

GINECEOLÓGIA EL INSTITUTO CATALÁN DE ONCOLOGÍA HA EVALUADO DATOS DE MÁS DE 10.000 PACIENTES DE 36 PAÍSES

CADA AÑO EN ESPAÑA

La vacuna del VPH para los tipos 16 y 18 protege también del 31, 33 y 45

→ Un grupo del Instituto Catalán de Oncología (ICO) coordinado por Silvia de Sanjosé ha estudiado datos de más de 10.000 pacientes de 36 países y ha concluido que el rango de pro-

tección de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) podría alcanzar el 85 por ciento, gracias a la protección cruzada que ofrece también para otros tipos virales.

La vacuna tetravalente evitaría 17.000 citologías con anomalías

■ K. I. P. Barcelona

Un estudio del Grupo Español de Consenso sobre Vacunas VPH concluye que la implantación de un programa de vacunación frente al virus del papiloma humano en todas las mujeres de entre 14 y 24 años podría eliminar cerca de 17.000 resultados citológicos anormales cada año en España.

El trabajo ha sido presentado en el Simposio Gardasil del XXX Congreso de la SEGO, y moderado por Santiago Dexeus, catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Javier Cortés, coordinador del grupo español, ha indicado que la vacuna tetravalente ofrece una protección del 99 por ciento frente a las verrugas genitales femeninas, y que recientes estudios sugieren que también es eficaz en los hombres que mantienen relaciones sexuales con estas mujeres.

Por su parte, Elmar Joura, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena (Austria), ha puntualizado que además esta vacuna ofrece una protección total ante las lesiones precancerosas de vulva y vagina.

Karla Islas Pieck Barcelona La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) que protege contra los tipos 16 y 18, desarrollada por GlaxoSmithKline, podría tener un efecto protector también contra los tipos 31, 33 y 45, según los datos de un estudio dirigido por Silvia de Sanjosé, del Instituto Catalán de Oncología.

Las conclusiones del trabajo, que se han presentado en Barcelona durante el XXX Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), son fruto del análisis de los resultados de diversos estudios randomizados que incluyen datos de más de 10.000 pacientes con carcinoma de cuello uterino invasor, procedentes de 36 países diferentes, en las que se ha podido confirmar la importante contribución de los tipos vacunales 16 y 18.

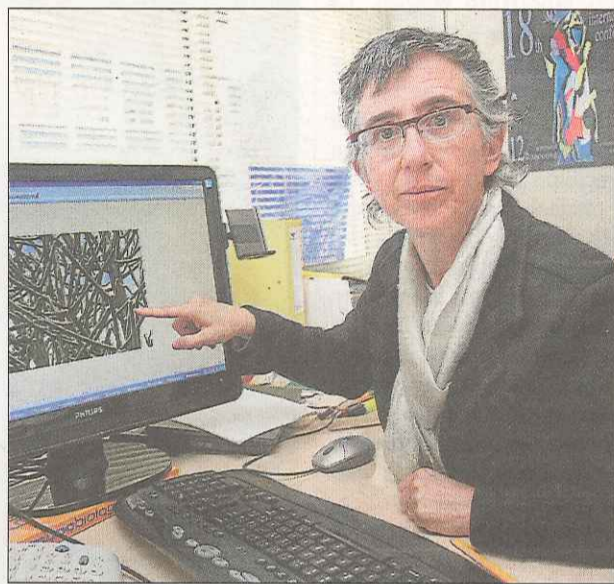
De Sanjosé ha explicado a DIARIO MÉDICO que, además, "los datos de los ensayos randomizados nos dan información sobre una posible protección cruzada con otros tipos virales que no se

introducen en la vacuna, es decir, que también estaríamos protegiendo una proporción de casos debido a otros tipos virales que no son el 16 y el 18". Los tipos que se han evaluado son el 31, el 33 y el 45, que son los que le siguen en frecuencia al 16 y 18.

Uno de los objetivos de esta investigación del ICO era determinar el rango de protección que ofrece la vacuna, que hasta ahora se había ubicado entre un 67 y un 70 por ciento; "si añadimos la protección cruzada podríamos llegar al 80-85 por ciento de protección".

Este rango de protección superaría las cifras de los programas de cribado más estandarizados, "lo cual no quiere decir que debamos suspender estos programas, pero hace pensar que la vacuna tendrá cada vez más importancia en la prevención".

Los estudios randomizados que recoge este trabajo han comparado la protección que habían tenido las pacientes en función de si habían recibido vacuna o



Silvia de Sanjosé, del Instituto Catalán de Oncología.

El impacto de la vacuna contra el VPH podría ser superior al que inicialmente se había pensado, siempre que se consiga una cobertura adecuada

no. "Nosotros aplicamos estos resultados a la proporción de casos que son atribuibles a estos tipos virales", ha detallado la investigadora.

Una de las limitaciones de este tipo de estudios es la di-

ficultad que implica identificar un efecto individualizado de determinados tipos virales, "porque enseñada cae en frecuencia".

