

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

< ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.>

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal 35 mg comprimidos recubiertos con película + Calcio/Vitamina D<sub>3</sub> 1.000 mg/880 UI comprimidos efervescentes Sandoz 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).

Cada comprimido efervescente contiene 2.500 mg de carbonato de calcio (equivalente a 1.000 mg de calcio) y 22 microgramos (880 UI) de colecalciferol (Vitamina D<sub>3</sub>).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido efervescente contiene 396 mg de lactosa monohidrato, 96,1 mg de sodio, 3,68 mg de sacarosa y 3,68 mg aceite de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

*Comprimidos recubiertos con película.*

Comprimidos ovalados, biconvexos, anaranjados y con la inscripción 35 mg en una cara.

*Comprimidos efervescentes.*

Comprimidos efervescentes blancos o casi blancos, biplanos y biselados por los dos bordes.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida, para reducir el riesgo de fractura de cadera (ver sección 5.1).

Este medicamento sólo está indicado para aquellos pacientes en los que la cantidad de calcio y vitamina D<sub>3</sub>, proporcionada por los comprimidos, se considera adecuada para sus necesidades

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Este medicamento es un tratamiento semanal constituido por 1 comprimido recubierto con película de risedronato semanal 35 mg y 6 comprimidos efervescentes de calcio/vitamina D<sub>3</sub>.

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de risedronato semanal 35 mg administrado el primer día seguido de la administración de 1 comprimido efervescente de calcio/vitamina D<sub>3</sub> durante los siguientes 6 días. Esta secuencia de 7 días se repite cada semana empezando con el comprimido de risedronato semanal 35 mg.

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 potenciales riesgos de este medicamento, para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Risedronato Semanal 35mg (comprimido anaranjado) : El comprimido de risedronato semanal 35 mg se administra por vía oral el mismo día de la semana.

La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar una correcta absorción los pacientes deberán tomar el comprimido de risedronato semanal 35 mg:

- Antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera comida, de otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente) del día.

El comprimido se debe tragar entero, sin masticar y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido de risedronato 35 mg al estómago, se debe tomar estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (del grifo) ( $\geq 120$  ml). Los pacientes no se deben tumbar al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

### Calcio/vitamina D<sub>3</sub> (comprimido efervescente):

El comprimido de calcio/vitamina D<sub>3</sub> se deberá administrar cada día durante los 6 días restantes, empezando el día siguiente al que se administra el comprimido de risedronato 35 mg. El comprimido efervescente se toma disuelto en un vaso de agua.

En caso de que se olvide la dosis del comprimido de risedronato semanal 35 mg, se debe indicar a los pacientes que deben tomarlo el día siguiente por la mañana, de acuerdo a las instrucciones indicadas. En este caso, los pacientes deberán tomar el comprimido efervescente de calcio/vitamina D<sub>3</sub> el día siguiente. **Se debe indicar a los pacientes que no deben tomar nunca el comprimido y el comprimido efervescente el mismo día.**

Si se olvida la dosis de calcio/vitamina D<sub>3</sub> efervescentes, se debe indicar al paciente que continúe tomando un comprimido efervescente cada día, empezando el día en que recuerde que ha omitido una dosis. Se debe indicar a los pacientes que no deben tomar dos comprimidos efervescentes el mismo día. Si quedan comprimidos efervescentes de calcio/vitamina D<sub>3</sub> al final del ciclo semanal, se deben desechar.

### ***Pacientes de edad avanzada***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada dado que la biodisponibilidad, distribución y eliminación son similares en estos pacientes (mayores de 60 años) y en sujetos más jóvenes. Esto se refiere también a la población postmenopáusica muy mayor, de 75 años o más.

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No se necesita un ajuste de dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato de sodio y calcio/vitamina D<sub>3</sub> 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 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 la sección 5.1).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a risedronato de sodio, carbonato cálcico, colecalciferol, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.
  - Hipocalcemia (ver sección 4.4).
  - Hipercalcemia.
  - Hipercalciuria.
  - Enfermedades y/o condiciones (tales como: inmovilización prolongada) asociadas a hipercalcemia y/o hipercalciuria.
  - Nefrocalcinosis, nefrolitiasis.
  - Embarazo y lactancia.
  - Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Hipervitaminosis D.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Risedronato de sodio :

Los alimentos, líquidos (que no sean agua corriente) y medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como: calcio, magnesio, hierro y aluminio) pueden interferir con la absorción de risedronato de sodio y no se deben tomar al mismo tiempo (ver sección 4.5). Por lo tanto, el comprimido de risedronato de sodio (comprimido anaranjado) se deberá tomar 30 minutos antes del desayuno, de otros medicamentos o de bebidas (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 (BMD) (T score en cadera o espina lumbar  $\leq -2,5$  SD) y/o fractura previa.

