



ACTONEL®
(risedronato sódico)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
35 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ACTONEL® 35 mg
risedronato sódico



APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 35 mg: embalagem com 2 ou 4.

USO ORAL. USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 35 mg de risedronato sódico, equivalente a 32,5 mg de ácido risedrônico.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400, macrogol 8000, hiprolose, dióxido de silício, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo e óxido férrico vermelho.

1. INDICAÇÕES

ACTONEL® destinado ao tratamento e prevenção da osteoporose (perda de material ósseo) em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.

É também destinado ao tratamento da osteoporose em homens com alto risco de fraturas e tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas de quadril.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa: há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, menopausa precoce, histórico de tabagismo e histórico familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Com base nos efeitos de alteração média da Densidade Mineral Óssea da espinha lombar, ACTONEL 35 mg (n=485) demonstrou ser equivalente à ACTONEL 5 mg administrado diariamente (n=480) em um estudo de um ano, duplo-cego multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa (White NJ, Perry CM. 2003).

O programa de estudos clínicos do risedronato sódico administrado uma vez ao dia avaliou o efeito deste fármaco no risco de fraturas vertebrais e de quadril compreendendo mulheres no período precoce e tardio da pós-menopausa, com ou sem fratura prévia. Doses diárias de 2,5 mg e 5 mg foram avaliadas e todos os grupos, incluindo os grupos controle, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais fossem baixos). Os riscos absoluto e relativo de novas fraturas vertebrais e de quadril foram estimados através do uso da análise do tempo para o primeiro evento.

- Dois estudos placebo-controlados (n=3.661) incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade inferior a 85 anos com fraturas vertebrais no momento inicial. Doses diárias de 5 mg de risedronato sódico administradas durante 3 anos reduziram o risco de novas fraturas vertebrais quando comparado ao grupo controle. A redução do risco relativo foi de 49% e 41% em mulheres com pelo menos 2 ou 1 fraturas vertebrais, respectivamente (incidência de novas fraturas vertebrais de 18,1% e 11,3% com risedronato e de 29,0% e 16,3% com placebo, respectivamente). O efeito do tratamento foi observado antes do final do primeiro ano de tratamento. Os benefícios também foram demonstrados em mulheres com fraturas múltiplas no momento inicial. A administração diária de 5 mg de risedronato sódico também reduziu a taxa anual da perda da altura, quando comparada ao grupo controle.
- Dois estudos placebo-controlados adicionais incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 70 anos com ou sem fraturas vertebrais no momento inicial. Foram selecionadas mulheres entre 70-79 anos de idade apresentando densidade mineral óssea do colo do fêmur com escore T < -3 DP (variação do fabricante, isto é, -2,5 DP utilizando NHAMES III) e pelo menos um fator de risco adicional. Mulheres com idade igual ou superior a 80 anos poderiam ser incluídas se apresentassem pelo menos um fator de risco não-esquelético para fratura de quadril ou baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur. A significância estatística da eficácia do risedronato sódico versus placebo só é alcançada quando os dois grupos de tratamento com 2,5 mg e 5 mg são agrupados.
- Os resultados a seguir são baseados na análise posterior dos sub-grupos, definida pela prática clínica e definições atuais da osteoporose:
 - no sub-grupo de pacientes com densidade mineral óssea com escore T ≤ -2,5 DP e pelo menos uma fratura vertebral no momento inicial, o risedronato sódico administrado durante 3 anos reduziu o risco de fraturas de

