

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
25 AGO 2009	
Nº Ref.	3801/09
Nº Registro.	A-13379/09
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

ACTONEL® comprimidos recubiertos 150 mg
Risedronato sódico - UNA VEZ AL MES

Composición

Cada comprimido recubierto contiene: Risedronato sódico: 150 mg (equivalente a 139,2 mg de ácido risedrónico) Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa, **hidroxipropilcelulosa**, polietilenglicol (Macrogol), dióxido de silicio, dióxido de titanio E171, indigo carmin (E132)

Indicaciones Terapéuticas

- Osteoporosis posmenopáusica

ACTONEL está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, ACTONEL reduce la incidencia de fracturas vertebrales y el ~~criterio de evaluación compuesto~~ **evento combinado** de fracturas no vertebrales relacionadas con osteoporosis

Dosis y Administración

ACTONEL debe ingerirse por lo menos 30 minutos antes del primer alimento o bebida del día, sin considerar el agua.

Para facilitar el acceso al estómago, ACTONEL debe deglutirse mientras el paciente está de pie y junto con un vaso lleno de agua (180 a 250 mL). Los pacientes no deben recostarse durante los 30 minutos posteriores a la ingestión del medicamento [véase Advertencias y Precauciones].

Los pacientes deben recibir dosis suplementarias de calcio y vitamina D si la ingestión dietética es insuficiente [véase Advertencias y Precauciones]. Los suplementos de calcio y los medicamentos que contienen calcio, magnesio y aluminio pueden interferir con la absorción de ACTONEL y deberían ingerirse a otra hora del día. No se recomienda el uso de ACTONEL en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). No se requieren ajustes en la dosis cuando la depuración de creatinina es ≥ 30 mL/min ni en los adultos mayores

- Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

El esquema recomendado es:

En adultos, la dosis recomendada es un comprimido de 150 mg por vía oral, una vez al mes. El comprimido debe tomarse el mismo día cada mes.

- Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El esquema sugerido es:

Se puede considerar el uso de un comprimidos de 150 mg, por vía oral, una vez al mes

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a risedronato o cualquiera de los excipientes.
- Hipocalcemia (ver "Precauciones y advertencias").
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min).
- Embarazo y lactancia.
- **Incapacidad para mantenerse de pie o sentada erguida al menos 30 minutos.**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Advertencias y precauciones

Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Los bisfosfonatos, incluyendo ACTONEL, pueden causar alteraciones de tracto digestivo superior tales como disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. ACTONEL debe tomarse de acuerdo a las instrucciones para reducir el riesgo de estos eventos. Los pacientes deben suspender el tratamiento si se presentan síntomas nuevos o se agravan los existentes. [Véase Contraindicaciones, Reacciones Adversas].

Metabolismo Mineral

La hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo mineral deben tratarse de manera efectiva antes de iniciar el tratamiento con ACTONEL. Es importante mantener una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes. [Véase Contraindicaciones, Reacciones Adversas].

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha reportado osteonecrosis, primariamente de la mandíbula, en pacientes tratados con bisfosfonatos [Véase Reacciones Adversas]. La mayoría de los casos se han presentado en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales tales como extracción de piezas, pero hay algunos casos en pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros diagnósticos. La mayoría de los casos reportados se han presentado en pacientes tratados con bisfosfonatos por vía intravenosa, pero algunos se han observado en pacientes tratados por vía oral. En el caso de los pacientes que requieren tratamientos dentales, no hay información disponible que indique si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos antes del procedimiento reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico debe guiar el plan de tratamiento para cada paciente con base en una evaluación individual del riesgo/beneficio [véase Reacciones Adversas].