La edad avanzada o factores de riesgo clínico para fracturas solamente, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato. La evidencia que avala la eficacia de los bifosfonatos incluyendo risedronato de sodio en pacientes muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

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

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

Los médicos deben insistir en la importancia de las instrucciones posológicas a estos pacientes y estar alerta a cualquier signo o síntoma de una posible reacción esofágica. Se debe informar a los pacientes que tienen que acudir a un médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal y aparición de acidez de estómago o empeoramiento de ésta.

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) se deben tratar al iniciar el tratamiento con este medicamento.

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

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 medidas preventivas adecuadas.

Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar cirugía dental invasiva en la medida de lo posible. En pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para aquellos pacientes que requieran cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar.

El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente 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 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 algunas 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 las pacientes tratadas con bifosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de curación de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bifosfonatos se debe advertir a las pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas se deberá valorar si existe fractura de fémur incompleta.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con antecedentes de hipercalcemia absorbible o renal, nefrocalcinosis, formación de cálculos renales, hipofosfatemia, se deberá monitorizar regularmente la función renal y los niveles de calcio sérico y urinario, y de fosfato.

#### Carbonato cálcico/vitamina D<sub>3</sub>:

La vitamina D<sub>3</sub> se debe usar con precaución en pacientes con función renal alterada y se deben monitorizar el efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Se debe considerar el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en la forma de colecalciferol no se metaboliza con normalidad y se debe utilizar otra forma de vitamina D (ver sección 4.3).

Durante tratamientos de larga duración, se debe hacer un seguimiento de los niveles de calcio en suero y orina. Se debe monitorizar la función renal mediante la determinación de la creatinina sérica. La monitorización es muy importante en pacientes de edad avanzada con tratamiento concomitante con glucósidos cardiotónicos o diuréticos (ver sección 4.5) y en pacientes con propensión elevada a la formación de cálculos. El tratamiento se debe reducir o suspender si el calcio en orina supera 7,5 mmol/24 horas (300 mg/24 horas). En caso de hipercalcemia o signos de función renal disminuida, se deberá interrumpir el tratamiento con los comprimidos de calcio/vitamina D<sub>3</sub>.

Se debe tener en cuenta el contenido de vitamina D<sub>3</sub> en los comprimidos efervescentes a la hora de prescribir otros medicamentos con vitamina D. Dosis adicional de calcio o vitamina D se deben tomar bajo estricta supervisión médica. En esos casos, es necesario controlar frecuentemente los niveles en suero de calcio y su excreción urinaria.

Los comprimidos efervescentes de calcio/vitamina D<sub>3</sub> se deben usar con precaución en pacientes con sarcoidosis debido al riesgo de un incremento del metabolismo de la vitamina D a su metabolito activo. En estos pacientes, se deberán controlar los niveles en suero de calcio y la excreción urinaria de calcio.

Los comprimidos efervescentes de calcio/vitamina D<sub>3</sub> se deben usar con precaución en los pacientes con osteoporosis que se encuentren inmovilizados debido al mayor riesgo de hipercalcemia. El tratamiento con calcio/vitamina D<sub>3</sub> se debe suspender en el caso de inmovilizaciones prolongadas y debe ser únicamente reanudado una vez que el paciente haya recuperado la movilidad.

Han sido comunicados casos aludiendo a un posible incremento de absorción de aluminio con sales de citrato. El carbonato cálcico/vitamina D<sub>3</sub> comprimidos efervescentes (que contienen ácido cítrico) debería ser usado con precaución en pacientes con trastorno en la función renal de leve a moderado, especialmente aquellos que están además recibiendo preparaciones que contengan aluminio.