- quadril em 46% quando comparado ao grupo controle (incidência de fraturas de quadril de 3,8% nos grupos recebendo risedronato sódico 2,5 mg/ 5mg combinados e de 7,4% no grupo tratado com placebo);
- os dados sugerem que uma proteção mais limitada que esta descrita acima pode ser observada nas mais idosas (\geq 80 anos) devido a elevada importância dos fatores não-esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade. Nestes estudos, os dados analisados como objetivo final secundário indicaram uma diminuição no risco das novas fraturas vertebrais em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com fratura vertebral e em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com ou sem fratura vertebral (McClung MR, et al.2001).
- 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente durante 3 anos aumentou a densidade mineral óssea nas vértebras lombares, colo do fêmur, trocânter femural e punho, e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.
- Durante o período de acompanhamento de 1 ano após o término de 3 anos de tratamento com 5 mg de risedronato sódico diariamente, observou-se uma rápida reversibilidade da supressão do efeito do risedronato sódico na taxa de renovação óssea.
- Amostras de biópsia óssea de mulheres no período pós-menopausa tratadas com 5 mg de risedronato sódico diariamente durante 2 a 3 anos, mostraram uma diminuição esperada na renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato sódico foi de estrutura lamelar e de mineralização óssea normais. Estes dados, juntamente com a diminuição da incidência da osteoporose relacionada à fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose não demonstraram qualquer efeito prejudicial à qualidade óssea (Crandall C. 2001).
- Achados endoscópicos em pacientes com queixas gastrintestinais de intensidade moderada a severa, tanto em pacientes recebendo tratamento com risedronato sódico quanto em pacientes controle, não demonstraram qualquer evidência de úlceras gástricas, duodenais ou esofágicas relacionadas ao tratamento em cada grupo, embora duodenite tenha sido incomumente observada no grupo tratado com risedronato sódico (Taggart H et al. 2002).

Tratamento da osteoporose em homens

ACTONEL 35 mg administrado uma vez por semana demonstrou eficácia em homens com osteoporose (idade entre 36 a 84 anos) em um estudo duplo-cego, placebo-controlado com 284 pacientes e duração de 2 anos (risedronato sódico 35 mg n=191). Todos os pacientes receberam suplementação de cálcio e vitamina D.

Foram observados aumentos na densidade mineral óssea (DMO) já nos 6 meses após o início do tratamento com risedronato sódico. ACTONEL 35 mg uma vez por semana produziu aumento significativo na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, colo do fêmur, trocânter e quadril comparado ao placebo, após 2 anos de tratamento. Não foi demonstrada eficácia anti-fratura neste estudo.

O efeito do risedronato sódico no osso (aumento da densidade mineral óssea (DMO) e queda de marcadores da remodelação óssea) é semelhante em homens e mulheres (Boonen Set al. 2009).

Efeitos da osteoporose relacionada a fraturas não-vertebrais

Nos estudos VERT MN e VERT NA, o *endpoint* de eficácia planejado prospectivamente foi definido baseando-se em todas as fraturas localizadas no esqueleto radiograficamente confirmadas como associadas à osteoporose. As fraturas nestes locais foram coletivamente reportadas como fraturas não-vertebrais relacionadas à osteoporose.

O ACTONEL 5 mg diariamente reduziu significativamente a incidência de fraturas não-vertebrais relacionadas à osteoporose durante 3 anos no estudo VERT NA (8% versus 5%; redução do risco relativo 39%) e reduziu a incidência de fraturas no estudo VERT MN de 16% para 11%. Houve uma redução significativa de 11% para 7% quando os estudos foram combinados, com uma redução correspondente a 36% no risco relativo (Reginster J et al. 2000) (Harris ST, et al.1999).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que se liga a hidroxiapatita do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Em estudos pré-clínicos, o risedronato sódico demonstrou potente atividade anti-osteoclástica e anti-reabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose-dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada através de mensurações de marcador ósseo durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Em estudos com mulheres no período pós-menopausa, foi observada diminuição nos marcadores bioquímicos de

renovação óssea dentro de 1 mês de tratamento alcançando a diminuição máxima em 3-6 meses. A diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea foi semelhante com ACTONEL 35 mg administrado uma vez por semana e ACTONEL 5 mg administrado diariamente em 12 meses.

Em um estudo em homens com osteoporose, a diminuição dos marcadores bioquímicos de renovação óssea foi observada aos 3 meses e continuou a ser observada por 24 meses.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida ($t_{máx} \sim 1$ hora) e é independente da dose na variação estudada (dose única de 2,5 a 30 mg; doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diariamente e de até 50 mg semanalmente). A biodisponibilidade oral média dos comprimidos é de 0,63% e diminui quando o risedronato sódico é administrado com alimento. A biodisponibilidade foi similar em homens e mulheres.

Distribuição: em seres humanos, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%.

Metabolismo: não existe evidência de metabolismo sistêmico do risedronato sódico.