Dolor músculo-esquelético

En la experiencia post-comercialización, han aparecido reportes de dolor severo y ocasionalmente incapacitante en las articulaciones, hueso y/o músculos en pacientes que estaban tomando bisfosfonatos [Véase Reacciones Adversas]. El intervalo entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de los síntomas fue desde un día hasta varios meses. La mayoría de los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de suspender el medicamento. Un subconjunto de éstos tuvo recurrencia de los síntomas al recibir nuevamente el mismo medicamento u otro bisfosfonato. Considere la interrupción del tratamiento si se desarrollan síntomas graves.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de ACTONEL en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Se sabe que los bisfosfonatos interfieren con el uso de agentes usados para estudios de imagen de los huesos. No se han realizado estudios específicos con el uso de ACTONEL.

Reacciones adversas

Una vez al mes

La seguridad del uso de ACTONEL 150 mg una vez al mes para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en un estudio doble ciego, multicéntrico en mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 50 y 88 años. La duración del estudio fue de un año y hubo 642 pacientes expuestas a ACTONEL 5 mg al día y 650 expuestas al ACTONEL 150 mg una vez al mes. En este estudio se incluyó a las pacientes con padecimientos gastrointestinales previos, uso concomitante de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H₂. Todas las mujeres recibieron un suplemento de 1000 mg de calcio elemental y de hasta 1000 UI de vitamina D al día. La incidencia de mortalidad por todas las causas fue de 0.5% para el grupo con ACTONEL 5 mg al día y de 0.0% para el grupo con ACTONEL 150 mg una vez al mes. La incidencia de eventos adversos graves fue de 4.2% en el grupo con ACTONEL 5 mg una vez al día y de 6.2% en el grupo con ACTONEL 150 mg una vez al mes. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio debido a eventos adversos fue de 9.5% con el ACTONEL 5 mg al día y de 8.6% en el grupo con ACTONEL 150 mg una vez al mes. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad fueron similares entre ambos esquemas de tratamiento.

Reacciones de fase aguda: Se han reportado síntomas consistentes con una reacción de fase aguda asociados al uso de bisfosfonatos. La incidencia global de reacciones de fase aguda fue de 1.1% para los pacientes tratados con ACTONEL 5 mg una vez al día y de 5.2% para los pacientes tratados con ACTONEL 150 mg una vez al mes. Estas tasas de incidencia se basan en los reportes de cualquiera de los 33 síntomas de reacciones de fase aguda dentro de los 5 días siguientes a la primera dosis. La incidencia de fiebre o padecimientos similares a la influenza durante este mismo periodo fue de 0.2% para los pacientes con ACTONEL 5 mg una vez al día y de 1.4% para los pacientes con ACTONEL 150 mg una vez al mes.

Efectos adversos gastrointestinales: Hubo un mayor porcentaje de pacientes que experimentaron diarrea con ACTONEL 150 mg una vez al mes en comparación con los que recibieron 5 mg al día (8.2% vs. 4.7%, respectivamente). El grupo que recibió ACTONEL 150 mg una vez al mes tuvo una incidencia más alta de interrupción debido a dolor abdominal (2.5% vs. 1.4%) y diarrea (0.8% vs. 0.0%) en comparación con el grupo tratado con ACTONEL 5 mg. Todos los eventos adversos se presentaron en un lapso de pocos días después de la primera dosis. La incidencia de vómito que provocó interrupción del estudio fue similar entre ambos grupos (0.3% vs. 0.3%).

Eventos adversos oculares: Ninguno de los pacientes tratados con ACTONEL 150 mg una vez al mes reportó inflamación ocular tal como uveítis, esclerítis o irítis; 2 pacientes tratados con ACTONEL 5 mg al día reportaron irítis.

Hallazgos de las pruebas de laboratorio: Cuando se comparó el ACTONEL 5 mg al día con ACTONEL 150 mg una vez al mes en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los cambios porcentuales entre la medición inicial y la realizada a los 12 meses fueron de 0.1% y 0.3% para el calcio sérico, -2.3% y -2.3% para el fosfato y 8.3% y 4.8% para PTH, respectivamente. En comparación con el grupo con ACTONEL 5 mg al día, el grupo con ACTONEL 150 mg una vez al mes tuvo una incidencia ligeramente mayor de hipocalcemia al final del primer mes de tratamiento (0.2% vs. 2.2%). La incidencia posterior de hipocalcemia con ambos esquemas fue similar, de aproximadamente 2%.

Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que las reacciones adversas se reportan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y reacciones cutáneas en raras ocasiones, incluyendo angioedema, reacciones de erupción y vesículas generalizadas, algunas de ellas graves, **incluso reportes aislados de síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.**

Desórdenes inmunológicos

Reacciones anafilácticas

Eventos adversos gastrointestinales

Se han reportado eventos relacionados con la irritación gastrointestinal tales como esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas.

Dolor músculo-esquelético

Se han reportado en raras ocasiones casos de dolor óseo, articular o muscular descrito como grave o incapacitante [véase Advertencias y Precauciones].

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Inflamación ocular

Se han reportado casos raros de inflamación ocular, incluyendo iritis y uveítis.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha reportado en raras ocasiones osteonecrosis de la mandíbula [véase Advertencias y precauciones].

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones. El risedronato no es metabolizado ni induce o inhibe a las enzimas microsomales que metabolizan medicamentos (citocromo P450).

Suplementos de calcio/antiácidos

La administración concomitante de ACTONEL con calcio, antiácidos o medicamentos orales que contengan cationes divalentes interferirá con la absorción de ACTONEL.

Terapia de reemplazo hormonal

Hasta la fecha se ha realizado un estudio con aproximadamente 500 mujeres en la posmenopausia temprana en el que se comparó el tratamiento con ACTONEL (5 mg al día) más terapia de reemplazo con estrógenos con la terapia de reemplazo con estrógenos sola. La exposición a los medicamentos del estudio fue de aproximadamente 12 a 18 meses y el criterio de evaluación primario fue el cambio en la DMO. Si se considera adecuado, ACTONEL puede usarse de manera simultánea con la terapia de reemplazo hormonal.

Acido acetil salicílico/Antiinflamatorios no esteroideos

De los más de 5700 pacientes que participaron en los estudios de fase 3 de ACTONEL en osteoporosis, 31% reportaron haber usado aspirina, de los cuales, 24% eran usuarios regulares (3 ó más días por semana). Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes reportaron haber usado un AINE y 21% eran usuarios regulares. La incidencia de efectos adversos de tubo digestivo superior fue similar entre los usuarios regulares de AINES que recibieron placebo (24.8%) y los que usaron ACTONEL (24.5%).

Bloqueadores H₂ e inhibidores de la bomba de protones (IBP)

De los más de 5700 pacientes que participaron en los estudios de fase 3 de ACTONEL en osteoporosis, el 21% estaban usando bloqueadores H₂ o IBP. La incidencia de efectos adversos de tubo digestivo superior en este grupo fue similar entre los pacientes que recibieron placebo y los que recibieron ACTONEL.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES**Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados de ACTONEL en mujeres embarazadas. ACTONEL solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan el riesgo para la madre y el feto.

Mujeres en período de lactancia

El risedronato ha sido detectado en cachorros lactantes expuestos a ratas en lactancia durante un periodo de 24 horas después de la administración del medicamento, lo que indica un pequeño grado de transferencia en la leche. No se sabe si ACTONEL se excreta en la leche materna humana. Como muchos medicamentos son excretados en la leche materna humana y debido al potencial de reacciones adversas graves por ACTONEL en los infantes amamantados, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o ACTONEL, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad o efectividad del ACTONEL en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Del total de pacientes que recibieron ACTONEL en los estudios sobre osteoporosis posmenopáusica el 47% tenían entre 65 y 75 años de edad y 17% tenían más de 75. Las proporciones correspondientes fueron 26% y 11% en los estudios sobre osteoporosis inducida por glucocorticoides y 40% y 26% en los estudios sobre enfermedad de Paget. En estos estudios no se observó ninguna diferencia en la eficacia entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes. En el estudio de osteoporosis en hombres, 28% de los pacientes que recibieron ACTONEL tenían entre 65 y 75 años de edad y 9% tenía más de 75.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