#### *Comprimidos recubiertos con película:*

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

#### *Comprimidos efervescentes:*

**Este medicamento contiene sacarosa.** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento.

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

Este medicamento contiene 1,90 mmol (ó 43,59 mg) de sodio por comprimido efervescente, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Risedronato de sodio :

No se han realizado estudios específicos de interacción con risedronato de sodio, 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 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En estudios de Fase III con dosis semanales, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de medicamentos 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 adecuado, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos.

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

#### Carbonato cálcico / vitamina D<sub>3</sub>:

Los diuréticos tiazídicos reducen la eliminación urinaria de calcio. Debido al mayor riesgo de hipercalcemia, se debe monitorizar regularmente la calcemia durante la administración concomitante de diuréticos tiazídicos.

Los corticoides sistémicos reducen la absorción de calcio. Durante el uso concomitante, puede ser necesario incrementar la dosis de calcio.

Carbonato cálcico puede interferir con la absorción de tetraciclinas administradas concomitantemente. Por este motivo, los medicamentos con tetraciclina se deben administrar como mínimo dos horas antes o cuatro a seis horas después de la administración oral de calcio/vitamina D<sub>3</sub>.

La hipercalcemia puede incrementar la toxicidad de digitálicos u otros glucósidos cardiotónicos (riesgo de disritmia) durante el tratamiento con calcio y vitamina D<sub>3</sub>. Se deberá monitorizar a dichos pacientes mediante el correspondiente electrocardiograma (EEC) y los niveles de calcio en suero.

Si se administra fluoruro sódico concomitantemente, este medicamento se debería administrar un mínimo de tres horas antes de tomar calcio/vitamina D<sub>3</sub>, ya que la absorción gastrointestinal se puede ver reducida.

Ácido oxálico (presente en espinacas y ruibarbo) y ácido fítico (presente en cereales integrales) pueden interaccionar con la absorción del calcio mediante la formación de compuestos insolubles con iones cálcicos. El paciente no debe tomar medicamentos con calcio en las dos horas siguientes a la ingesta de alimentos con altas concentraciones de ácido oxálico o ácido fítico.

El tratamiento concomitante con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes como aceite de parafina puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

Han sido comunicados casos aludiendo a un posible incremento de absorción de aluminio con sales de citrato. El carbonato cálcico/vitamina D<sub>3</sub> comprimidos efervescentes (que contienen ácido cítrico) debería ser usado con precaución en pacientes con trastorno en la función renal de leve a moderado, especialmente aquellos que están además recibiendo preparaciones que contengan aluminio.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3.).

#### Risedronato de sodio:

No se dispone de datos suficientes relativos al 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. Los estudios en animales indican que una pequeña concentración de risedronato pasa a la leche materna. Risedronato de sodio no se debe utilizar en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

#### Carbonato cálcico/vitamina D<sub>3</sub>:

Durante el embarazo, la ingesta diaria no debe superar los 1.500 mg de calcio y 600 UI de colecalciferol (15 µg de vitamina D<sub>3</sub>). No hay ningún indicio de que la vitamina D a dosis terapéuticas sea teratógena en humanos. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva con altas concentraciones de vitamina D. En mujeres embarazadas, se deben evitar sobredosis de calcio y vitamina D ya que la hipercalcemia permanente se ha relacionado con efectos adversos en el feto.

El calcio y la vitamina D se excretan a leche materna. El granulado de carbonato de calcio 2.500 mg/vitamina D<sub>3</sub> 880 UI no se debe utilizar durante el embarazo o la lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Risedronato de sodio:

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 notificadas en los ensayos clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas más de 36 meses con risedronato de sodio 5mg/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 ( $< 1/10.000$ ).

##### *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%).

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

##### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

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

##### *Exploraciones:*

Raras: pruebas de la función hepática alteradas.\*

\* 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 medicamento 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 postmenopáusicas 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%).

##### *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 (frecuencia rara):

##### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han notificado durante su uso postcomercialización (frecuencia no conocida):

*Trastornos oculares:*

Iritis, uveítis.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Osteonecrosis de mandíbula.

*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 del sistema inmunológico*

Reacción anafiláctica.

*Trastornos hepato biliares:*

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

Carbonato de calcio/Vitamina D<sub>3</sub>:

Las reacciones adversas se relacionan a continuación, clasificadas por sistema y frecuencia, según: 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 inmune*

Raras: Hipersensibilidad .

Muy raras: Se han comunicado casos aislados de reacciones alérgicas sistémicas (reacciones anafilácticas, edema de cara, edema angioneurótico).

