

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Farma Qualigen 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de risedronato de sodio (equivalentes a 69,6 mg de ácido risedrónico).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido rosado oblongo recubierto con película.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

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.

- La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida y por los cationes polivalentes (ver sección 4.5), por lo que para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deberán tomar Risedronato Farma Qualigen 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 corriente). El agua corriente es la única bebida que debe tomarse con los comprimidos de Risedronato Farma Qualigen 75 mg. Tenga en cuenta que algunas aguas minerales pueden tener mayor concentración de calcio por lo que no deben utilizarse (ver sección 5.2).
- Se debe indicar a los pacientes que olviden tomar una dosis de Risedronato Farma Qualigen 75 mg que tomen un comprimido de Risedronato Farma Qualigen 75 mg por la mañana del día siguiente a aquel en que lo recuerden, a menos que las dosis programadas del siguiente mes estén dentro de los 7 días. A continuación, los pacientes deben volver a tomar un comprimido de Risedronato Farma Qualigen 75 mg durante dos días consecutivos al mes el día que tomaban normalmente el comprimido.
- Si las dosis programada de Risedronato Farma Qualigen 75 mg del mes siguiente están dentro de los 7 días, los pacientes deben esperar hasta la dosis programada del mes siguiente y después continuar tomando Risedronato Farma Qualigen 75 mg dos días consecutivos al mes como estaba programado originariamente.
- No se deben tomar tres comprimidos la misma semana.

El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, Risedronato Farma Qualigen 75 mg debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente ( $\geq 120$  ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de tomar el comprimido (ver sección 4.4).

Deberá contemplarse la administración de complementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. La necesidad de tratamiento continuado debe volverse a evaluar periódicamente según los beneficios y los riesgos potenciales de Risedronato Farma Qualigen 75 mg en cada paciente individual, particularmente después de 5 años o más de uso.

#### *Ancianos:*

No es necesario un ajuste de la dosis ya que la biodisponibilidad, distribución y eliminación fue parecida en ancianos (>60 años) en comparación con sujetos más jóvenes.

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

#### Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de la dosis para los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El uso de risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; ver secciones 4.3 y 5.2).

#### Población pediátrica:

No se recomienda la administración de risedronato de sodio a menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver también sección 5.1).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a risedronato 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 corriente) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio), interfieren con la absorción de los bisfosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Risedronato Farma Qualigen 75 mg (ver sección 4.5). Es necesario cumplir estrictamente las instrucciones posológicas para alcanzar la eficacia deseada (ver sección 4.2).

La eficacia de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea o fractura diagnosticada.

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

Las pruebas que avalan la eficacia de los bisfosfonatos, incluyendo el risedronato de sodio, en mujeres muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

Los bisfosfonatos se han asociado a esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá actuar con precaución:

- En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso del tránsito esofágico o vaciado, p. ej. estenosis o acalasia.
- En pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Si se administra risedronato a pacientes con problemas del esófago o del tubo digestivo alto activos o recientes (incluyendo esófago de Barrett conocido).

Los facultativos deben recalcar a los pacientes la importancia de prestar atención a las instrucciones posológicas y estar atentos a cualquier signo o síntoma de una posible reacción esofágica. Se debe indicar a los pacientes que obtengan asistencia médica oportuna si presentan síntomas de irritación esofágica tales como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal, ardor de estómago o empeoramiento del mismo.

La hipocalcemia debe tratarse antes de iniciar el tratamiento con Risedronato Farma Qualigen 75 mg. Otros trastornos del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse en el momento de iniciar el tratamiento con Risedronato Farma Qualigen 75 mg.

#### Osteonecrosis de mandíbula:

Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociados a una extracción dental y/o a una infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamientos que incluyen la administración intravenosa primaria de bisfosfonatos. Muchos 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 bisfosfonatos por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concurrentes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe valorar la posibilidad de un reconocimiento dental con medidas odontológicas preventivas adecuadas.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deben evitar las intervenciones dentales invasivas, en la medida de lo posible. En pacientes que presentan osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta dolencia. Para aquellos pacientes que requieran intervenciones dentales, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bisfosfonatos 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.

#### Fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden producirse en cualquier lugar a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima del ensanchamiento 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 una fractura femoral completa. Las fracturas suelen ser bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan 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 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.

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.

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

#### **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 la osteoporosis con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en un 33 % y un 45 % de los pacientes, respectivamente. En el estudio fase III en el que se comparó la administración de 75 mg diarios en 2 días consecutivos al mes y 5 mg diarios a mujeres posmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINE en un 54,8 % de los pacientes. Un porcentaje similar de pacientes experimentó acontecimientos adversos en el tubo digestivo alto, independientemente de su tratamiento con ácido acetilsalicílico o AINE.

Si se considerara oportuno, se puede tomar risedronato de sodio simultáneamente con complementos de estrógenos.

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

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos adecuados 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 a la leche materna.

