

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Risedronato NORMON 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosado y marcados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de risedronato de sodio para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

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 el comprimido antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, de otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente). El agua corriente (agua del grifo) es la única bebida que debe tomarse con risedronato de sodio. Por favor tenga en cuenta que algunas aguas minerales tienen una mayor concentración de sodio 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 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 durante dos días consecutivos al mes como estaba planificado originalmente.

Si las dosis planificadas del próximo mes están dentro de los 7 días, los pacientes deben esperar hasta la dosis planificada del siguiente mes y entonces continuar tomando risedronato de sodio dos días consecutivos al mes como estaba planificado originariamente.

No deben tomarse tres comprimidos la misma semana.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada :

No es necesario un ajuste de la dosis en ancianos dado que la biodisponibilidad, distribución y eliminación son similares en ancianos (mayores de 60 años) en comparación con sujetos sanos.

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

Insuficiencia renal :

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

Población pediátrica :

No se recomienda el uso de risedronato de sodio en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a que no hay suficientes datos sobre su seguridad y eficacia (ver también sección 5.1)

Forma de administración :

Vía oral

El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (agua del grifo) (= 120 ml). Los pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido (ver sección 4.4).

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

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 contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de 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 baja densidad mineral ósea y/o fractura previa. La edad avanzada o factores de riesgo clínico para fracturas por sí solos no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato.

La evidencia que avale la eficacia de los bifosfonatos incluyendo risedronato en pacientes muy mayores (> 80 años) es limitada (ver sección 5.1). Los bifosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá prestar atención:

- En los pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vaciado esofágico, por ejemplo, estenosis o acalasia.

- En pacientes que no pueden permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Si risedronato de sodio se administra a pacientes con problemas recientes o activos, esofágicos o gastrointestinales del tracto superior (incluyendo el conocido como esófago de Barrett).

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

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con risedronato de sodio. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo disfunción paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con risedronato de sodio.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado 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 notificado 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 requerían 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.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas de sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bifosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

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 otras especialidades farmacéuticas durante los estudios clínicos.

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

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

En los estudios de Fase III con dosis diarias de risedronato de sodio en osteoporosis, se notificó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En estudios de Fase III en el que se comparaba la administración de 75 mg dos veces al mes en 2 días consecutivos y de 5 mg diarios en mujeres postmenopáusicas, se notificó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINE 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que se excreta una pequeña cantidad de risedronato de sodio a la leche materna.

No debe usarse risedronato durante el embarazo, ni en mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Risedronato Normon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de Fase III en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas más de 36 meses con risedronato de sodio 5 mg/día (n=5020) o con placebo (n=5048) y consideradas posible o probablemente debidas a risedronato de sodio se relacionan de la siguiente manera: (incidencias *versus* placebo entre paréntesis): muy frecuentes (= 1/10); frecuentes (=

1/100 a < 1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza (1.8% vs.1.4%).

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: iritis*.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento (5.0% vs. 4.8%), dispepsia (4.5% vs. 4.1%), náuseas (4.3% vs. 4.0%), dolor abdominal (3.5% vs. 3.3 %), diarrea (3.0% vs. 2.7%).

Poco frecuentes: gastritis (0.9% vs 0.7%), esofagitis (0.9% vs. 0.9%), disfagia (0.4% vs. 0.2%), duodenitis (0.2% vs. 0.1%), úlcera esofágica (0.2% vs. 0.2%).

Rara: glositis (<0.1% vs. 0.1%), estenosis esofágica (<0.1% vs. 0.0%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético (2.1% vs. 1.9%).

Exploraciones complementarias:

Raras: pruebas de la función hepática anormales*.

*Sin incidencias relevantes en los estudios de osteoporosis de Fase III; la frecuencia mostrada proviene de los acontecimientos adversos, las pruebas de laboratorio y los eventos tras reexposición al fármaco de estudios clínicos previos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de dos 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 y tolerancia fueron similares.

Se han notificado los siguientes efectos adversos considerados posibles o probables relacionados con el medicamento por los investigadores (mayor incidencia en el grupo de risedronato de sodio 75 mg que en el grupo de risedronato de sodio 5 mg):

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: gastritis erosiva (1,5% vs. 0,8%), vómitos (1,3% vs. 1,1%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: artralgia (1,5% vs. 1,0%), dolor en huesos (1,1 % vs. 0,5%) y dolor en extremidades (1,1% vs. 0,5%).

Trastornos generales:

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

Resultados de laboratorio:

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

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

Trastornos oculares:

Iritis, uveítis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Osteonecrosis de la 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 de síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica. Pérdida de pelo.

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 conocidos por producir daño hepático.

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

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

Frecuencia muy rara: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis aguda 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 la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen.

Estudios farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis posmenopáusica incluyendo masa ósea reducida, baja densidad mineral ósea, 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 cambios en la media del porcentaje de la Densidad mineral ósea (BMD) 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 de control, recibieron calcio y vitamina D (si los niveles basales eran bajos).

El riesgo absoluto o relativo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera se estimó utilizando un análisis del tiempo hasta la primera fractura.

