

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Mylan 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 32,5 mg de ácido risedrónico).

Excipientes con efecto conocido:

También contiene polidextrosa (glucosa y sorbitol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido recubierto con película, de color naranja claro, borde biselado, biconvexo, marcado con una “M” sobre un lado del comprimido y “714” en el otro lado.

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 debería tomarse el mismo día de cada semana.

Método de administración

Vía oral.

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 Mylan 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, deberían tomar un comprimido de

Risedronato Semanal Mylan 35 mg en el día que lo recuerden. Los pacientes deberán después 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 masticarse y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido al estómago Risedronato Semanal Mylan 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.

Ancianos:

No es necesario ajustar de 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 existen suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1)

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a 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 medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Risedronato Semanal Mylan (ver sección 4.5). Con el fin de alcanzar la eficacia deseada, es necesario seguir estrictamente la dosis recomendada (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 clínico para fracturas por sí solos, 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 pacientes 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 deberá prestar atención:

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado, 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 esofágicos o gastrointestinales superiores activos o recientes (**incluido esófago de Barrett**).

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

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

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

Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, 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 de mandíbula en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas.

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 deberá evaluar el balance beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.

Fracturas atípicas de fémur

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

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

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene polidextrosa (glucosa y sorbitol). Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa, o con intolerancia hereditaria a la fructosa 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 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 ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfiere en la absorción del 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes del uso de risedronato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

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 para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de Fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas más de 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente debidas a risedronato de sodio se relacionan de la siguiente manera: (incidencias versus placebo entre paréntesis): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

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%), náusea (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%).

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

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

Exploraciones:

Raras: pruebas de la función hepática anormales*.

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

* En los estudios de osteoporosis de Fase III no se comunicaron hallazgos nuevos importantes; los datos mostrados provienen 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.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han notificado durante su uso postcomercialización (Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis

Trastornos hepáticos:

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

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

Pérdida de cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Osteonecrosis de la 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.

Síntomas

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.

Gestión

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de fijarse a risedronato y reducir 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.

Mecanismo de acción

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 post-menopáusicas, 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 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.

Eficacia y seguridad clínica

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 Semanal 35 mg (n=485) demostró ser terapéuticamente equivalente a Risedronato 5 mg diarios (n=480) en un estudio doble ciego, multicéntrico de un año en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

El programa clínico para risedronato de sodio administrado una vez al día estudió el efecto 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 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. Risedronato de sodio 5 mg, diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.
- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres post-menopáusicas 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 BMD T-score <-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 T-score L- 2,5 SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo control (la incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato de sodio combinado 2,5 y 5 mg fue 3,8 % y en placebo 7,4 %).
 - Los datos sugieren que la protección es más limitada en mujeres muy ancianas (A 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 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 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 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, no mostraron evidencia de úlceras esofágicas, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento. En el grupo tratado con risedronato de sodio raramente se observó duodenitis.

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 la eficacia del risedronato de sodio se han evaluado en un estudio de 3 años (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos, de un año de duración seguido de 2 años de tratamiento no enmascarado) en pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años con osteogénesis imperfecta leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de 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 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 dentro del grupo de risedronato frente al grupo placebo. Sin embargo, se detectó un aumento del número de 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 pacientes que notificaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo con risedronato y el 49,0% en el grupo placebo. En el periodo del estudio no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (de mes 12 al mes), el porcentaje de pacientes que reportaron fracturas clínicas fue del 65,3% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de risedronato. En general, los resultados son insuficientes para respaldar 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 (tm_{ax} ~ 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 en el estado estacionario es de 6,3 l/kg en los humanos. La fijación a proteínas plasmáticas es de un 24%.

Metabolismo:

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

Ancianos: 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.

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. Estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no muestran riesgos particulares en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina (E460)

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E470B)

Recubrimiento

El dióxido de titanio (E171)

Polidextrosa (contiene glucosa y sorbitol)
Hipromelosa (E464)
Macrogol 8000
Triacetina
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

Frasco de HDPE con tapa PP a prueba de niños, conteniendo 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24, 28 comprimidos recubiertos con película

Blíster de PVC/Aclar/Aluminio, PVC/PVdC/Aluminio o PVC/Aluminio en un estuche de cartón, incluyendo 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24, 28 comprimidos recubiertos con película. Blíster calendario de 4 comprimidos recubiertos con película.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74869

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

Fecha de la primera autorización: 15/abril/2012

Fecha de la última renovación: 13/septiembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2016