La respuesta de la DMO medida en la columna lumbar de ACTONEL en comparación con placebo fue de 5.6% para los sujetos < 65 años y de 2.9% para los sujetos ≥ 65 años. No se observaron diferencias globales en los parámetros de seguridad entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes en los estudios con ACTONEL, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos de los individuos de mayor edad.

Sobredosificación

En algunos pacientes es de esperarse que haya disminuciones del calcio y fósforo en suero después de administrar una sobredosis sustancial. Los signos y síntomas de hipocalcemia también pueden presentarse en algunos de estos pacientes. Deben administrarse leche o antiácidos que contengan calcio para que se unan al ACTONEL y reduzcan la absorción del medicamento.

En casos de sobredosis sustancial, puede considerarse el lavado gástrico para retirar el medicamento no absorbido. Es de esperarse que los procedimientos estándar que son eficaces para el tratamiento de la hipocalcemia, incluyendo la administración de calcio intravenoso, permitan la recuperación de los niveles fisiológicos de calcio ionizado y alivien los síntomas y signos de hipocalcemia.

Se observó mortalidad después de dosis orales únicas en ratas hembra con 903 mg/Kg y en ratas macho con 1703 mg/kg. La dosis letal mínima en el ratón y en conejos fue de 4000 mg/kg y 1000 mg/kg. Estos valores representan 320 a 620 veces la dosis humana de 30 mg con base en el cálculo de área de superficie corporal (mg/m²).

Propiedades farmacológicas

Grupo fármaco-terapéutico: Bifosfonato

Código ATC: M05 BA07

Mecanismo de acción

ACTONEL tiene afinidad por los cristales de hidroxiapatita en el hueso y actúa como agente anti-resorción. A nivel celular, ACTONEL inhibe a los osteoclastos. Los osteoclastos se unen normalmente a la superficie ósea, pero la evidencia muestra que su actividad de resorción se reduce. La histomorfometría en ratas, perros y mini cerdos muestra que el tratamiento con ACTONEL reduce el recambio óseo (frecuencia de activación, es decir, la tasa en la cual los sitios de remodelación ósea se activan) y la resorción ósea en los sitios de remodelación.

Farmacodinamia

El tratamiento con ACTONEL reduce la tasa elevada de recambio óseo que se observa habitualmente en la osteoporosis posmenopáusica. En los estudios clínicos, la administración de ACTONEL a mujeres posmenopáusicas provocó una disminución en los niveles de marcadores bioquímicos de recambio óseo, incluyendo deoxipiridolina/creatinina urinaria y telopéptido N del colágeno óseo (marcadores de resorción ósea) así como de fosfatasa alcalina ósea en suero (marcador de formación ósea). Con la dosis de 5 mg, las reducciones de desoxipirrolidona/creatinina fueron evidentes a los 14 días del tratamiento. Los cambios en los marcadores de formación ósea fueron observados más tarde que los cambios en los marcadores de resorción, como se esperaba, debido a la naturaleza acoplada de la resorción ósea y la formación de hueso; las disminuciones de fosfatasa alcalina ósea de aproximadamente 20% fueron evidentes a los 3 meses de tratamiento. Los marcadores de recambio óseo alcanzaron un nivel mínimo de aproximadamente 40% menos de los valores iniciales hacia el sexto mes de tratamiento y permanecieron estables con el tratamiento continuo hasta por 3 años.

