

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actonel semanal 35 mg comprimidos gastrorresistentes

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 35 mg de risedronato de sodio (equivalente a 32,5 mg de ácido risedrónico).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido gastrorresistente de color amarillo, ovalado, con “EC 35” grabado en una cara.

Las dimensiones del comprimido son las siguientes: 13 mm de ancho, 6 mm de longitud.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada en adultos es un comprimido gastrorresistente de Actonel semanal 35 mg administrado por vía oral una vez a la semana. El comprimido debería tomarse el mismo día de cada semana.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuación del tratamiento debe re-evaluarse periódicamente basándose en los beneficios y riesgos potenciales de risedronato en base a cada paciente individualmente, particularmente después de 5 años de uso o más.

##### Poblaciones especiales

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

De los pacientes que recibieron comprimidos gastrorresistentes de 35 mg de risedronato en estudios de osteoporosis postmenopáusica, un 59% fueron de 65 años de edad y mayores, mientras que un 13% fueron de 75 años de edad y mayores. En general, no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

###### *Pacientes con trastorno 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

Actonel semanal 35 mg comprimidos gastrorresistentes debe ser administrado oralmente por la mañana inmediatamente después del desayuno. La administración bajo condiciones de ayuno puede dar lugar a un elevado riesgo de dolor en la parte abdominal alta (ver sección 4.8 y 5.2).

El comprimido debe tragarse entero, sin masticarse y sin permitir que se deshaga en la boca. Para facilitar el paso del comprimido al estómago debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (>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.

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis, deberían tomar un comprimido en el día que lo recuerden. Los pacientes deben tomar un comprimido una vez a la semana el mismo día que normalmente lo tomaban. No deben tomar dos comprimidos el mismo día.

### **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 medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de bisfosfonatos y deben de tomarse a diferente hora que los comprimidos de risedronato (ver sección 4.5). Con el fin de alcanzar la eficacia deseada, es necesario seguir estrictamente la dosis recomendada (ver sección 4.2).

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

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

La evidencia que avale la eficacia de los bisfosfonatos incluyendo risedronato en pacientes muy mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1).

La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar con el tratamiento con risedronato. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo, disfunción paratiroides, hipovitaminosis D) deben tratarse al mismo tiempo que el comienzo del tratamiento con risedronato.

## Reacciones adversas gastrointestinales del tracto superior

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

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

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

#### Osteonecrosis maxilar

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 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.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos orales, la intervención dental podría empeorar esta situación. Para pacientes que requieran someterse a intervenciones dentales, no hay datos disponibles que avalen que la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos 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 del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado 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 bisfosfonatos 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 bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

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

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

Los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren en la absorción de bisfosfonatos y deben administrarse a diferentes horas del día que los comprimidos de risedronato (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.

La co-administración de risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes con el inhibidor de bomba de protones esomeprazol aumentó la biodisponibilidad de risedronato. La concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo (AUC) aumentaron alrededor de un 60% y 22% respectivamente, sin embargo las implicaciones clínicas medidas por cambios en la densidad de masa corporal no fueron estadísticamente significativos.

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

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

### Embarazo

No existen datos apropiados del uso de risedronato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

### Lactancia

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

No se debe usar risedronato de sodio durante el embarazo o lactancia.

## Fertilidad

No existen datos apropiados sobre los efectos de risedronato en la fertilidad humana. Los estudios en animales mostraron efectos adversos en exposiciones considerablemente mayores que en humanos (ver sección 5.3).

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

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

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con risedronato comprimidos son trastornos gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, estreñimiento; dolor musculoesquelético y cefalea.

### Lista tabulada de reacciones adversas en los ensayos clínicos

Se ha estudiado risedronato de sodio en ensayos clínicos en fase III comprendiendo más de 15.000 pacientes.

La mayoría de efectos adversos observados en ensayos clínicos fueron de leves a moderados en gravedad y normalmente no requirieron suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios 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: 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 ( $< 1/10.000$ ).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1**

