

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Viatris 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de risedronato de sodio, que equivalen a 69,6 mg de ácido risedrónico.

#### Excipientes con efecto conocido

Glucosa.....77,8 microgramos

Sorbitol.....8,68 microgramos

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película rosados, redondos, biconvexos, de borde biselado y marcados con la inscripción "**RR** sobre **1**" en un lado y "**M**" en el otro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento en función de los beneficios y riesgos potenciales de risedronato de sodio para cada paciente, especialmente después de 5 o más años de tratamiento.

#### Posología

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 75 mg administrado durante dos días consecutivos, por vía oral, 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 cationes polivalentes (ver sección 4.5), por lo que para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deberán tomar Risedronato Viatris 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 (agua del grifo) es la única bebida que debe tomarse con Risedronato Viatris. Por favor tenga en cuenta que algunas aguas minerales tienen una mayor concentración de calcio por lo que no deben utilizarse (ver sección 5.2).
- Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deberían tomar un comprimido de Risedronato Viatris en la mañana del día siguiente del momento en que lo recuerden, a no ser que las próximas dosis programadas del siguiente mes estén dentro de los 7 días siguientes. A continuación, los pacientes deben tomar un comprimido de Risedronato Viatris durante dos días consecutivos al mes como estaba planificado originalmente.
- Si las próximas dosis de Risedronato Viatris programadas para el siguiente mes son dentro de 7 días, los pacientes deben esperar hasta las dosis programadas del siguiente mes y continuar tomando Risedronato Viatris durante dos días consecutivos cada mes como estaba planificado originalmente.

- No deben tomarse tres comprimidos la misma semana.

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

Esto se refiere también a personas muy mayores, de 75 años o más, población postmenopáusicas.

*Insuficiencia renal:* No se necesita un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2).

*Población pediátrica:* No se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver también sección 5.1).

#### Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, risedronato de sodio 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 haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

El primer comprimido debe tomarse el mismo día de cada mes, seguido del segundo comprimido al día siguiente. La absorción del risedronato de sodio se ve afectado por los alimentos y los cationes polivalentes (ver sección 4.5), por lo que, para asegurar una absorción adecuada, los pacientes deben tomar risedronato de sodio antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera comida, de otro medicamento o bebida (a excepción, del agua) del día. El agua es la única bebida que debe tomarse con el comprimido de 75 mg de risedronato de sodio. Debe tenerse en cuenta que algunas aguas minerales pueden tener una mayor concentración de calcio y, por tanto, no deben utilizarse (ver sección 5.2).

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia (ver sección 4.4).

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min).

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

Los alimentos, bebidas (distintas del agua corriente) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio), interfieren con la absorción de los bifosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que risedronato de sodio (ver sección 4.5). Es necesario cumplir estrictamente las instrucciones posológicas para alcanzar la eficacia deseada (ver sección 4.2).

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea y/o fractura previa.

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

La evidencia que avala la eficacia de los bifosfonatos, incluyendo risedronato de sodio, en mujeres muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá prestar atención:

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

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

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.

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

Se han descrito casos de osteonecrosis 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. Una gran parte 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 apropiadas medidas preventivas.

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 del 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 por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por

lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que 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.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene povidona (contiene glucosa y sorbitol).

Los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa o problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, ambos muy poco frecuentes, no deben tomar este medicamento.

. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar 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 estudios 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 (AINES) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En el estudio de Fase III en el que se comparaba la administración de 75 mg dos veces al mes en 2 días consecutivos y 5 mg diarios en mujeres postmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetil salicílico o de AINES en un 54,8% de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior fue similar en pacientes que no fueron tratados con ácido acetilsalicílico o AINES.

Si se considerara oportuno, se puede tomar risedronato de sodio de forma concomitante con suplementos de estrógenos.

La ingesta concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interferirá 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 tiene una baja unión a proteínas.

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

#### Embarazo

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

El risedronato de sodio no debe utilizarse durante el embarazo

#### Lactancia

Los estudios en animales muestran que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna.

El risedronato de sodio no debe utilizarse durante la lactancia.

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

Risedronato de sodio no presenta efectos o son insignificantes sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas hasta 36 meses con risedronato de sodio 5mg/día (n=5.020) o con placebo (n=5.048) 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%) *Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).*

##### *Exploraciones complementarias:*

Raras: pruebas de la función hepática anormales\*

\* En los estudios de osteoporosis de Fase III no se comunicaron hallazgos nuevos importantes; la frecuencia proviene de acontecimientos adversos, pruebas de laboratorio y de eventos tras reexposición al fármaco en estudios clínicos previos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de 2 años de duración, comparativo de risedronato de sodio 5 mg diario (n=613) frente a risedronato de sodio 75 mg dos veces al mes en dos días consecutivos (n=616) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles generales de seguridad fueron similares. Se han notificado los siguientes efectos adversos considerados por los investigadores, como posible o probablemente relacionados con el medicamento (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 óseo (1,1 % vs. 0,5%) y dolor en las extremidades (1,1% vs. 0,5%).

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

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

*Exploraciones complementarias:* 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 post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):*

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

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 post-comercialización (frecuencia no conocida):

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Reacción anafiláctica.

*Trastornos oculares:*

Iritis, uveítis

*Trastornos hepato biliares:*

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos que se han notificado, los pacientes también estaban siendo tratados con otros productos que podían causar trastornos hepáticos.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

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

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Osteonecrosis de mandíbula.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

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

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

Deben administrarse leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de fijarse a risedronato y reducir la absorción de risedronato de sodio. En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar el risedronato de sodio no absorbido.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos.  
Código ATC: M05 BA07

#### Mecanismo de acción

El risedronato de sodio es un bifosfonato de piridinilo que se fija a la hidroxiapatita ósea e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Se reduce el recambio óseo mientras que la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen.

