

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato Semanal Cipla 35 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de risedronato de sodio (en forma de hemipentahidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 169 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película biconvexos, circulares, de aproximadamente 4,2 mm de diámetro y de color naranja claro lisos por las dos caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.
Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica establecida, para reducir el riesgo de fracturas de cadera (ver sección 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. Debe volver a valorarse periódicamente la necesidad de administrar un tratamiento continuo basándose en los posibles riesgos y beneficios del risedronato de sodio para cada paciente, especialmente tras la administración continua durante cinco años o más.

Posología

La dosis recomendada para los adultos es de un comprimido de 35 mg por vía oral una vez por semana. El comprimido debe tomarse el mismo día de cada semana.

La absorción del risedronato de sodio se ve alterada por la ingestión de alimentos, por lo que, para garantizar una absorción suficiente, los pacientes deben tomar los 35 mg de Risedronato Cipla:

- Antes de desayunar: como mínimo 30 minutos antes de la primera comida del día, de la toma de otro medicamento o del consumo de cualquier bebida (excepto agua del grifo) del día.

Debe indicarse a los pacientes que, si se saltan una dosis, tienen que tomar un comprimido de 35 mg de Risedronato Cipla el día que se acuerden. Después, los pacientes deben volver a tomar un comprimido una vez por semana el mismo día que lo toman normalmente. No se deben tomar dos comprimidos el mismo día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, ya que la biodisponibilidad, la distribución y la eliminación fueron similares en los pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años) en comparación con las que presentan las personas más jóvenes.

Esto también se ha demostrado en las pacientes posmenopáusicas de edad muy avanzada, de 75 años o más.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El uso del risedronato de sodio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; ver las secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

El risedronato no se debe utilizar en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse entero, y no debe chuparse ni masticarse. Para ayudar a que el comprimido de risedronato alcance el estómago, Risedronato Cipla 35 mg debe tomarse en posición erguida, ya sea de pie o sentado, con un vaso de agua del grifo (de más de 120 ml). Los pacientes no deben recostarse durante los primeros 30 minutos después de tomar el comprimido (ver sección 4.4).

Debe contemplarse la posibilidad de administrar complementos de calcio y vitamina D si la ingesta alimentaria a través de la dieta es insuficiente.

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.

Disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los alimentos, las bebidas (excepto el agua normal) y los 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 el risedronato de sodio (ver sección 4.5). Para lograr la eficacia deseada, es necesario seguir estrictamente las recomendaciones de administración (ver sección 4.2).

La eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis está relacionada con la presencia de una escasa densidad mineral ósea o de una fractura prevalente.

La edad avanzada o los factores de riesgo clínicos de fracturas por sí mismos no son motivos suficientes para comenzar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

Los datos que respaldan la eficacia de los bifosfonatos, incluyendo el risedronato en los pacientes de edad muy avanzada (mayores de 80 años), son escasos (ver sección 5.1).

El uso de bifosfonatos se ha asociado a esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras pépticas. Por tanto, deben emplearse con precaución:

- En los pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos que retrasan el tránsito o vaciado esofágicos, como por ejemplo constricción o acalasia esofágicas.
- En los pacientes que no puedan mantenerse erguidos durante al menos media hora después de tomar el comprimido.
- Si se administra risedronato a pacientes con problemas esofágicos o gastrointestinales altos activos o recientes (entre ellos el conocido como esófago de Barrett).

El especialista debe resaltar a los pacientes la importancia de prestar atención a las instrucciones de administración y de estar atento a todo posible signo o síntoma de posibles reacciones adversas esofágicas. Es preciso recordar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediatamente si sufren síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar, dolor retroesternal o ardor de estómago de reciente aparición o empeorado.

Es necesario tratar la hipocalcemia antes de empezar el tratamiento con risedronato de sodio. Deben tratarse otras alteraciones del metabolismo óseo y mineral (p. ej. disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) en el momento de empezar el tratamiento con risedronato de sodio.

Se ha notificado la aparición de osteonecrosis mandibular, generalmente asociada a la extracción de una pieza dental o a una infección local (entre otras la osteomielitis) en pacientes con cáncer que recibieron pautas de tratamiento que abarcaban la administración intravenosa de bifosfonatos. A muchos de estos pacientes también se les administraba quimioterapia y corticoesteroides. La osteonecrosis mandibular también se ha referido en pacientes con osteoporosis que recibieron bifosfonatos por vía oral.