| <b>Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)</b>   | <b>Frecuentes</b> | <b>Poco frecuentes</b>         | <b>Raras</b> |
|--|-------------------|--------------------------------|--------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>                     |                   | Gripe                          |              |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> |                   | Leucopenia, neutropenia        |              |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>             |                   | Hipersensibilidad              |              |
| <i>Trastornos del sistema endocrino</i>                |                   | Hiperparatiroidismo secundario |              |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>    |                   | Hipercalcemia                  |              |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                            |  | Depresión  |  |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                     | Cefalea  | Mareo, parestesia, hipoestesia   |  |
| <i>Trastornos oculares</i>                                 |  | Iritis*, hiperemia ocular, conjuntivitis, visión borrosa   |  |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i>                 |  | Vértigo  |  |
| <i>Trastornos vasculares</i>                               |  | Sofocos, hipotensión   |  |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> |  | Tos  |  |
| <i>Trastornos gastrointestinales*</i>                      | Dolor abdominal incluyendo dolor en la parte inferior y superior abdominal, estreñimiento, dispepsia, náuseas, diarrea, vómitos. | Gastritis, gastritis por Helicobacter, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica, molestias abdominales, distensión abdominal, esofagitis erosiva, gastritis erosiva, hematoquezia, hipercloridria, eructos, flatulencia, gastritis atrófica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gingivitis, hemoroides, hernia de hiato, melena, sensibilidad abdominal, estomatitis aftosa, colitis, boca seca, incontinencia fecal, hipertrofia de la mucosa gástrica, inflamación gastrointestinal, dolor gastrointestinal, hipoestesia oral, inflamación de los labios, odinofagia, inflamación de la lengua | Estenosis esofágica, glositis              |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>                           |  |  | Análisis de la función hepática anormales* |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>       |  | Eritema, púrpura de Henoch-Schonlein, urticaria, dermatitis alérgica, prurito, erupción cutánea  |  |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y</i>                    | Dolor musculoesquelético   | Artralgia, dolor de espalda, espasmos  |  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <i>del tejido conjuntivo</i>   |  | musculares, mialgia, dolor en las extremidades, dolor óseo, fatiga muscular, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor en la mandíbula  |  |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i>                                    |  | Nefrolitiasis  |  |
| <i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>                   |  | Quistes de ovario  |  |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> |  | Astenia, escalofríos, fatiga, enfermedad similar a la gripe, molestia pectoral, dolor pectoral, edema en la cara, edema, edema periférico, dolor, pirexia  |  |
| <i>Exploraciones complementarias</i>                                     |  | Disminución de calcio y fosfato en la sangre, latido del corazón irregular, análisis de orina anormal, aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la hormona paratiroides, sangre oculta, disminución del recuento de plaquetas |  |

\*No hay incidencias relevantes de los ensayos de osteoporosis en fase III; la frecuencia está basada en los resultados de eventos adversos/laboratorio/reprovocación en estudios clínicos tempranos.

#### Descripción de los eventos adversos seleccionados

##### Trastornos gastrointestinales

En los ensayos en fase III, comparando risedronato 35 mg comprimidos gastrorrresistentes y risedronato de sodio 5 mg diarios (liberación inmediata) más pacientes que usaron AINEs/aspirina notificaron eventos adversos gastrointestinales del tracto superior relacionados con el tratamiento que los no usuarios.

La frecuencia de pacientes que notificaron tales eventos fue:

- 22,0% en usuarios de AINEs/aspirina versus 15,7% en los no usuarios de AINEs/aspirina en el grupo con 35 mg inmediatamente después del desayuno.
- 29,8% en usuarios de AINEs/aspirina versus 15,3% en los no usuarios de AINEs/aspirina en el grupo con 35 mg 30 minutos después del desayuno.
- 22,4% en usuarios de AINEs/aspirina versus 13,4% en los no usuarios de AINEs/aspirina en el grupo con 5 mg de liberación inmediata después del desayuno.

Se observó una incidencia mayor de dolor abdominal superior cuando se administraron 35 mg de comprimidos gastrorresistentes en un estado de ayuno de 30 minutos antes del desayuno.

La frecuencia de eventos adversos gastrointestinales del tracto inferior relacionados con el tratamiento fueron 22,1% en el grupo con 35 mg inmediatamente después del desayuno, 20,1% en el grupo con 35 mg 30 minutos antes del desayuno y 15,6% en el grupo con 5 mg de liberación inmediata.

Durante la experiencia post-comercialización se notificaron las siguientes reacciones adversas:

Raras: fracturas subtrocantéricas atípicas y fracturas diafisarias femorales (reacción adversa de la clase bifosfonato).

Muy raras: Osteonecrosis del canal auditivo externo (reacción adversa de la clase bifosfonato).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

*Trastornos oculares*

Iritis, uveítis, inflamación orbital.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Osteonecrosis maxilar

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Hipersensibilidad y reacciones en la piel, incluyendo angioedema, y reacciones bullosas de la piel, algunas graves incluyendo notificaciones aisladas de síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica.