No debe utilizarse risedronato de sodio durante el embarazo ni en mujeres en periodo 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

El risedronato de sodio se ha estudiado en ensayos clínicos de fase III en los que han participado más de 15.000 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve o 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 hasta 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente relacionadas con el risedronato de sodio se enumeran a continuación con la siguiente convención (se muestran entre paréntesis las incidencias frente a placebo): 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 ( $< 1/10.000$ ).

##### *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 %).

Raros: 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: anomalías analíticas de la función hepática\*

\* En los estudios de osteoporosis de fase III no se comunicaron hallazgos importantes. Las frecuencias están basadas en acontecimientos adversos, pruebas analíticas y eventos tras reexposición al fármaco en ensayos clínicos anteriores.

En un estudio multicéntrico, con doble enmascaramiento, de 2 años de duración, comparativo de risedronato de sodio 5 mg diarios (n=613) frente a risedronato de sodio 75 mg comprimidos diarios en dos días consecutivos al mes (n=616) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad fueron similares. Se han notificado los siguientes efectos adversos adicionales considerados posible o probablemente relacionados con el medicamento por los investigadores (mayor incidencia en el grupo de risedronato de sodio 75 mg que en el grupo de risedronato de sodio 5 mg).

*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 de huesos (1,1 % vs. 0,5 %) y dolor de las extremidades (1,1 % vs. 0,5 %).

*Trastornos generales:*

Poco frecuentes: reacciones de fase aguda, como fiebre y/o enfermedad seudogripal (dentro de los 5 días siguientes a la primera dosis) (0,6 % vs. 0,0 %).

*Resultados de laboratorio:*

Se ha observado en algunos pacientes una disminución leve, pasajera, asintomática y precoz de los niveles séricos de calcio y fosfato.

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

Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur (reacción adversa de la clase de los bisfosfonatos).

Durante el uso posterior a la comercialización se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales (frecuencia no conocida):

*Trastornos oculares:*

Iritis, uveítis.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Osteonecrosis de mandíbula.

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

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

Pérdida del cabello.

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Reacciones anafilácticas

#### *Trastornos hepatobiliares:*

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban siendo tratados también con otros productos susceptibles de producir trastornos hepáticos.

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de risedronato de sodio.

Puede esperarse una disminución del nivel sérico de calcio tras una sobredosis importante. También pueden aparecer signos y síntomas de hipocalcemia en algunos de estos pacientes.

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio para fijar el risedronato y reducir la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, se puede contemplar 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. Bisfosfonatos  
Código ATC: M05BA07.

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, conservando la actividad osteoblástica y la mineralización ósea. En estudios preclínicos, el risedronato de sodio demostró tener una potente actividad antiosteoclástica y antirresortiva, y aumentó la masa ósea y la resistencia biomecánica esquelética de forma dependiente de la dosis. La actividad del risedronato de sodio se confirmó midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios clínicos y farmacodinámicos. En estudios en mujeres posmenopáusicas se observó un descenso de los marcadores bioquímicos del recambio óseo en el plazo de 1 mes, que alcanzó un máximo a los 3-6 meses. En un estudio de 2 años de duración, los descensos de los marcadores bioquímicos del recambio óseo (telopéptido N de enlaces cruzados del colágeno urinario y fosfatasa alcalina específica ósea sérica) fueron similares con risedronato de sodio 75 mg comprimidos diarios en dos días consecutivos al mes y con risedronato de sodio 5 mg comprimidos diarios, a los 24 meses.

#### *Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica:*

Hay diversos factores de riesgo asociados a la osteoporosis posmenopáusica, entre ellos la masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea, existencia de fracturas anteriores, 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.

Basándose en los efectos sobre el cambio medio porcentual de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, 75 mg diarios de risedronato de sodio en dos días consecutivos al mes (n=524) demostraron ser equivalentes a 5 mg diarios de risedronato de sodio (n=527) en un estudio multicéntrico con doble enmascaramiento de dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Ambos grupos mostraron aumentos porcentuales medios estadísticamente significativos de la DMO de la columna lumbar desde la situación basal hasta los meses 6, 12, 24 y final.

El programa clínico para el risedronato de sodio administrado una vez al día estudió su efecto sobre el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera e incluyó a 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, incluso los grupos de control, recibieron calcio y vitamina D (si los niveles basales eran bajos). El riesgo absoluto y relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera se estimó utilizando un análisis del tiempo hasta el primer episodio.

