

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RISEDRONATO SODICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización. Bifosfonatos.

Código ATC: M05BA07.

3.1. Farmacodinamia

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.

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. Se observó un descenso en los marcadores bioquímicos del recambio óseo al mes de tratamiento, con un máximo descenso a los 3 - 6 meses.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida ($t_{max} \sim 1$ hora) y es independiente de la dosis en el rango estudiado (2,5 a 30 mg). La biodisponibilidad media por vía oral del comprimido es del 0,63% y disminuye cuando el risedronato de sodio se administra con alimentos. La biodisponibilidad fue similar en hombres y mujeres.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario es de 6,3 L/kg en los humanos. La unión 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios toxicológicos en rata y perro se observaron efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas más cambios histológicos en rata. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

En ratas y perros se produjo toxicidad testicular con exposiciones consideradas excesivas en relación con las dosis terapéuticas utilizadas en humanos. En roedores se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas altas relacionada con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bifosfonatos. Se han observado también efectos en el tracto respiratorio inferior en los estudios a largo plazo en roedores, aunque no está clara la significación clínica de estos resultados.

En estudios de toxicidad de la reproducción, a exposiciones próximas a las usadas en clínica, se observaron cambios en la osificación en el esternón y/o el cráneo de fetos de ratas tratadas e hipocalcemia y mortalidad en hembras preñadas a las que se dejó parir. No hubo evidencia de teratogénia a 3,2 mg/kg/día en rata y a 10 mg/kg/día en conejo, aunque sólo se dispone de datos en un número pequeño de conejos. La toxicidad materna impidió el análisis de dosis superiores. Los estudios de genotoxicidad y carcinogénesis no mostraron ningún riesgo particular para humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de patologías que cursen con aumento de la reabsorción ósea tales como: Tratamiento de la osteoporosis post menopáusica.

Tratamiento de la osteoporosis post menopáusica de alto riesgo.

Tratamiento de la osteoporosis secundaria en pacientes con tratamiento prolongado con corticosteroides.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Concentración 5 mg

5 mg una vez al día.

Concentración 35 mg

35 mg una vez a la semana, debe tomarse el mismo día de cada semana.

Concentración 75 mg

75 mg administrado durante dos días consecutivos al mes. El primer comprimido debe tomarse el mismo día de cada mes, seguido del segundo comprimido al día siguiente.

Concentración de 150 mg

150 mg una vez al mes, debe tomarse el mismo día de cada mes.

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida, por lo tanto, para asegurar la absorción adecuada, los pacientes deberán tomar risedronato de sodio antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente).

Si la administración no es posible antes del desayuno, risedronato de sodio puede tomarse entre las comidas o por la noche, a la misma hora cada día, cumpliendo estrictamente las siguientes instrucciones para asegurar que risedronato de sodio se tome con el estómago vacío:

Entre las comidas: risedronato de sodio debe tomarse al menos 2 horas antes o al menos 2 horas después de la ingesta de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente).

Por la noche: risedronato de sodio debe tomarse al menos 2 horas después de la última ingesta del día de alimentos, medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente). Risedronato de sodio debe tomarse al menos 30 minutos antes de acostarse.

En caso de olvidar la toma de una dosis, risedronato de sodio puede tomarse antes del desayuno, entre las comidas, o por la noche, de acuerdo a las instrucciones anteriores.

El comprimido debe tragarse entero, y no debe chuparse ni masticarse.

Para facilitar el paso del comprimido al estómago, risedronato de sodio debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (> 120 mL). Los pacientes no deben acostarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido.

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Iritis.

Frecuencia no conocida: Uveitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Poco frecuentes: Gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica.

Raras: Glositis, estenosis esofágica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Trastornos hepáticos graves (en la mayoría de casos notificados, los pacientes fueron también tratados con otros productos conocidos por causar trastornos hepáticos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad y reacciones de la piel, incluyendo angioedema, erupción generalizada, urticaria y reacciones bullosas de la piel, algunas graves, incluyendo casos aislados del síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis leucocitoclástica, pérdida de cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor musculoesquelético.

Raras: Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur.

Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo.

Frecuencia no conocida: Osteonecrosis de la maxilar.

Exploraciones complementarias

Raras: Pruebas de función hepática anormales.

Frecuencia no conocida: Disminución leve de los niveles de fosfato y calcio en suero.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios específicos de interacción, sin embargo no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos durante los ensayos clínicos. En los estudios de Fase III con risedronato de sodio en osteoporosis, se comunicó el uso de ácido acetil salicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente.

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

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

Risedronato de sodio no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P-450 y tiene una baja unión a proteínas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se relaciona con la presencia de baja densidad mineral ósea (BMD-T score en cadera o espina lumbar - 2,5 DE) y/o fractura previa. La edad avanzada o factores de riesgo clínico para fracturas solamente, no son razones suficientes para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con un bifosfonato. La evidencia que avale la eficacia de los bifosfonatos incluyendo risedronato de sodio en mujeres muy mayores (> 80 años) es limitada.

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.

Los pacientes deberán tomar el comprimido por lo menos 30 minutos antes de la primera comida o por lo menos dos horas antes o después de ingerir alimentos o bebidas en cualquier otro momento del día.

Con el fin de favorecer el ingreso del risedronato sódico al estómago, los pacientes deben ingerir el comprimido con un vaso de agua mientras están en posición erguida. Así mismo, no deben acostarse durante los 30 minutos posteriores a la ingesta del comprimido.

Reacciones adversas gastrointestinales del tracto superior

Los bifosfonatos 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 pacientes deben ser instruidos para buscar la ayuda médica oportuna si ellos desarrollan síntomas de irritación esofágica tales como disfagia, dolor al deglutir, dolor retroesternal o ardor de estómago (o empeoramiento del ardor si ya existiese).

Osteonecrosis maxilar

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

Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas. Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar cirugía dental invasiva, en la medida de lo posible. En pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición.

Para aquellos pacientes que requieran cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar. El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 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.

En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

El inicio y mantenimiento de la terapia debe ser ajustado mediante controles periódicos de los parámetros bioquímicos de recambio óseo.

Realizar controles periódicos de la presión arterial, del tracto gastrointestinal y de los siguientes parámetros de laboratorio: fósforo, calcio sérico y fosfatasas alcalinas.

Deben realizarse controles periódicos del funcionalismo hepático y/o renal.

8.2. Embarazo

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Los estudios en animales indican que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna. No se administre durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Risedronato no tiene efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipocalcemia.

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

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. Tratamiento

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

En los casos de sobredosis importante, debe considerarse el lavado gástrico para eliminar el risedronato de sodio no absorbido.

Administrar leche o antiácidos que contengan magnesio, calcio o aluminio con el fin de que se fijen al risedronato y se reduzca su absorción.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Ingerir media hora antes del primer alimento o medicación, con agua no mineralizada.

Es recomendable mantenerse de pie o caminar por espacio de 30 minutos, luego de la ingesta del medicamento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Hipocalcemia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2021