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Poco frecuentes: Hipercalcemia e hipercalcemia.

*Trastornos gastrointestinales*

Raras: Estreñimiento, flatulencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Raras: Prurito, erupción y urticaria.

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

Risedronato de sodio :

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

Se puede esperar 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.



Se deben administrar leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de fijarse a risedronato de sodio y reducir la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importantes, se debe considerar el lavado gástrico para eliminar risedronato de sodio no absorbido.

#### Carbonato de calcio/Vitamina D<sub>3</sub>:

Las consecuencias de la sobredosis son hipervitaminosis, hipercalcemia e hipercalciuria. Los síntomas de hipercalcemia pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, alteraciones mentales, polidipsia, poliuria, dolor óseo, nefrocalcinosis, cálculos renales y, en casos graves, arritmias cardíacas. La hipercalcemia extrema puede resultar en coma y muerte. Niveles altos de calcio persistentemente pueden producir daño renal irreversible y calcificación de los tejidos blandos.

#### *Tratamiento de la hipercalcemia :*

Se debe interrumpir el tratamiento con calcio. También se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos tiazídicos, litio, vitamina A, vitamina D<sub>3</sub> y glucósidos cardiotónicos. En pacientes con consciencia reducida, se debe vaciar el estómago. Rehidratación, y, dependiendo de la gravedad, tratamiento aislado o combinado con diuréticos del asa, bifosfonatos, calcitonina y corticoides. Se debe monitorizar los electrolitos séricos, la función renal y la diuresis. En casos graves, se debe hacer un seguimiento del ECG y de la presión central venosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas. Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos, combinaciones.

Código ATC: M05BB04

#### Risedronato de sodio :

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, risedronato de sodio demostró tener una potente actividad antiosteoclástica y antirresortiva y aumentó de forma dosis dependiente la masa ósea y la resistencia biomecánica esquelética.

Se confirmó la actividad de risedronato de sodio midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios clínicos y farmacodinámicos. 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 semanal 35 mg y con risedronato 5 mg diarios, a los 12 meses.

#### *Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica:*

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis postmenopáusica incluyendo una 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 postmenopáusicas menores de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio 5mg 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 post-menopáusicas mayores 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  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, 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 mayores (>80 años). Esto se puede deber 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 risedronato de sodio sobre el ritmo del recambio óseo.
  - Las muestras de biopsia ósea de las mujeres postmenopáusicas 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 se observó duodenitis raramente.

#### Carbonato de calcio/Vitamina D<sub>3</sub>:

En caso de deficiencia de calcio, la ingesta oral de suplementos de calcio proporciona la remineralización del esqueleto. La vitamina D<sub>3</sub> aumenta la absorción intestinal del calcio.

La administración de calcio y vitamina D<sub>3</sub> contrarresta el incremento de hormona paratiroidea (PTH) que se produce a causa de la deficiencia de calcio, que produce aumento de la resorción ósea.

En un ensayo clínico en pacientes internados que padecían deficiencia de vitamina D indicó que una ingesta diaria de granulado efervescente con 1000 mg de calcio / 880 UI de colecalciferol durante 6 meses normalizó el valor del metabolito 25-hidroxilado de vitamina D<sub>3</sub> y redujo el hiperparatiroidismo secundario.

#### *Población pediátrica:*

La seguridad y la eficacia de risedronato de sodio se han investigado en un estudio de 3 años (un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con 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 de leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de 10 a 30 kg recibieron 2,5 mg al día de risedronato y los pacientes que pesan más de 30 kg recibieron 5 mg al día de risedronato.

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 los pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada mediante rayos X) en el grupo de risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el periodo de un año en estudio doble ciego, el porcentaje de pacientes que reportaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo con risedronato y de un 49,0% en el grupo placebo.

En el período de estudio no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (12 meses a 36 meses), fueron notificadas fracturas clínicas en un 65,3% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de placebo y en un 52,9% de los pacientes inicialmente asignados al azar al grupo de risedronato. En general, los resultados son insuficientes para apoyar el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Risedronato de sodio :

#### *Absorción*

La absorción de risedronato de sodio tras una dosis oral es relativamente rápida (t<sub>máx</sub>~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 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%.

#### *Biotransformación*

No hay evidencia de metabolismo sistémico 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. 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*

*Pacientes de edad avanzada:* no es necesario el ajuste de dosis.