#### Eficacia clínica y seguridad

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 postmenopáusicas, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo al mes de tratamiento, con un máximo descenso a los 3-6 meses. En un estudio clínico de 2 años de duración, los descensos de los marcadores bioquímicos del recambio óseo (telopéptido aminoterminal del colágeno I urinario y fosfatasa alcalina ósea sérica) fueron similares con risedronato de sodio 75 mg dos veces al mes dos días consecutivos y con risedronato de sodio 5 mg diarios, a los 24 meses.

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

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis postmenopáusica que incluyen masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea, existencia de fracturas previas, menopausia precoz, historia 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.

Basado en los efectos en el cambio medio en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, risedronato de sodio 75 mg dos veces al mes dos días consecutivos (n=524) demostró ser equivalente a risedronato de sodio 5 mg diarios (n=527) en un estudio doble ciego, multicéntrico de dos años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Ambos grupos mostraron aumentos de la media del porcentaje estadísticamente significativos desde el inicio hasta los meses 6, 12, 24 y en la variable BMD de la columna lumbar.

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 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 la primera fractura.

- Dos estudios controlados con placebo (n = 3.661) reclutaron a mujeres postmenopáusicas 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 al menos 2 o 1 fractura vertebral, la reducción de riesgo relativo fue del 49% y del 41% respectivamente (incidencia de nuevas fracturas vertebrales con risedronato de sodio 18,1% y 11,3%, con placebo 29,0% y 16,3%, respectivamente). Se pudo observar un efecto del tratamiento ya desde el final del primer año de tratamiento. También se demostraron beneficios en mujeres con fracturas múltiples desde el inicio. Risedronato de sodio 5 mg diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.
- Dos estudios más, controlados con placebo, reclutaron mujeres postmenopáusicas 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 DMO T-score <-3 SD [rango del fabricante, es decir -2,5 SD utilizando

NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)] 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 de sodio 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 mg y 5 mg era 3,8% y placebo 7,4%).
- Los datos sugieren que la protección es más limitada en mujeres muy ancianas ( $\geq 80$  años). Esto puede deberse a una aumentada importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.

En estos estudios, los datos analizados como variables secundarias indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja densidad mineral ósea en cuello femoral sin fracturas vertebrales y en pacientes con 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 relativa (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 el seguimiento anual de la terapia tras tres años de tratamiento con 5 mg diarios de risedronato de sodio, se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor del risedronato de sodio sobre el ritmo del recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de las mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato de sodio al día durante 2–3 años mostraron un descenso moderado del recambio óseo tal y como se esperaba. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato 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 de sodio, no mostraron evidencia de úlceras esofágicas, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento. En el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis de forma poco frecuente.

#### *Población pediátrica:*

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio ha sido evaluada en un estudio de 3 años (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de grupos paralelos de un año de duración seguido de 2 años de tratamiento abierto) con pacientes pediátricos de entre 4 y menos de 16 años de edad con osteogénesis imperfecta de leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de 10-30 kg recibieron risedronato 2,5 mg diarios y los pacientes con un peso superior a 30 kg recibieron risedronato 5 mg diarios.

Después de la finalización del análisis a un año de dicha fase del estudio aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo, se demostró un incremento estadísticamente significativo en la DMO de columna lumbar en el grupo de risedronato comparado con el grupo placebo; sin embargo, se encontró un número incrementado de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada por radiografía) en el grupo de risedronato comparado con placebo. Durante el periodo doble ciego de un año,

un 30,9% de los pacientes del grupo de risedronato y un 49,0% en el grupo placebo notificó fracturas clínicas. En el periodo abierto, cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), notificó fracturas clínicas el 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y el 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo de risedronato. En conjunto, los resultados no apoyan 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 rango estudiado (estudio a dosis única 2,5 a 30 mg; estudios a dosis múltiples 2,5 a 5 mg diarios y hasta 75 mg al mes dos días consecutivos). La biodisponibilidad media por vía oral del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando risedronato de sodio se administra junto a alimentos. En comparación con un ayuno de 4 horas tras la dosis, la biodisponibilidad disminuyó un 50% y 30%, respectivamente, cuando el desayuno tuvo lugar 30 minutos o 1 hora tras la administración de un comprimido de risedronato. Si se toma el comprimido de 75 mg con agua dura disminuye la biodisponibilidad en un 60% aproximadamente en comparación con agua blanda. 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 unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 24%.

### Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo sistémico de 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 semivida terminal de unas 480 horas.

### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* No es necesario ajustar la dosis.

*Pacientes que toman ácido acetilsalicílico / AINEs:* En aquellos pacientes que toman habitualmente ácido acetilsalicílico o AINEs (3 o más días a la semana), la incidencia de efectos adversos gastrointestinales del tracto superior fue similar en pacientes tratados con risedronato de sodio y en los pacientes control.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas con 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 materna impidió el análisis de dosis superiores. Los estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron ningún riesgo particular en humanos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido:

Manitol (E-421)  
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular:

Dióxido de titanio (E-171)  
Polidextrosa FCC (E-1200) (contiene glucosa y sorbitol [E-420])  
Hipromelosa 3cP  
Hipromelosa 6cP  
Triacetina  
Hipromelosa 50cP  
Macrogol 8000  
Óxido de hierro (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Después de abrir el frasco por primera vez: 100 días

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación .

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de Aclar/PVC/Al  
Tamaños de envases: 2, 4, 6, 8 y 12.

Blíster-calendario de Aclar/PVC/Al  
Tamaño de envase: 2 comprimidos

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno  
Tamaño de envase: 28 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

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

77773

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2013  
Fecha de la última renovación: 23/abril/2018

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

Marzo 2016