La tasa de recambio óseo disminuye dentro de los primeros 14 días de tratamiento y la reducción alcanza su nivel mínimo aproximadamente a los 6 meses de tratamiento, con un nuevo estado de equilibrio que se asemeja a la tasa de recambio óseo observada en mujeres premenopáusicas. En un estudio de un año que comparó ACTONEL en administración diaria con un esquema semanal por vía oral para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, la administración de ACTONEL 5 mg diarios y ACTONEL 35 mg una vez a la semana redujo la eliminación de telopéptido N urinario en 60% y 61%, respectivamente. Además, el nivel sérico de fosfatasa alcalina ósea también se redujo en 42% y 41% en los grupos con

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ACTONEL 5 mg y ACTONEL 35 mg una vez a la semana, respectivamente. Cuando un grupo de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis recibió tratamiento durante un año con ACTONEL 5 mg al día ó ACTONEL 75 mg dos días consecutivos por mes, el nivel de telopéptido N urinario se redujo en 54% y 52%, respectivamente y los niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea disminuyeron 36% y 35%, respectivamente. En un estudio de un año que comparó ACTONEL 5 mg con ACTONEL 150 mg una vez al mes en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el telopéptido N urinario disminuyó 52% y 49%, respectivamente y el nivel de fosfatasa alcalina sérica se redujo 31% y 32%, respectivamente.

Farmacocinética

Absorción

Con base en los modelos simultáneos de información en orina y suero, la absorción después de una dosis oral es relativamente rápida ($t_{max} \sim 1$ hora) y ocurre en todo el tracto gastrointestinal superior. La fracción de la dosis absorbida es independiente de la dosis en rango de dosis estudiadas (dosis única de 2.5 mg a 30 mg, dosis múltiples de 2.5 a 5 mg). Las condiciones de equilibrio en suero se alcanzan después de 57 días de administración diaria. La biodisponibilidad oral absoluta promedio para la tableta de 30 mg es de 0.63% (IC 90%: 0.54% a 0.75%) y es comparable a una solución. El grado de absorción de una dosis de 30 mg (tres tabletas de 10 mg) cuando se administra 0.5 horas antes del desayuno se reduce 55% en comparación con la administración en ayuno (no ingerir alimentos ni bebidas en las 10 horas previas o 4 horas posteriores a la administración). La administración 1 hora antes del desayuno reduce la absorción en 30% comparado con la administración en ayuno. La administración 0.5 horas antes del desayuno o 2 horas después de la cena (alimento nocturno) produce un nivel de absorción similar. ACTONEL es efectivo cuando se administra por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

Distribución

Volumen de distribución promedio en equilibrio para el risedronato es de 13.8 L/kg en humanos. La unión a proteínas plasmáticas en humanos es de aproximadamente 24%. Los estudios preclínicos en ratas y perros que recibieron dosis únicas intravenosas de [^{14}C] risedronato indican que aproximadamente 60% de la dosis se distribuye al hueso. El resto de la dosis se excreta en orina. Después de administrar dosis orales múltiples a ratas, la captación de risedronato en los tejidos blandos estuvo en el rango de 0.001% a 0.01%.

Metabolismo

No hay evidencia de metabolismo sistémico de risedronato.

Eliminación

En sujetos sanos jóvenes, aproximadamente la mitad de la dosis absorbida de risedronato se excretó en orina dentro de 24 horas y 85% de la dosis intravenosa se recuperó en la orina en un lapso de 28 días. Con base en modelos simultáneos de información en suero y orina, la depuración renal promedio fue de 105 mL/min (8CV=34%) y la depuración promedio total fue de 122 mL/min (CV=19%) con la diferencia siendo el reflejo primario de la depuración no renal o la depuración debida a la absorción con el hueso. La depuración renal no depende de la concentración y hay una relación lineal entre la depuración renal y la depuración de creatinina. El medicamento no absorbido se elimina sin cambios por heces. En las mujeres posmenopáusicas, la vida media terminal exponencial fue de 561 horas, la depuración renal promedio fue de 52 ml/min (CV=25%) y la depuración promedio total fue de 73 ml/min (CV=15%).