*Pacientes que reciban ácido acetil salicílico/AINES :* la incidencia de reacciones adversas entre la población de pacientes que toman ácido acetil salicílico o AINES (3 ó más días a la semana) junto con risedronato fue parecida a la que presentó el grupo control.

### Carbonato de calcio :

#### *Absorción*

Durante la disolución, la sal de calcio contenida en el granulado efervescente se transforma en citrato cálcico. El citrato de calcio se absorbe bien, aproximadamente del 30% al 40% de la dosis ingerida.

#### *Biotransformación*

El 99% del calcio en el organismo está concentrado en las estructuras duras de huesos y dientes. El 1% restante está presente en los fluido intra y extracelulares. Alrededor del 50% del contenido de calcio total de la sangre está en forma ionizada fisiológicamente activa con aproximadamente 10% en forma de complejo citrato, fosfato u otros aniones, el 40% restante está unido a proteínas, principalmente albúmina.

#### *Eliminación*

El calcio es eliminado en heces, orina o sudor. La excreción renal de calcio depende de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular de calcio.

### Vitamina D<sub>3</sub> :

#### *Absorción*

La vitamina D se absorbe fácilmente en el intestino delgado.

#### *Distribución y biotransformación*

Colecalciferol y sus metabolitos circulan en la sangre unidos a una globulina específica. Colecalciferol se transforma en el hígado por hidroxilación a la forma activa de 25-hidroxicolecalciferol. Después es transformado en los riñones a 1,25-hidroxicolecalciferol. El 1,25-hidroxicolecalciferol es el metabolito responsable de aumentar la absorción de calcio. La vitamina D que no se metaboliza se almacena en los tejidos adiposo y muscular.

#### *Eliminación*

La vitamina D se excreta en heces y orina.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Risedronato de sodio :

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 mostraron riesgos particulares en humanos.

### Carbonato de calcio / Vitamina D<sub>3</sub> :

A dosis muy superiores al rango terapéutico humano, se ha observado teratogénesis en estudios animales (ver sección 4.6). No hay información adicional de relevancia de la evaluación de seguridad además de lo que se indica en otras partes de la ficha técnica.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Comprimido recubierto con película :

*Núcleo del comprimido :*

Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona

*Recubrimiento del comprimido:*

Hipromelosa  
Macrogol 400  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Comprimido efervescente :

Ácido cítrico anhidro  
Gelatina  
Lactosa monohidrato  
Macrogol 6000  
Almidón de maíz  
Ciclamato de sodio  
Hidrogeno carbonato de sodio  
Povidona K25  
Sacarina de sodio  
Aceite de soja hidrogenado  
Sacarosa  
a -tocoferol  
Metilcelulosa  
Simeticona  
Esencia de naranja PHS 133147 (contiene maltodextrina, sabor naranja e hidroxietil almidón de maíz).

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

#### Comprimidos efervescentes de carbonato de calcio/ vitamina D<sub>3</sub> :

Caducidad tras la primera apertura: 1 mes.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película de risedronato: blíster Al/PVC.

Comprimidos efervescentes de carbonato de calcio/vitamina D<sub>3</sub>: tubos de polipropileno con tapón de polietileno y con agente desecante silicagel.

Tamaños de envase:

Blíster de 4 comprimidos recubiertos con película + 2 tubos con 12 comprimidos efervescentes.

Un envase de cartón contiene tanto el blíster con los comprimidos recubiertos con película (dentro de una caja de cartón) y los comprimidos efervescentes en tubos para el uso de un mes.

3 x (blíster de 4 comprimidos recubiertos con película + 2 tubos con 12 comprimidos efervescentes).

Un envase de cartón contiene tanto el blíster con los comprimidos recubiertos con película (dentro de una caja de cartón) y los comprimidos efervescentes en tubos para el uso de tres meses.

4 x (blíster de 4 comprimidos recubiertos con película + 2 tubos con 12 comprimidos efervescentes).

Un envase de cartón contiene tanto el blíster con los comprimidos recubiertos con película (dentro de una caja de cartón) y los comprimidos efervescentes en tubos para el uso de cuatro meses.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº 4  
28023 (Aravaca) Madrid  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Reg. AEMPS: 76.264

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

Fecha de la primera autorización: Octubre de 2013

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2013