Eliminação: aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas, e 85% da dose intravenosa é recuperada na urina em 28 dias. O "clearance" renal médio é 105 mL/min e o "clearance" total médio é 122 mL/min, com a diferença provavelmente atribuída ao "clearance" devido à adsorção óssea. O "clearance" renal não é dependente da concentração e existe uma relação linear entre o "clearance" renal e o "clearance" de creatinina. O fármaco não absorvido é eliminado de forma inalterada nas fezes.

Após a administração oral, o perfil da concentração-tempo demonstra três fases de eliminação com meia-vida terminal de 480 horas.

Populações especiais

Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário.

Usuários de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os usuários regulares de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (3 ou mais dias por semana), a incidência dos eventos adversos no trato gastrintestinal superior em pacientes tratados com risedronato sódico foi semelhante à dos pacientes controle.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos realizados em ratos e cães, foram observados efeitos tóxicos hepáticos dose-dependentes do risedronato sódico, primariamente na forma de aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. A relevância clínica destas observações é desconhecida. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva considerando a exposição terapêutica humana. As incidências de irritação das vias aéreas superiores relacionadas à dose foram frequentemente notadas em roedores. Efeitos similares foram observados com outros bisfosfonatos. Efeitos no trato respiratório inferior também foram observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora a significância clínica destes resultados não seja clara. Em estudos de toxicidade de reprodução, em exposições próximas às clínicas, foram observadas alterações de ossificação no esterno e/ou crânio de fetos de ratas tratadas, além de hipocalcemia e mortalidade em fêmeas grávidas próximas ao parto. Não houve nenhuma evidência de teratogenicidade com 3,2 mg/kg/dia em ratos e com 10 mg/kg/dia em coelhos, embora os dados estejam apenas disponíveis em um pequeno número de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas. Os estudos em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACTONEL é contraindicado para uso por:

- pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula,
- com hipocalcemia (vide "Advertências e Precauções"),
- durante a gravidez e lactação e
- pacientes com insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina < 30 mL/min).

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência dos rins severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alimentos, bebidas (exceto água) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como: cálcio, magnésio, ferro e alumínio) podem interferir na absorção dos bisfosfonatos e não devem ser administrados concomitantemente ao

ACTONEL. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (ver item Posologia).

A eficácia dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a presença da baixa densidade mineral óssea e/ou fratura predominante.

Fatores de risco clínico para fratura ou idade avançada isoladamente não são motivos para se iniciar o tratamento da osteoporose com um bisfosfonato.

Em mulheres muito idosas (> 80 anos), a evidência de manutenção da eficácia de bisfosfonatos é limitada (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Alguns bisfosfonatos estão relacionados com esofagites e ulcerações esofágicas. Portanto, os pacientes devem ser orientados a seguir as recomendações de uso. Em pacientes que apresentam antecedentes de alteração esofágica que retardam o trânsito ou o esvaziamento esofágico (ex. estenose ou acalasia), ou que são incapazes de permanecerem em posição ereta por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido, o risedronato deve ser utilizado com especial cautela devido à experiência clínica limitada.

Os prescritores e dispensadores de ACTONEL devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções para administração e alertar para qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, odinofagia, dor retroesternal ou aparecimento/piora de pirose.

Há muito pouca experiência com risedronato em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Na experiência pós comercialização, existem relatos de dor musculoesquelética severa em pacientes que utilizam medicamentos bisfosfonados. O tempo para o aparecimento desses sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso observem o aparecimento destes sintomas graves.

O consumo de álcool e cigarro pode piorar o problema ósseo, portanto deve ser indicado que o paciente evite seu consumo excessivo.

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com ACTONEL. Outros distúrbios ósseos e no metabolismo mineral devem ser tratadas quando iniciada a terapia com ACTONEL. A adequada quantidade de cálcio e vitamina D no organismo é importante para todos pacientes, especialmente para os que possuem a Doença de Paget (distúrbio ósseo), nos quais o turnover ósseo é significativamente elevado.

Os pacientes devem receber suplemento de cálcio e vitamina D caso a ingestão na dieta seja inadequada.

A osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer em regimes de tratamento incluindo, principalmente, administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides. Osteonecrose de mandíbula também foi relatada em pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais.

Um exame dentário, com foco preventivo apropriado, deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene oral inadequada).