Debe contemplarse la posibilidad de realizar una exploración odontológica con las técnicas de odontología preventiva adecuadas antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (p. ej. un cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides, una mala higiene bucal).

Estos pacientes deben evitar las intervenciones dentales invasivas mientras reciben el tratamiento siempre que resulte posible. En los pacientes que presenten osteonecrosis mandibular mientras reciben un tratamiento con bifosfonatos, una intervención odontológica podría exacerbar este trastorno. No hay datos relativos a los pacientes que tengan que someterse a intervenciones odontológicas que indiquen que la interrupción de la administración de bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis mandibular.

El plan de tratamiento de cada paciente debe respaldarse en la valoración clínica del médico en función del análisis individual de los riesgos y beneficios.

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.

Fracturas atípicas del fémur

Se ha informado de la aparición de fracturas subtrocantéreas y diafisarias atípicas del fémur con el tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes que recibieron un tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden producirse en cualquier punto de la longitud del fémur, desde debajo mismo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Se producen tras un traumatismo mínimo o sin ningún traumatismo en absoluto y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle que suele asociarse a signos de fracturas por sobrecarga en las exploraciones de imagen entre varias semanas y varios meses antes de presentarse una fractura femoral completa. Las fracturas suelen ser bilaterales, por lo que es preciso explorar el fémur contralateral de los pacientes tratados con bifosfonatos 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 bifosfonatos de los pacientes con una presunta fractura femoral atípica hasta que se efectúe una evaluación del paciente basada en la relación de riesgos y beneficios individual.

Durante el tratamiento con bifosfonatos, debe advertirse a los pacientes de que notifiquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle, y todos los que presenten estos síntomas deben ser sometidos a una evaluación para determinar si sufren una fractura femoral incompleta.

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones formales, aunque no se ha detectado ninguna interacción importante con otros medicamentos durante los estudios clínicos.

En los estudios sobre el risedronato de sodio para la osteoporosis de fase III con administración diaria del fármaco, se notificó la utilización de ácido acetilsalicílico en el 33 % de los pacientes y de AINE en el 45 %. En el estudio de administración una vez por semana de fase III a mujeres posmenopáusicas, se informó de la utilización de ácido acetilsalicílico en un 57 % de las pacientes y de AINE en el 40 %. Entre los usuarios de ácido acetilsalicílico o AINE (tres o más días por semana), la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales altas en los que recibieron un tratamiento con risedronato de sodio fue similar a la de los pacientes de referencia.

Si se considera apropiado, el risedronato de sodio puede utilizarse de forma concomitante con un aporte complementario de estrógenos (solo en las mujeres).

La administración concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo calcio, magnesio, hierro y aluminio) interferirá con la absorción del risedronato de sodio (ver sección 4.4).

El risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no provoca inducción de las enzimas del citocromo P-450 y se une escasamente a las proteínas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o estos son limitados relativos al uso del risedronato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en los humanos. Los estudios realizados en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato se excreta en la leche materna.

El risedronato de sodio no debe utilizarse durante el embarazo ni durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del risedronato de sodio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

El risedronato de sodio se ha estudiado en estudios clínicos de fase III en los que participaron más de 15.000 pacientes. La mayoría de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fueron de gravedad leve o moderada y, por lo general, no obligaron a interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos de fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas durante un máximo de 36 meses con 5 mg al día de risedronato sódico (n = 5020) o de un placebo (n = 5048) y que se consideraron posiblemente o probablemente relacionadas con el risedronato de sodio se indican a continuación con la siguiente convención (la incidencia en comparación con el placebo se muestra entre paréntesis): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea (del 1,8 % en comparación con el 1,4 %).

Trastornos oculares

Poco frecuentes: iritis*.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento (del 5,0 % en comparación con el 4,8 %), dispepsia (del 4,5 % en comparación con el 4,1 %), náuseas (del 4,3 % en comparación con el 4,0 %), dolor abdominal (del 3,5 % en comparación con el 3,3 %), diarrea (del 3,0 % en comparación con el 2,7 %).

Poco frecuentes: gastritis (del 0,9 % en comparación con el 0,7 %), esofagitis (del 0,9 % en comparación con el 0,9 %), disfagia (del 0,4 % en comparación con el 0,2 %), duodenitis (del 0,2 % en comparación con el 0,1 %), úlcera esofágica (del 0,2 % en comparación con el 0,2 %).