Poblaciones especiales

Pediatría: la farmacocinética del risedronato no ha sido estudiada en pacientes pediátricos (< 18 años de edad).

Género: La biodisponibilidad y farmacocinética después de la administración oral es similar en hombres y mujeres.

Geriatría: la biodisponibilidad y distribución son similares entre los sujetos ancianos (>60 años de edad) y los sujetos más jóvenes. No se requiere de ajuste en la dosis.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas ocasionadas por la raza.

Insuficiencia renal: El risedronato se excreta sin cambios, principalmente por los riñones. Al comparar con personas cuya función renal era normal, la depuración de risedronato disminuyó aproximadamente 70% en

pacientes con depuración de creatinina de aproximadamente 30 mL/min. ACTONEL no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) debido a la falta de experiencia clínica en este contexto. No se requiere de ajustes en la dosis cuando la depuración de creatinina es \geq 30 mL/min.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para evaluar la seguridad o eficacia del risedronato en pacientes con insuficiencia hepática. El risedronato no se metaboliza en preparaciones hepáticas de rata, perro y humano. La cantidad de medicamento excretada por bilis en ratas es insignificante (<0.1%). Por lo tanto, es poco probable que se requiera de ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Presentación: estuche con 4 X comprimido(s) recubierto(s)

Mantener lejos del alcance de los niños.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No requiere condiciones especiales de conservación

Venta bajo receta médica

Mayor información a solicitud en Departamento médico de sanofi-aventis: Av. Andrés Bello 2711, piso 12, teléfono 366 7014

Referencias

- .-Bagur A, Vega E, Mautalen C. Age dependence of the normal/abnormal difference of bone mineral density in osteoporotic women. *Bone Miner* 1994;26(3):209- 18.
- .-Brooks R, EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996 37(1):53-72.
- .-Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11(7):556 -61.
- .-Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
- .- Cockcroft DW, Gault MH. Predictions of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- .- Cooper C, Aihie A. Osteoporosis: Recent advances in pathogenesis and treatment [review]. *QJM* 1994;87(4):203-9
- .- Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
- .- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7 .
- .- Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801.
- .- Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care* 1997 35:1095-1108.
- .- Eastell R. Drug therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis [review article]. *N Engl J Med* 1998;338(11):736-46.
- .- Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(3):241-9..
- .- European Medicines Agency. Clinical Efficacy and Safety Guidelines [homepage on the Internet]; CPMP/EWP/552/95: Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis; EMEA c1995-2006 [cited 2007 June 8]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin> .
- .- Genant HK, Wu CY, Van Kuik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137 - 47.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL 7

- .- Goeree R, O'Brien B, Pettit D, Cuddy L, Ferraz M, Adachi J. An assessment of the burden of illness due to osteoporosis in Canada. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996;18(Suppl):S15-24.
- .- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.
- .- Kanis JA, Borgström F, de Laet C, Johansson H, Johnell O, Johansson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9. [2005c].
- .- Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18(2):75-85. . . .
- .- Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including ras. *J Bone Miner Res* 1998;13(4):581-9.
- .- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40
- .- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48(3):271-87 .
- .- Mellström MD, Sörenson OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8. .
- 5.4.23 Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1315-22.
- .- Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):536-42. .
- .- Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11(7):615-20
- .- Reginster JY, Minne HW, Sörenson OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al, on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91. .
- .- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367(9527):2010-8. .
- .- U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
- .- Vega EM, Mautalen CA, Carrilero P, Wittich A, Otaño Sahores A, Silberman FS. Proximal femoral fractures: risk factors, bone mineral density, body composition and biochemical changes in and age-matched patients and controls. *Medicina (B Aires)* 1996;56(4):353-62. [This article is in Spanish, however, the cited text was taken from the article Summary which is in English.]

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**