Durante o tratamento, estes pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

O julgamento clínico do médico deve guiar o plano de administração de cada paciente baseado na avaliação de risco/benefício individual.

Fraturas atípicas do fêmur

Um pequeno número de pacientes em terapia em longo prazo com bisfosfonatos (geralmente mais de 3 anos), principalmente com o uso de alendronato (medicamento para o tratamento da osteoporose), desenvolveram fraturas atípicas no fêmur (fraturas transversais no meio do fêmur), algumas das quais ocorreram na ausência de trauma aparente. Alguns destes pacientes experimentaram, previamente, dor na área afetada, frequentemente associado com alterações locais na

radiografia de fêmur. Aproximadamente um terço destas fraturas foram bilaterais; portanto, o fêmur contralateral deverá ser examinado em pacientes que tenham sofrido uma fratura femoral por estresse. O número de casos reportados desta condição é muito baixo (cerca de 40 casos reportados em todo o mundo com alendronato desde 2009).

Não se sabe a que ponto outros agentes da classe de aminobisfosfonatos, incluindo ACTONEL pode ser associado a este evento adverso. Tratamento prévio com alendronato deverá ser motivo de vigilância adicional.

Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo a avaliação de causas conhecidas e fatores de risco (como por exemplo, deficiência de vitamina D, má-absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse prévia, artrite ou fratura dos membros inferiores, exercício físico intenso ou aumento da atividade física, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e devem receber cuidado ortopédico apropriado.

A descontinuação da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse depende da avaliação do paciente, baseado no risco/benefício individual. Causalidade não deverá ser excluída quando considerar o uso de bisfosfonatos e fraturas por estresse.

Gravidez e lactação

Estudos em animais sugerem a ocorrência de hipocalcemia durante gestação e efeitos sobre a ossificação fetal. O risco potencial para humanos é desconhecido. ACTONEL só deve ser utilizado durante a gravidez, se o risco benefício justificar o potencial risco para a mãe e o feto. A decisão de descontinuar a amamentação ou o produto deve considerar a importância do medicamento para mãe.

Populações especiais

Crianças e Adolescentes

A segurança e a eficácia de risedronato sódico em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

Restrições a grupos de risco

Insuficiência renal: Existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min); não pode ser realizada nenhuma recomendação posológica para esta população de pacientes.

Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência da Lapp lactase ou má absorção da glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi observado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Os pacientes em estudos clínicos foram expostos a uma ampla variedade de medicações utilizadas concomitantemente (incluindo AINES, bloqueadores H₂, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, tiazidas, glicocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, glicosídeos cardíacos) sem evidência de interações clinicamente relevantes.

Se considerado apropriado, o risedronato sódico administrado pode ser utilizado concomitantemente com terapia de reposição hormonal.

A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como os alimentos.

ACTONEL não é metabolizado sistemicamente, não induz as enzimas do citocromo P450 e apresenta baixa ligação proteica.

O uso concomitante com antiácidos pode reduzir a absorção do risedronato sódico. Portanto, esses medicamentos devem ser administrados em diferentes períodos.

Interação Medicamento-Alimento

Alimentos e líquidos (exceto água) podem interferir na absorção do risedronato. Portanto, ACTONEL deve ser administrado conforme descrito no item “Modo de usar”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACTONEL 35 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido do calor e da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos ovais de coloração laranja clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

A absorção de ACTONEL é afetada pelos alimentos. Desta forma, para assegurar a absorção adequada de ACTONEL, os pacientes devem administrá-lo no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida (exceto água) do dia. Caso o paciente opte por tomar o medicamento em outro horário, deve-se aguardar 2 horas sem ingerir qualquer alimento ou líquido, exceto água antes e após a tomada do medicamento.

A água é a única bebida que deve ser tomada com ACTONEL. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O paciente deve ficar em posição vertical e ingerir o comprimido com quantidade suficiente de água (pelo menos 120 mL), para facilitar o transporte até o estômago. O paciente não deve deitar por 30 minutos após a ingestão de ACTONEL.

O cálcio, o magnésio e o alumínio podem interferir na absorção de ACTONEL, por isso devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como alimentos.

Posologia

Uso adulto: A dose recomendada é de 1 comprimido de 35 mg uma vez por semana, por via oral. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada semana.