Raras: glositis (< 0,1 % en comparación con el 0,1 %), constricción esofágica (< 0,1 % en comparación con el 0,0 %).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor musculoesquelético (del 2,1 % en comparación con el 1,9 %).

Exploraciones complementarias

Raras: pruebas de función hepática anormales*.

* No se han detectado incidencias importantes en los estudios sobre la osteoporosis de fase III; la frecuencia se basa en los datos de reacciones adversas/analíticos/de la reexposición de estudios clínicos previos.

En un estudio multicéntrico y con enmascaramiento doble de un año de duración en el que se comparó la administración de 5 mg de risedronato de sodio al día (n = 480) con 35 mg de risedronato de sodio a la semana (n = 485) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad y toxicidad globales se mostraron similares. Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales consideradas posiblemente o probablemente relacionadas con el medicamento por parte de los investigadores (con una incidencia superior en el grupo de 35 mg de risedronato de sodio que en el de 5 mg): trastorno gastrointestinal (del 1,6 % en comparación con el 1,0 %) y dolor (del 1,2 % en comparación con el 0,8 %).

En un estudio de dos años con hombres con osteoporosis, la seguridad y tolerabilidad globales fueron similares entre el tratamiento y los grupos de placebo. Las reacciones adversas concordaron con las que se habían observado previamente en las mujeres.

Datos analíticos

Se han observado reducciones tempranas, transitorias, asintomáticas y leves en las concentraciones séricas de calcio y fosfato en algunos pacientes.

Durante la farmacovigilancia se han notificado las siguientes reacciones adversas

Raras:

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

Muy raras: Osteonecrosis de canal auditivo externo (reacción adversa de clase de los bifosfonatos)

Desconocida

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafiláctica.

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis.

Trastornos hepato biliares:

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de los casos notificados los pacientes también habían recibido un tratamiento con otros medicamentos conocidos por provocar trastornos hepáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad que abarcan angioedema, erupción generalizada, urticaria y reacciones cutáneas ampollosas, algunas graves y que comprendían casos aislados de síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis leucocitoclástica y caída del cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Osteonecrosis mandibular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <http://www.notificaram.es/>.

4.9. Sobredosis

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

Sintomas

Es previsible que se produzcan descensos del calcio sérico tras una sobredosis importante. En estos pacientes también pueden presentarse signos y síntomas de hipocalcemia.

Tratamiento

Deben administrarse leche o antiácidos con magnesio, calcio o aluminio para que se unan al risedronato y reduzcan su absorción. En casos de sobredosis importante puede contemplarse hacer un lavado gástrico para eliminar el risedronato de sodio que aún no se haya absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonatos, código ATC: M05BA07.

Mecanismo de acción

El risedronato de sodio es un bisfosfonato de piridinilo que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe la osteoclasia. El recambio óseo se reduce al tiempo que se preserva la actividad osteoblástica y la mineralización ósea.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios preclínicos se demostró que el risedronato de sodio ejerce una actividad antiosteoclástica y antireabsortiva potente y un aumento de la masa ósea y la resistencia biomecánica ósea dependiente de la dosis. La actividad del risedronato de sodio se confirmó midiendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante los estudios farmacodinámicos y clínicos. En los estudios con mujeres posmenopáusicas se observaron reducciones de los marcadores bioquímicos del recambio óseo en el período de un mes y alcanzaron su grado máximo a los 3 a 6 meses. Las reducciones de los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron similares con 35 mg de risedronato una vez por semana y con 5 mg al día de risedronato a los 12 meses.

En un estudio con hombres con osteoporosis se detectaron reducciones de los marcadores bioquímicos del recambio óseo por primera vez a los tres meses y se continuaron observando a los 24 meses.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica

Existen diversos factores de riesgo asociados a la osteoporosis posmenopáusica, entre los cuales se incluyen una masa ósea baja, una densidad mineral ósea baja, una menopausia precoz, los antecedentes de tabaquismo y los 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 presentes.

Basándose en los efectos en el cambio medio de la DMO de la columna lumbar, en un estudio multicéntrico y con enmascaramiento doble de un año se demostró que 35 mg de risedronato una vez por semana (n = 485) son equivalentes a 5 mg de risedronato una vez al día (n = 480).