- Dos estudios controlados con placebo (n = 3.661) reclutaron a mujeres posmenopáusicas de menos de 85 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato de sodio 5 mg al día administrado durante 3 años redujo el riesgo de fracturas vertebrales nuevas en comparación con el grupo control. En mujeres con al menos 2 ó 1 fractura vertebral, la reducción del riesgo relativo fue del 49 % y del 41 %, respectivamente (incidencia de nuevas fracturas vertebrales con risedronato de sodio 18,1 % y 11,3 %, con placebo 29,0 % y 16,3%, respectivamente). Se pudo observar un efecto del tratamiento ya desde el final del primer año de tratamiento. También se demostraron beneficios en mujeres con fracturas múltiples desde el inicio. Risedronato de sodio 5 mg, diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control.
- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres posmenopáusicas de más de 70 años con o sin fracturas vertebrales iniciales. Se reclutaron mujeres entre 70 y 79 años con una Densidad Mineral ósea de cuello femoral BMD T-score < -3 SD (rango del fabricante, es decir -2,5 SD

utilizando NHANES III (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 frente a placebo solo se alcanza cuando se mezclan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan en un análisis *a posteriori* de los subgrupos definidos por la práctica clínica y las definiciones actuales de osteoporosis:

- En el subgrupo de pacientes con una densidad mineral ósea del cuello femoral T-score $< -2,5$ SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, el risedronato de sodio administrado durante tres años redujo el riesgo de fracturas de cadera en un 46 % en relación al grupo control (la incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato de sodio combinado 2,5 y 5 mg fue 3,8 % y en placebo 7,4 %).
- Los datos sugieren que la protección es más limitada en mujeres muy ancianas (= 80 años). Esto puede deberse a una aumentada importancia de los factores no esqueléticos de la fractura de cadera en edades avanzadas.

En estos ensayos los datos analizados desde las variables secundarias, indicaron una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral con fracturas vertebrales y en pacientes baja Densidad Mineral Ósea en cuello femoral con o sin fracturas vertebrales.

- Risedronato de sodio 5 mg 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.
- Al año de suprimirse la terapia tras tres años de tratamiento con 5 mg diarios de risedronato de sodio se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor del risedronato de sodio sobre la tasa del recambio óseo.
- Las muestras de biopsia ósea de las mujeres posmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato de sodio al día durante 2 - 3 años mostraron un descenso moderado esperado del recambio óseo tal y como se esperaba. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato de sodio tenía una estructura trabecular y una mineralización ósea normales. Estos datos, junto con la incidencia reducida de las fracturas, relacionadas con la osteoporosis en zonas vertebrales en mujeres con osteoporosis, parecen indicar que su efecto no perjudica a la calidad del hueso.
- Los resultados endoscópicos de una serie de pacientes con diversos problemas gastrointestinales de moderados a graves, tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes tratados con risedronato, no mostraron evidencia de úlceras esofágicas, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento, aunque en el grupo tratado con risedronato de sodio se observó duodenitis de forma poco frecuente.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de risedronato de sodio se ha evaluado en un estudio de 3 años (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de un año de duración seguido de un periodo de 2 años de tratamiento no enmascarado) en 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 peso entre 10-30 kg recibieron 2,5 mg de risedronato al día y los pacientes con peso mayor de 30 kg recibieron 5 mg de risedronato al día.

Tras completarse la fase de un año aleatorizada, doble-cego, controlada con placebo, del estudio, se demostró un incremento significativo en la DMO en la región lumbar de la columna vertebral en el grupo de risedronato frente al grupo placebo; sin embargo, se encontró un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada por radiografía) en el grupo de risedronato comparado con placebo. Durante el período doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue del 30,9% en el grupo de 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), el 65,3% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo placebo y el 52,9% de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo de risedronato notificaron fracturas clínicas. En general, los resultados son insuficientes para apoyar el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta leve o moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida (tm_{ax} ~ 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 oral media del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando el risedronato se administra con alimentos. En comparación con un ayuno de 4 horas tras la dosis, la biodisponibilidad disminuye entre 50% y 30%, respectivamente, cuando el desayuno tuvo lugar 30 minutos o 1 hora tras la administración de los comprimidos de risedronato de sodio. Si se toma el comprimido de risedronato de sodio 75 mg con agua dura disminuye la biodisponibilidad en un 60% 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 fijación a proteínas plasmáticas es de un 24%.

Biotransformación:

No hay evidencia de metabolismo sistémico del risedronato de sodio.

Eliminación:

Aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta por la orina en un plazo de 24 horas, y el 85% de una dosis intravenosa se recupera en la orina tras 28 días. El aclaramiento renal medio es de 105 ml/min y el aclaramiento total medio es de 122 ml/min, siendo la diferencia probablemente atribuida al aclaramiento debido a la adsorción ósea. El aclaramiento renal no depende de la concentración, y existe una relación lineal entre el aclaramiento renal y el aclaramiento de la creatinina. El risedronato de sodio no absorbido se elimina inalterado por las heces. Tras la administración oral el perfil de concentración– tiempo muestra tres fases de eliminación con una vida media terminal de 480 horas.

Poblaciones especiales:

Población 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 (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis de risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas más cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular con dosis orales de 20 mg/kg/día y 8 mg/kg/día, respectivamente. 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.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 6000

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en blisters de aluminio/aluminio-poliamida-PVC conteniendo 2 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2015