Posologia em populações especiais

Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário, uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação são semelhantes em idosos (> 60 anos de idade) comparado com indivíduos mais jovens. Isto também foi demonstrado em pacientes mais idosos, acima de 75 anos e na população na pós-menopausa.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Vide contraindicações e propriedades farmacocinéticas.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de ACTONEL 35 mg administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, ele deve ser instruído a tomar 1 comprimido de ACTONEL assim que ele se lembrar. Os pacientes devem então retornar a tomada de 1 comprimido uma vez por semana no mesmo dia da semana em que o tratamento foi iniciado. Não devem ser tomados dois comprimidos no mesmo dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O risedronato sódico foi avaliado em estudos clínicos fase III envolvendo mais de 15.000 pacientes. A maioria das reações adversas observadas nos estudos clínicos foi de gravidade leve a moderada e geralmente não requereram a interrupção do tratamento.

As experiências adversas relatadas em estudos clínicos fase III em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa tratadas por até 36 meses com 5mg/dia de risedronato sódico (n=5020) ou placebo (n=5048) e consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao risedronato sódico estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção (incidências versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100; < 1/10$); incomum ($\geq 1/1000; < 1/100$); raro ($\geq 1/10000; < 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$).

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: cefaleia .

Distúrbios oculares:

Incomum: irite*

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal , diarreia.

Incomuns: gastrite , esofagite, disfagia , duodenite , úlcera esofágica .

Raros: glossite , estenose esofágica .

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética .

Investigações (hepatobiliares):

Raro: testes de função hepática anormais*

* Não houve incidência relevante nos estudos fase III para osteoporose; frequência baseada em eventos adversos/ laboratoriais / reintrodução em estudos clínicos precoces.

A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes em um estudo multicêntrico e duplo-cego com duração de 1 ano, comparando 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente (n=480) e 35 mg de risedronato sódico administrado uma vez por semana (n=485), em mulheres no período pós-menopausa com osteoporose. As seguintes reações adversas adicionais relatadas pelos investigadores, consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao fármaco, foram (incidência maior no grupo recebendo 35 mg de risedronato sódico do que no grupo recebendo 5 mg de risedronato sódico): distúrbio gastrintestinal e dor.

Em um estudo com duração de 2 anos em homens com osteoporose a segurança e a tolerabilidade gerais foram semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. As reações adversas foram consistentes àquelas observadas previamente em mulheres.

Relatos laboratoriais: foram observados em alguns pacientes leves diminuições nos níveis de cálcio e fosfato séricos, os quais foram precoces, transitórias e assintomáticas.

As seguintes reações adversas adicionais foram muito raramente relatadas durante o uso pós-comercialização:

Distúrbios oculares:

Irite, uveíte

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Osteonecrose de mandíbula

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo:

Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizadas e reações bolhosas de pele, algumas severas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem aguda com risedronato sódico.

Pode ocorrer diminuição no cálcio sérico em alguns pacientes após superdosagem substancial. Sinais e sintomas de hipocalcemia também podem surgir nesses pacientes.

A administração de leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio podem ajudar a reduzir a sua absorção de absorção de risedronato sódico. A lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0269

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo - CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Norwich Pharmaceuticals, Inc.

Route 12, North Norwich, NY 13814

Estados Unidos da América

Embalado por:

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr. Otto Röhm Strasse, 2-4, 64331

Weiterstadt - Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano - São Paulo C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

®Marca Registrada de Warner Chilcott Company, LLC

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB230309C

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4. CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Dizeres Legais	VP/VPS	35 MG COM REV CT BL AL/PVC INC X 2 35 MG COM REV CT BL AL/PVC INC X 4



ACTONEL®
(risedronato sódico)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
150 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA. Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ACTONEL® 150 mg
risedronato sódico



APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 150 mg: embalagem com 1.

USO ORAL. USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 150 mg de risedronato sódico equivalente a 139,2 mg de ácido risedrônico. Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, índigo carmim FD&C azul, hipromelose, hiprolose, macrogol 400, macrogol 8000 e dióxido de silício, dióxido de titânio.