En el programa clínico del risedronato de sodio administrado una vez al día se estudió el efecto del risedronato de sodio en el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera y se incluyeron mujeres con menopausia precoz y tardía con y sin fracturas. Se estudiaron dosis diarias de 2,5 mg y 5 mg y todos los grupos de pacientes, entre ellos los grupos de referencia, recibieron calcio y vitamina D (si las concentraciones basales eran bajas). Se calculó el riesgo absoluto y relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera empleando un análisis del tiempo hasta el primer acontecimiento.

En dos estudios comparativos con placebo (n = 3661) se incluyeron mujeres posmenopáusicas menores de 85 años con fracturas vertebrales en la situación basal. La dosis de 5 mg al día de risedronato de sodio administrada durante tres años redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en comparación con el grupo de referencia.

- La reducción relativa del riesgo fue del 49 % en mujeres con al menos dos fracturas vertebrales y del 41 % en mujeres con al menos una fractura vertebral (incidencia de nuevas fracturas vertebrales del 18,1 % y el 11,3 % con risedronato de sodio y del 29,0 % y el 16,3 % con el placebo, respectivamente). El efecto del tratamiento se observó ya al final del primer año de tratamiento. Las ventajas del tratamiento también se demostraron en mujeres con varias fracturas en la situación basal. La dosis de 5 mg de risedronato de sodio también redujo la pérdida anual de altura en comparación con el grupo de referencia.

En otros dos estudios comparativos con placebo se incluyeron mujeres posmenopáusicas mayores de 70 años con o sin fracturas vertebrales en la situación basal. Se incluyeron mujeres de 70 a 79 años con una puntuación T de la DMO en el cuello femoral inferior a -3 DE [rango del fabricante, p.ej. -2,5 DE empleando el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)] y al menos otro factor de riesgo. Se podía incluir a mujeres de 80 años o más si tenían al menos un factor de riesgo extraesquelético de fractura de cadera o una densidad mineral ósea baja en el cuello femoral. Solo se alcanza la significación estadística en la eficacia del risedronato en comparación con el placebo 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 caracterizados por la práctica clínica y las definiciones actuales de la osteoporosis:

- o En el subgrupo de pacientes con una puntuación T de la DMO del cuello femoral inferior a -2,5 DE (NHANES III) y al menos una fractura vertebral en la situación basal, la administración de risedronato de sodio durante tres años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en comparación con el grupo de referencia (la incidencia de fracturas de cadera en los grupos combinados de 2,5 mg y 5 mg de risedronato fue del 3,8 % y del 7,4 % con el placebo).
 - o Los datos apuntan a que se puede observar una protección más reducida en los pacientes de edad muy avanzada (mayores de 80 años). Este hecho puede deberse a que la importancia de los factores de riesgo extraesqueléticos de fractura de cadera aumenta a medida que lo hace la edad. En estos estudios, los datos analizados como criterio de valoración secundario indicaron una reducción del riesgo de fracturas vertebrales nuevas en pacientes con DMO del cuello femoral baja sin fractura vertebral y en pacientes con DMO del cuello femoral baja con o sin fractura vertebral.
- La dosis de 5 mg de risedronato de sodio al día administrada durante tres años aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con el grupo de referencia en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y la muñeca y mantuvo la densidad ósea en el tercio medio diafisario del radio.
 - En el período de un año de seguimiento sin tratamiento después de tres años con 5 mg al día de risedronato de sodio se observó una rápida reversibilidad del efecto inhibitor del risedronato de sodio en la tasa de recambio óseo.
 - Las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato de sodio al día durante dos a tres años mostraron un aumento moderado esperable del recambio óseo. El

hueso formado durante el tratamiento con risedronato de sodio presentó una estructura laminar y una mineralización normales. Estos datos, junto con la reducción de la incidencia de las fracturas asociadas a la osteoporosis en diferentes puntos vertebrales en mujeres con osteoporosis, no parecen indicar ningún efecto nocivo en la calidad del hueso.

- Los datos endoscópicos observados en varios pacientes con diversos síntomas gastrointestinales moderados o graves, tanto en los del risedronato de sodio como en los del grupo de referencia, no arrojaron ningún dato de úlceras gástricas, pépticas o esofágicas asociadas al tratamiento en ninguno de los grupos, aunque se observó duodenitis con escasa frecuencia en el grupo del risedronato de sodio.

