento no enmascarado) con pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes que pesaban entre 10 y 30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día y los pacientes que pesaban más de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de completarse la fase de 1 año aleatorizada, a 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 vertebral 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, el porcentaje de los pacientes que mostraron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo de risedronato y 49,0% en el grupo placebo.

En el periodo de tratamiento no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), se notificaron fracturas clínicas en un 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo placebo y en el 52% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo de risedronato. 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 ($t_{máx} \sim 1$ hora) y es independiente de la dosis en el rango estudiado (2,5 a 30 mg). 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 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.

Otras poblaciones especiales :

Pacientes de edad avanzada : no se requiere ajuste de dosis.

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 comprimido:

Lactosa monohidrato,
celulosa microcristalina,
crospovidona (tipo A),
hidroxipropilcelulosa,
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:

Hipromelosa,
hidroxipropilcelulosa,
macrogol (PEG 400),
dióxido de titanio (E171).

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

Naturaleza del envase: Blíster de PVC transparente /PE/PVDC/lámina de aluminio, en una caja de cartón.

Blíster de 14 comprimidos en caja de cartón que contiene 28 (2x14), y 14 (1x14) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requerimiento especial para su eliminación.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2015