En su opinión, estos datos sugieren que el impacto de la vacuna "puede ser supe-

rior al que inicialmente se había pensado, siempre que se consiga una cobertura adecuada de la población de riesgo".

Protocolo de detección

Además, durante el congreso de la SEGO también se han presentado los resultados de la evaluación del protocolo de detección de cáncer de cuello uterino en Cataluña, desde su implantación en el año 2006. Los resultados confirman la utilidad del test de determinación viral en este cribado.

De Sanjosé ha señalado que existe evidencia de la superioridad de la técnica de captura de híbridos para la determinación de este virus, además de que esta herramienta es fácil de utilizar y altamente reproducible entre laboratorios. "Hemos constatado que mejora mucho la detección de casos con lesiones. Creo que en unos años nos tendremos que replantear el uso de la citología como un examen secundario, para confirmar los casos persistentes, y no para el cribado primario".

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Acel 75 mg comprimidos recubiertos con película. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de risedronato de sodio (equivalente a 69,6 mg de ácido risedronico). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA Comprimidos recubiertos con película. Comprimido rosado ovalado con la inscripción RSN en un lado y 75 mg en el otro. 4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con elevado riesgo de fracturas (ver sección 5.1). 4.2. Posología y forma de administración 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. 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 Acel 75 mg antes del desayuno, al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, los pacientes deberán tomar Acel 75 mg 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 de Acel 75 mg durante dos días consecutivos al mes como estaba planificado originalmente. No deben tomarse tres comprimidos la misma semana. El comprimido debe tragarse entero y no debe masticarse ni machucarse. Para facilitar el paso del comprimido al estómago, Acel 75 mg debe tomarse estando en posición erguida con un vaso de agua corriente (>120 ml). Los pacientes no deben tomarse Acel 75 mg en niños y adolescentes. 4.3. Contraindicaciones Hipersensibilidad a risedronato o a cualquiera de sus excipientes. Insuficiencia renal. No se necesita un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso de risedronato está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 5.2). Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Acel 75 mg en niños y adolescentes. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo Los alimentos, bebidas (distintas del agua corriente) y medicamentos que contienen cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio), interfieren con la absorción de los bisfosfonatos y no deben tomarse al mismo tiempo que Acel 75 mg (ver sección 4.5). Es necesario cumplir estrictamente las instrucciones posológicas para alcanzar la eficacia deseada (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 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 bisfosfonato. La evidencia que avala la eficacia de los bisfosfonatos, incluyendo risedronato, en mujeres mayores (>80 años) es limitada (ver sección 5.1). Los bisfosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastrointestinales. Por lo tanto, se deberá prestar atención: En pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, con retraso en el tránsito o vómitos, o acidez. En pacientes que no puedan permanecer en posición erguida durante el tiempo de 30 minutos tras la toma del comprimido. Si el risedronato de sodio se administra a pacientes con problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes. Los médicos que prescriben deben insistir a los pacientes en leer atentamente las instrucciones posológicas y advertencias de los prospectos de los medicamentos. Los pacientes deben ser instruidos para buscar la ayuda médica oportuna si ellos desarrollan síntomas de irritación esofágica tales como, dificultad para tragar, dolor retrosternal o ardor de estómago (o emparramiento del ardor si ya existiese). La hipocalcemia debe ser tratada antes de iniciar la terapia con Acel 75 mg. Otros problemas del metabolismo óseo y mineral (por ejemplo distonía paratiroidea, hipovitaminosis D) deben tratarse al iniciar la terapia con Acel 75 mg. 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 bisfosfonatos. 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 bisfosfonatos por vía oral. Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos por vía oral, el paciente debe ser instruido para evitar cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis maxilar. El médico responsable del tratamiento debe evaluar el beneficio/riesgo para cada paciente en base a su criterio clínico. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacción, sin embargo no se han observado interacciones clínicamente relevantes con otras especialidades farmacéuticas durante los ensayos clínicos. En los estudios de Fase III con risedronato en osteoporosis con dosis diarias, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en un 33% y un 45% de pacientes, respectivamente. En el estudio Fase III en el que se comparó la administración de 75 mg dos veces al mes en 2 días consecutivos y 5 mg diarios en mujeres postmenopáusicas, se comunicó el uso de ácido acetilsalicílico o de AINEs en un 54% 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 forma concomitante con suplementos de estrogénos. La ingesta concomitante de medicamentos que contienen cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) pueden interferir en la absorción de risedronato de sodio (ver sección 4.4). Risedronato no se metaboliza de forma sistémica, no induce las enzimas del citocromo P450 y se fija poco a las proteínas. 4.6. Embarazo y lactancia No se dispone de datos suficientes del uso de risedronato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Los estudios en animales muestran que una pequeña cantidad de risedronato de sodio pasa a la leche materna. Risedronato no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en período de lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. 