- Dos estudios controlados con placebo (n=3.661) incluyeron a mujeres posmenopáusicas menores de 85 años con fracturas vertebrales en la situación basal. La administración de 5 mg diarios de risedronato de sodio durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo de control. En mujeres con 2 o más o bien 1 o más fracturas vertebrales respectivamente, 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 en la situación basal. La administración de 5 mg diarios de risedronato de sodio también redujo la pérdida anual de estatura en comparación con el grupo de control.
- Dos estudios más controlados con placebo incluyeron a mujeres posmenopáusicas mayores de 70 años con o sin fracturas vertebrales en la situación basal. Se incluyó a mujeres entre 70 y 79 años con una puntuación T de la DMO del cuello femoral  $<-3$  SD (intervalo del fabricante, es decir  $-2,5$  SD utilizando NHANES III) y uno o más factores de riesgo adicionales. Se podía incluir a mujeres de 80 años o más sobre la base de uno o más factores de riesgo no esqueléticos para fractura de cadera o una baja densidad mineral ósea del cuello femoral. La significación estadística de la eficacia del risedronato frente al placebo solo se alcanza cuando se agrupan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan únicamente 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 puntuación T de la DMO del cuello femoral  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral en la situación basal, el risedronato de sodio administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo de control (la incidencia de fracturas de cadera en los grupos combinados de risedronato de sodio de 2,5 y 5 mg fue del 3,8 %, placebo 7,4 %).
  - Los datos indican que se puede observar una protección más limitada en mujeres muy ancianas ( $\geq 80$  años). Esto puede deberse a la creciente importancia de los factores no esqueléticos para la fractura de cadera en edades avanzadas.  
En estos ensayos, los datos analizados como criterio de valoración secundario indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con baja DMO del cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes con baja DMO del cuello femoral con o sin fracturas vertebrales.
- La administración de 5 mg diarios de risedronato de sodio durante 3 años aumentó la densidad mineral ósea (DMO) con respecto al control en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y la muñeca, y mantuvo la densidad ósea en el centro de la diáfisis del radio.
- Al año de suprimirse 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 velocidad de recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de mujeres posmenopáusicas tratadas con 5 mg diarios de risedronato de sodio durante 2 a 3 años mostraron un descenso moderado del recambio óseo tal y como se esperaba. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato de sodio tenía una estructura laminar y una mineralización ósea normales. Estos datos, junto con la incidencia reducida de fracturas relacionadas con la osteoporosis en las áreas vertebrales de mujeres con osteoporosis, parecen indicar la ausencia de efectos perjudiciales sobre la calidad del hueso.

- Las observaciones endoscópicas de una serie de pacientes con diversos trastornos gastrointestinales moderados o graves, tanto en el grupo de pacientes tratados con risedronato de sodio como en el grupo de control, no mostraron indicios de úlceras gástricas, duodenales o esofágicas relacionadas con el tratamiento, si bien se observó duodenitis de forma poco frecuente en el grupo tratado con risedronato de sodio.

#### ***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, 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 pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfológica (identificada mediante rayos X) en el grupo tratado con risedronato en comparación con el grupo tratado con 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 intervalo estudiado (estudio a dosis única, de 2,5 a 30 mg; estudios a dosis múltiples, de 2,5 a 5 mg diarios y hasta 75 mg diarios en dos días consecutivos al mes). La biodisponibilidad oral media del comprimido es del 0,63 % y disminuye cuando el risedronato de sodio se administra con alimentos. En comparación con un ayuno de 4 horas tras la dosis, la biodisponibilidad disminuyó en torno a un 50 % y un 30 %, respectivamente, cuando se tomó el desayuno 30 minutos o 1 hora después de la administración de un comprimido de risedronato. Se halló que si se toma el comprimido de 75 mg de risedronato de sodio con agua dura la biodisponibilidad disminuye en torno a un 60 % en comparación con el agua blanda. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

### ***Distribución:***

El volumen de distribución medio en equilibrio es de 6,3 l/kg en el hombre. La fijación a las proteínas plasmáticas es del 24 % aproximadamente.

### ***Metabolismo:***

No hay pruebas 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 atribuible 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 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 semivida terminal de 480 horas.

### **Poblaciones especiales**

*Ancianos:* no es necesario ajustar la dosis.

### ***Usuarios de ácido acetilsalicílico/AINE:***

Entre los pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINE (3 o más días a la semana), la incidencia de efectos adversos del tubo digestivo alto fue similar en los pacientes tratados con risedronato de sodio y en los pacientes de control.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos del risedronato de sodio dependientes de la dosis, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas con cambios histológicos en la rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular con exposiciones consideradas superiores a la exposición terapéutica humana. En roedores se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas altas relacionada con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bisfosfonatos. Se han observado también efectos en las vías respiratorias bajas en los estudios a más largo plazo en roedores, aunque no está clara la significación clínica de estas observaciones. En estudios de toxicidad para la reproducción a exposiciones próximas a las usadas en clínica, se observaron cambios de la osificación del esternón o del cráneo en fetos de ratas tratadas e hipocalcemia y mortalidad en hembras preñadas a las que se dejó parir. No hubo indicios de teratogenia a 3,2 mg/kg/día en rata ni a 10 mg/kg/día en conejo, aunque solo se dispone de datos de un número reducido de conejos. La toxicidad materna impidió el análisis de dosis superiores.

Los estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron un riesgo especial para los seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Estearato magnésico

*Recubrimiento pelicular: Opadry II rosado:*

Alcohol polivinílico

Talco

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

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**

Blíster de PVC/PVDC/lámina de aluminio en un envase de cartón.  
Los envases contienen blíster de 2, 4, 6 u 8 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**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Avda. Barcelona, 69. 08970 Sant Joan Despí, Barcelona  
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**

Diciembre 2020