Caída del pelo.

*Trastornos del sistema inmunológico*

Reacción anafiláctica

*Trastornos hepatobiliares*

Trastornos hepáticos graves. En la mayoría de casos notificados, los pacientes fueron también tratados con otros productos conocidos por causar trastornos hepáticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

El impacto de esta intervención para Actonel semanal 35 mg comprimidos gastrorresistentes no ha sido evaluado. La formulación de Actonel semanal 35 mg comprimidos gastrorresistentes es menos sensible a la efectos fijadores de cationes divalentes. Los procedimientos estándar que son efectivos para el tratamiento de hipocalcemia, incluyendo la administración de calcio intravenoso, cabe esperar que restablezca las cantidades fisiológicas de calcio ionizado y calmar los signos y síntomas de hipocalcemia.

En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar el medicamento no absorbido en 30 minutos desde la ingestión.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de las enfermedades óseas, agentes que afectan a la estructura ósea y a la mineralización, bifosfonatos, código ATC: M05BA07.

#### 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.

#### Efectos 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 post-menopáusicas, se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo al tercer mes de tratamiento y en puntos en el tiempo posteriores. Los descensos de los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron similares con risedronato semanal 35 mg gastrorresistente y con risedronato 5 mg diarios, en todos los momentos.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

En un estudio de 2 años, doble ciego, multicéntrico de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se observó basándose en los efectos en el cambio principal en la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar, que risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes (n= 307 después del desayuno y n=308 antes del desayuno) es equivalente a risedronato 5 mg comprimidos diarios (n=307).

En un estudio de 2 años, doble ciego, multicéntrico en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis se observó que risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes administrados tanto antes como después del desayuno, es terapéuticamente equivalente a 5 mg diarios de risedronato (formulación de liberación inmediata). La variable principal de eficacia del cambio porcentual desde el punto de partida en la DMO de la columna lumbar (CL) a la semana 52 se cumplió. La variable secundaria de eficacia incluía cambio porcentual desde el punto de partida en DMO de la columna lumbar a la semana 104; No hubo ninguna fractura vertebral a la semana 104 que fuera consistente con la medida de la variable principal; y cambios en marcadores de recambio óseo. La tabla 3 presenta los análisis de la variable principal de eficacia en un 1 año (Población de análisis primario), así como los resultados de 2 años (Población de resultados en la semana 104).

**Tabla 3 DMO de la columna lumbar (CL) – Cambio porcentual desde el punto de partida a resultados en 1 año y 2 años**

[a]

|  | Risedronato 5 mg<br>diarios de liberación<br>inmediata<br>N=307 | Risedronato 35 mg<br>gastorrresistentes una<br>vez a la semana<br>después del desayuno<br>N=307 | Risedronato 35 mg<br>gastorrresistentes una<br>vez a la semana antes<br>del desayuno<br>N=308 |
|--|---|---|---|
| <b>Eficacia principal<br/>(última observación<br/>considerada - LOCF),<br/>a 1 año [c]</b> |   |   |   |
| n  | 270   | 261   | 271   |
| Media CL (95% IC)  | 3,1* (2,7; 3,5)   | 3,3* (2,9; 3,7)   | 3,4* (3,0; 3,8)   |
| Diferencia de la media<br>CL [b] (95% IC)  |   | -0,2 (-0,8; 0,3)  | -0,3 (-0,9; 0,3)  |
| <b>Resultado a los 2 años<br/>[d]</b>  |   |   |   |
| n  | 274   | 265   | 273   |
| Media CL (95% IC)  | 4,1 (3,7; 4,6)  | 5,2 (4,7; 5,7)  | 5,1 (4,6; 5,6)  |
| Diferencia de la media<br>CL [b] (95% IC)  |   | -1,1 (-1,8; -0,4)   | -0,9 (-1,6; -0,2)   |

N= número de pacientes con intención de tratar dentro del tratamiento especificado; n= número de pacientes con valores en el punto de partida y en la visita.

\*Indica una diferencia estadísticamente significativa desde el punto de partida determinado desde el 95% IC sin ajustar para comparaciones múltiples.

[a] a 1 año y 2 años LOCF (última observación considerada)

[b] Diferencia de la media CL es tratamiento de 5 mg diarios menos 35 mg semanales.

