

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato semanal NORMON 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio, (equivalente a 32,5 mg de ácido risedrónico).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color anaranjado y marcados con R35.

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

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 35 mg administrado por vía oral unavez a la semana. El comprimido debe tomarse el mismo día de cada semana.

La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomar el comprimido 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, se tomen un comprimido de Risedronato semanal NORMON 35 mg en el día que lo recuerden. Tras esto, 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 y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago debe tomarse estando en posición erguida (de pie o sentado) 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 con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Risedronato semanal NORMON para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

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).

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

Población pediátrica: no se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños 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 medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de bifosfonatos y no deben de tomarse al mismo tiempo que risedronato de sodio (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 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). Algunos bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá prestar atención:

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

Los médicos que prescriben deben insistir a los pacientes en la importancia de las instrucciones de administración y de estar atentos a cualquier signo o síntoma de reacción esofágica. Debe instruirse a los pacientes para que busquen asistencia médica si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal o aparición o empeoramiento del ardor de estómago.

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.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se

producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas de sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

Osteonecrosis de mandíbula

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

Previamente al tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con factores de riesgo concomitante (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, 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 maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos, la intervención dental podría empeorar esta situación. Para pacientes que requieran someterse a intervenciones dentales, no hay datos disponibles que avalen que la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. El criterio clínico del médico deberá decidir la pauta de tratamiento de cada paciente de forma individualizada basándose en el balance beneficio/riesgo.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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.

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 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 ó 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 (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 existen 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 seres humanos.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que se excreta una pequeña cantidad de risedronato de sodio a la leche materna. No debe usarse risedronato durante el embarazo, ni en mujeres en período de lactancia.

Fertilidad:

Se desconoce si risedronato tiene efecto en la fertilidad.

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse 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%), 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%)

Rara: 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 anormales*

* 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 anteriores.

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 notificados (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 adicionales se han notificado durante su uso postcomercialización (frecuencia desconocida):

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Osteonecrosis de la mandíbula.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

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

Pérdida de cabello.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica.

Trastornos hepato biliares:

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

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

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

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

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de 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.

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 la dosis semanal de 35 mg y la de 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 y prevención 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 (BMD) de la columna lumbar, la dosis semanal de 35 mg de risedronato de sodio (n=485) demostró ser terapéuticamente equivalente a la de 5 mg diarios de risedronato de sodio (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 del 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 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 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 $< -2,5$ 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 (≥ 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 la tasa 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, aunque 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 de la Densidad Mineral Ósea (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 está siendo investigada en un estudio aún en curso con pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años con osteogénesis imperfecta. Después de completarse la fase de un año aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo en 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 mayor número de por lo menos una nueva fractura vertebral morfológica (identificado por rayos X) en el grupo de risedronato, en comparación con el grupo placebo. En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

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

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

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 de 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:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Crospovidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 6000

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

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

Se presenta en blisters de PVC/Aluminio conteniendo 4 comprimidos recubiertos con película.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2015