Tratamiento de la osteoporosis en los hombres

La dosis de 35 mg de risedronato de sodio una vez por semana manifestó eficacia en los hombres con osteoporosis (en un intervalo de 36 a 84 años de edad) en un estudio comparativo con un placebo y con enmascaramiento doble de dos años con 284 pacientes (35 mg de risedronato de sodio, n = 191). Todos los pacientes recibieron complementos de calcio y vitamina D.

Se detectaron aumentos de la DMO ya a los 6 meses después de comenzar el tratamiento con risedronato de sodio. La dosis de 35 mg de risedronato de sodio una vez por semana produjo aumentos medios de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral, el trocánter y toda la cadera en comparación con el placebo tras dos años de tratamiento. En este estudio no se demostró la eficacia contra las fracturas.

El efecto óseo (aumento de la DMO y reducción de los MRO) del risedronato de sodio es similar en los hombres y las mujeres.

Población pediátrica

Se ha investigado la seguridad y la eficacia del risedronato de sodio en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos, de un año de duración seguido de 2 años de tratamiento no enmascarado) en pacientes pediátricos de 4 a menos de 16 años de edad con osteogénesis imperfecta leve a moderada. En este estudio, los pacientes con un peso de 10-30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día y los pacientes que pesaron más de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Después de completarse la fase de 1 año aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, se demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO (densidad mineral ósea) en la zona lumbar de la columna vertebral dentro del grupo de risedronato frente al grupo placebo. Sin embargo, se detectó un aumento del número de al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada mediante rayos X) en el grupo de risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el periodo doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo con risedronato y el 49,0% en el grupo placebo.

En el periodo 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 de 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 no depende de la dosis en el intervalo estudiado (estudio de dosis única, entre 2,5 mg y 30 mg; en los estudios de dosis múltiples de 2,5 mg a 5 mg al día y hasta 50 mg si se administraba cada semana). La biodisponibilidad oral media del

comprimido es del 0,63 % y se reduce cuando el risedronato de sodio se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en los hombres y las mujeres.

Distribución

El volumen de distribución medio en equilibrio dinámico es de 6,3 l/kg en los humanos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 24%.

Biotransformación

No hay datos que indiquen ningún grado de metabolismo sistémico del risedronato de sodio.

Eliminación

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta en la orina a las 24 horas, y el 85 % de la dosis intravenosa se recupera en la orina transcurridos 28 días. La eliminación renal media es de 105 ml/min y la eliminación total media es de 122 ml/min, cuya diferencia se atribuye con probabilidad a la eliminación debida a la adsorción en el hueso. La eliminación renal no depende de la concentración y existe una relación lineal entre la eliminación renal y el aclaramiento de creatinina. El risedronato de sodio no absorbido se elimina inalterado en las heces. Tras la administración oral, la curva de concentración plasmática y tiempo ilustra tres fases de eliminación con una semivida terminal de 480 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Usuarios de ácido acetilsalicílico y AINE

Entre los usuarios habituales de ácido acetilsalicílico o AINE (tres o más días por semana), la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales altas en pacientes tratados con risedronato de sodio fue similar a la de los pacientes de referencia (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con ratas y perros se detectaron efectos hepáticos tóxicos dependientes de la dosis del risedronato de sodio, principalmente como aumentos enzimáticos con alteraciones histológicas en las ratas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se produjo toxicidad testicular en ratas y perros con exposiciones que se consideraban excesivas con respecto a la exposición terapéutica de los humanos. Se observaron con frecuencia incidencias relacionadas con la dosis de irritación de las vías respiratorias altas en roedores. También se detectaron efectos similares con otros bifosfonatos. Asimismo, se presentaron efectos en las vías respiratorias bajas en estudios a largo plazo en roedores, aunque su importancia clínica no ha quedado clara. En los estudios de toxicidad para la reproducción con exposiciones cercanas a la exposición clínica, se detectaron alteraciones de la osificación en el esternón o el cráneo de fetos de ratas tratadas e hipocalcemia y mortalidad en las hembras embarazadas a las que se les permitió parir. No se observó ningún dato de teratogénesis con las dosis de 3,2 mg/kg al día en ratas y de 10 mg/kg al día en conejos, aunque solo se dispone de datos de un pequeño número de conejos. La toxicidad materna evitó que se analizaran dosis más altas. Los estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron ningún riesgo específico para los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC y aluminio.

Tamaños de envases: Blísteres de 4 o 12 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80,
2600 Amberes
Bélgica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79725

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

Abril 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2016