1. INDICAÇÕES

ACTONEL é destinado ao tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Actonel 5 mg na redução do risco de fraturas vertebrais foi confirmada em estudos de fase III, VERT MN e NA, que demonstraram redução significativa nesta incidência já a partir de 6 meses na análise combinada de ambos estudos. A redução do risco de fratura não vertebral também observada no estudo VERT NA foi ratificado em análise de 4 estudos combinados demonstrando eficácia precoce na redução do risco de fratura não vertebral, também em 6 meses. Redução do risco de fraturas de quadril foi demonstrada no estudo HIP, com significativa queda no risco, chegando a 60% em grupo de alto risco (Reginster J et AL., 200) (Harris ST, et al., 1999) (McClung MR, et al.2001).

Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa: há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, existência de fraturas prévias, menopausa precoce, tabagismo, consumo de álcool e histórico familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Baseados nos resultados da média percentual de mudança na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, o risedronato sódico 150 mg (n=650) uma vez ao mês demonstrou ser equivalente ao risedronato sódico 5 mg (n=642) diário em um estudo de um ano, duplo-cego, multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. Ambos os grupos tiveram um aumento estatisticamente significativo na média percentual a partir da linha de base até os meses 6, 12 e desfecho da densidade mineral óssea na coluna lombar (Delmas PD, et al. 2008)

O programa de estudos clínicos do risedronato sódico, administrado uma vez ao dia, avaliou o efeito deste fármaco no risco de fraturas vertebrais e de quadril compreendendo mulheres no período precoce e tardio da pós-menopausa, com ou sem fratura prévia. Doses diárias de 2,5 mg e 5 mg foram avaliadas e todos os grupos, incluindo os grupos controle, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais fossem baixos). Os riscos absoluto e relativo de novas fraturas vertebrais e de quadril foram estimados através do uso da análise do tempo para o primeiro evento.

- Dois estudos placebo-controlados (n=3.661) incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade inferior a 85 anos com fraturas vertebrais no momento inicial. Doses diárias de 5 mg de risedronato sódico administradas durante 3 anos reduziram o risco de novas fraturas vertebrais quando comparado ao grupo controle. A redução do risco relativo foi de 49% e 41% em mulheres com pelo menos 2 ou 1 fraturas vertebrais, respectivamente (incidência de novas fraturas vertebrais de 18,1% e 11,3% com risedronato e de 29,0% e 16,3% com placebo, respectivamente). O efeito do tratamento foi observado antes do final do primeiro ano de tratamento. Os benefícios também foram demonstrados em mulheres com fraturas múltiplas no momento inicial. A administração diária de 5 mg de risedronato sódico também reduziu a taxa anual da perda da altura, quando comparada ao grupo controle.
- Dois estudos placebo-controlados adicionais incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 70 anos com ou sem fraturas vertebrais no momento inicial. Foram selecionadas mulheres entre 70-79 anos de idade apresentando densidade mineral óssea do colo do fêmur com escore T < -3 DP (variação do fabricante, isto é, -2,5 DP utilizando NHAMES III) e pelo menos um fator de risco adicional. Mulheres com idade igual ou superior a 80 anos poderiam ser incluídas se apresentassem pelo menos um fator de risco não-esquelético para fratura de quadril ou baixa

densidade mineral óssea do colo do fêmur. A significância estatística da eficácia do risedronato sódico versus placebo só é alcançada quando os dois grupos de tratamento com 2,5 mg e 5 mg são agrupados. Os resultados a seguir são baseados apenas na análise posterior dos sub-grupos, definida pela prática clínica e definições atuais da osteoporose:

- no sub-grupo de pacientes com densidade mineral óssea com escore T ≤ -2,5 DP e pelo menos uma fratura vertebral no momento inicial, o risedronato sódico administrado durante 3 anos reduziu o risco de fraturas de quadril em 46% quando comparado ao grupo controle (incidência de fraturas de quadril de 3,8% nos grupos recebendo risedronato sódico 2,5 mg/5 mg combinados e de 7,4% no grupo tratado com placebo);
- os dados sugerem que uma proteção mais limitada que esta descrita acima pode ser observada nas mais idosas (\geq 80 anos) devido a elevada importância dos fatores não-esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade. Nestes estudos, os dados analisados como objetivo final secundário indicaram uma diminuição no risco das novas fraturas vertebrais em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur sem fratura vertebral e em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com ou sem fratura vertebral (McClung MR, et AL, 2001).