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 en los ensayos clínicos de Fase III en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres con risedronato de sodio (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, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <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: Síntomas visuales: Frecuentes: estropeamiento (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% 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%), disfgia (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), úlcera esofágica (0,2% vs. 0,2%) Raras: glositis (<0,1% vs. 0,1%), estenosis esofágica (<0,1% vs. 0,1%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: dolor musculoesquelético (2,1% vs. 1,9%) Exploraciones: Raras: pruebas de la función hepática anormales. (*) En los estudios de osteoporosis de fase III no se comunicaron hallazgos nuevos importantes; los datos mostrados provienen de acontecimientos adversos, pruebas de laboratorio y de eventos tras reexposición al fármaco en ensayos 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 observados en los ensayos clínicos y reacciones de la piel, incluyendo angioedema, rash generalizado y reacciones bullosas de la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas. 4.9. Sobredosis No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis aguda con risedronato. 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 no absorbido. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos. Código ATC: M05BA07. El risedronato es un bisfosfonato de piridinio que se fija a la hidroxilapatita 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 demostró tener una potente actividad antiosteoclástica y anti-resorptiva, y aumento de la masa ósea dependiente de 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 postmenopáusicas, 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 Acel 75 mg dos veces al mes dos días consecutivos y con Acel 5 mg diarios, a los 24 meses. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: Una serie de factores de riesgo se asocian con la osteoporosis postmenopáusica 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 postmenopáusicas con osteoporosis. Ambos grupos mostraron aumentos de la media del porcentaje estandarizado significativo desde el inicio hasta los meses 6, 12, 24 y en la variable BMD de la columna lumbar. El programa clínico para risedronato administrado una vez al día estudió el efecto de risedronato sobre el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera e incluyó 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 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) redujeron a risedronato de sodio de 75 mg dos veces al mes dos días consecutivos a mujeres de 65 años con fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Risedronato 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 ó al menos 1 fractura vertebral, la reducción de riesgo relativo fue del 49% y del 41% respectivamente (incidencia de nuevas fracturas vertebrales con risedronato 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 estudio. También se demostraron beneficios en mujeres con fracturas múltiples desde el inicio. Risedronato 5 mg diarios también redujo la pérdida de altura anual comparada con la del grupo control. Dos estudios más, controlados con placebo redujeron mujeres post menopáusicas de más de 70 años con o sin fracturas vertebrales iniciales. Se redujeron 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) 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 alcanzó 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 a los dos 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 administrado durante tres años reduce el riesgo de fracturas de cadera en un 46% en relación al grupo control (la incidencia de fractura de cadera en grupos de risedronato combinado 2,5 y 5 mg era 3,8% y 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 bajo 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 (relativa [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, se produjo una rápida reversibilidad del efecto supresor del risedronato sobre el ritmo del recambio óseo. Las muestras de biopsia ósea de las mujeres postmenopáusicas tratadas con 5 mg de risedronato al día durante 2-3 años mostraron un descenso moderado del recambio óseo tal y como se esperaba. El hueso formado durante el tratamiento con risedronato 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 úlcera esofágica, duodenales o gástricas relacionadas con el tratamiento. En el grupo tratado con risedronato se observó duodenitis de forma poco frecuente. 5.2. Propiedades farmacocinéticas Absorción: La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida (Tmax ~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 0,83% y disminuye cuando el risedronato se administra junto a 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%. Metabolismo: 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 el plasma 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 absorción 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 no se elimina inalterado por los riñones. Se han observado efectos tóxicos hepáticos dependientes de la dosis con risedronato de sodio, principalmente en forma de elevaciones enzimáticas con 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 ratones se observó con frecuencia irritación de las vías aéreas alta relacionada con la dosis. Se han observado efectos similares con otros bisfosfonatos. 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 coagulación en el estriño 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 teratogenicidad 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 revelaron un riesgo especial para los humanos. 6. DATOS FARMACOLÓGICOS 6.1. Lista de excipientes: Nucleótido del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelona, estearato de magnesio. Cubierta pelicular: Hipromelosa, macrogol 400, hipromelosa, macrogol 6000, óxido de silicio, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo (E172). 6.2. Incompatibilidades No procede. 6.3. Periodo de validez 3 años. 6.4. Precauciones especiales de conservación Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. 6.5. Naturaleza y contenido del envase Láminas de blíster de PVC/ aluminio transparente en un estuche de cartón. Cajas conteniendo blíster de 2, 4, 6 u 8 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6. Precauciones especiales de eliminación Ninguna especial. 6.7. Presentación Acel 75 mg: Estuche de cartón conteniendo láminas de blíster de PVC/aluminio con 2 comprimidos. PVP IVA: 34,66 €. Coste del tratamiento: 1,16 €/día. Con receta médica. Financiada por la seguridad social. Aportación normal. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Pharcia S.L. WTC Alameda Park, Edificio 1, 2ª pl. Plaça de la Pau s/n 08940 Cornellà de Llobregat (Barcelona) 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN 65786 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Abril 2008. BIBLIOGRAFÍA: 1. Fichtelkraut Acel 75mg. 2. Deinas JD et al. Monthly dosing of 75 mg Risedronate on two consecutive days a month: efficacy and safety results. Osteoporosis Int. 2008 Jul; 19(7):1039-45.