[c] Basado en población PE (todos los pacientes con intención de tratar (ITT) que tuvieron datos de DMO de la columna lumbar analizable tanto en el punto de partida como en el resultado de la semana 52 LOCF (última observación considerada))

[d] Basado en la **población de resultados en la semana 104** (todos los pacientes con intención de tratar (ITT) que tuvieron datos de DMO de la columna lumbar analizable tanto en el punto de partida como en los resultados de la semana 104 LOCF (última observación considerada))

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 posmenopáusicas tempranas y tardías con y sin fracturas. 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 de partida eran bajos). El riesgo absoluto y relativo de fracturas vertebrales y de cadera fue estimado por análisis del uso del tiempo hasta el primer evento.

- 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 respectivamente al menos 2 o al menos 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).

- Dos estudios más, controlados con placebo reclutaron mujeres post-menopáusicas 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 frente a placebo solo se alcanza cuando se mezclan los dos grupos de tratamiento de 2,5 mg y 5 mg. Los siguientes resultados se basan en un análisis a posteriori de los subgrupos definidos por la práctica clínica y las definiciones actuales de osteoporosis:

- En el subgrupo de pacientes con una densidad mineral ósea del cuello femoral T-score  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) y al menos una fractura vertebral al inicio, 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 fue 3,8 % y en placebo 7,4 %).

#### Población pediátrica

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

Después de completarse la fase de un año aleatorizada, doble ciego, 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 risedronato frente al grupo placebo; sin embargo, se detectó un aumento del número de pacientes con al menos 1 nueva fractura vertebral morfométrica (identificada mediante rayos X) en el grupo risedronato en comparación con el grupo placebo. Durante el período doble ciego de un año, el porcentaje de pacientes que notificaron fracturas clínicas fue de 30,9% en el grupo risedronato y de 49,0% en el grupo placebo. En el período de tratamiento no enmascarado cuando todos los pacientes recibieron risedronato (del mes 12 al mes 36), un 65,3% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y un 52,9% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo risedronato notificaron fracturas clínicas.

En general, los resultados no respaldan el uso de risedronato de sodio en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta de leve a moderada.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

El tiempo hasta el pico de concentración (Tmax) para risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes es de aproximadamente 3 horas cuando se administra por la mañana 4 horas antes de la comida. La biodisponibilidad relativa de risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes administrado después de un desayuno alto en grasas fue de 2 a 4 veces mayor que la formulación de liberación inmediata correspondiente administrada 30 minutos antes de un desayuno alto en grasas.

#### Efecto de los alimentos

La presencia de alimentos no afectó apreciablemente la biodisponibilidad de los comprimidos gastrorresistentes.

#### 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

##### *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 (ver sección 4.5).

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

#### Toxicidad de dosis repetidas

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas más cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. En rata y en perro se produjo toxicidad testicular con exposiciones consideradas excesivas en relación con las dosis terapéuticas utilizadas en humanos. En roedores se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas altas relacionada con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bifosfonatos. Se han observado también efectos en el tracto respiratorio inferior en los estudios a largo plazo en roedores, aunque no está clara la significación clínica de estos resultados.

Los resultados de estudios de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en perros comparando la formulación de risedronato gastrorresistente con risedronato convencional mostraron un perfil de toxicidad similar para las dos formulaciones.

#### Toxicidad reproductiva

En un estudio de fertilidad en ratas hembras y machos no se mostraron efectos adversos a las dosis orales hasta 16 mg/kg/día, correspondiente a la exposición sistémica (AUC 0-24h sérico) alrededor de 30 veces mayor que la dosis en humanos dosificados con 30 mg/día. A mayores dosis, se observaron toxicidad sistémica, atrofia testicular y fertilidad reducida en ratas macho, pero es poco probable que estos efectos tengan relevancia clínica.

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. Estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no muestran riesgos particulares en humanos.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Núcleo del comprimido*

Celulosa microcristalina (E460)

Sílice coloidal anhidra

Edetato de disodio

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Ácido esteárico

Esterato de magnesio (E470b)

#### *Recubrimiento entérico*

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Citrato de trietilo (E1505)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Simeticona

Polisorbato 80 (E433)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters transparentes de láminas de PVC/aluminio en una caja de cartón.

Blísters en envases que contienen 1, 2, 4, 10, 12, o 16 comprimidos gastrorresistentes.

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

### Titular de la autorización de comercialización

Theramex Ireland Limited

Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Irlanda

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

81940

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2017

Fecha de la última renovación: Marzo 2021

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

10/2024