- 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente durante 3 anos aumentou a densidade mineral óssea nas vértebras lombares, colo do fêmur, trocânter femural e punho, e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.
- Durante o período de acompanhamento de 1 ano após o término de 3 anos de tratamento com 5 mg de risedronato sódico diariamente, observou-se uma rápida reversibilidade da supressão do efeito do risedronato sódico na taxa de renovação óssea.
- Amostras de biópsia óssea de mulheres no período pós-menopausa tratadas com 5 mg de risedronato sódico diariamente durante 2 a 3 anos, mostraram uma diminuição esperada na renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato sódico foi de estrutura lamelar e de mineralização óssea normais. Estes dados, juntamente com a diminuição da incidência da osteoporose relacionada à fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose não demonstraram qualquer efeito prejudicial à qualidade óssea (Crandall C., 2001).
- Achados endoscópicos em pacientes com queixas gastrintestinais de intensidade moderada a severa, tanto em pacientes recebendo tratamento com risedronato sódico quanto em pacientes controle, não demonstraram qualquer evidência de úlceras gástricas, duodenais ou esofágicas relacionadas ao tratamento em cada grupo, embora duodenite tenha sido incomumente observada no grupo tratado com risedronato sódico (Taggart H et al., 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que se liga a hidroxiapatita do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Em estudos pré-clínicos, o risedronato sódico demonstrou potente atividade anti-osteoclastica e anti-reabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose-dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada através de mensurações de marcador ósseo durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Em estudos com mulheres no período pós-menopausa, foi observada diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea dentro de 1 mês de tratamento alcançando a diminuição máxima em 3-6 meses. Em um estudo com duração de 1 ano, a diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea (N telopeptídeo do colágeno-NTX e fosfatase alcalina específica do osso) foram semelhantes com ACTONEL 150 mg, administrado uma vez ao mês, e ACTONEL 5 mg, administrado diariamente, em 24 meses.

Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa: há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, existência de fraturas prévias, menopausa precoce, fumo, consumo de álcool e história familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Baseados nos resultados da média percentual de mudança na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, o risedronato sódico 150 mg (n=650) uma vez ao mês demonstrou ser equivalente ao risedronato sódico 5 mg (n=642) diário durante dois anos em um estudo duplo-cego, multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. Ambos os grupos tiveram um aumento estatisticamente significante na média percentual a partir da linha de base até os meses 6, 12, 24 e um desfecho da densidade mineral óssea na coluna lombar.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida ($t_{máx} \sim 1$ hora) e é independente da dose na variação estudada (dose única de 2,5 a 30 mg; doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diariamente e até 150 mg administrado uma vez ao mês). A biodisponibilidade oral média dos comprimidos é de 0,63%, e diminui quando o risedronato sódico é administrado com alimento. A biodisponibilidade foi similar em homens e mulheres.

Distribuição: em seres humanos, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%.

Metabolismo: não há evidência de metabolismo sistêmico do risedronato sódico.

Eliminação: aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas, e 85% da dose intravenosa é recuperada na urina em 28 dias. A média do clearance renal é 105 mL/min e a média do clearance total é 122 mL/min, com a diferença provavelmente atribuída ao clearance devido à adsorção óssea. O clearance renal não é dependente da concentração e existe uma relação linear entre o clearance renal e o clearance de creatinina. O fármaco não absorvido é eliminado de forma inalterada nas fezes. Após a administração oral, o perfil da concentração-tempo demonstra três fases de eliminação com meia-vida terminal de 480 horas.

Populações especiais

Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário.

Usuários de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os usuários regulares de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (3 ou mais dias por semana), a incidência dos eventos adversos no trato gastrintestinal superior em pacientes tratados com risedronato sódico foi semelhante à dos pacientes controle.

Dados de segurança pré-clínica: nos estudos toxicológicos realizados em ratos e cães, foram observados efeitos tóxicos hepáticos dose-dependentes do risedronato sódico, primariamente na forma de aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. A relevância clínica destas observações é desconhecida. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva considerando a exposição terapêutica humana. As incidências de irritação das vias aéreas superiores relacionadas à dose foram freqüentemente notadas em roedores. Efeitos similares foram observados com outros bisfosfonatos. Efeitos no trato respiratório inferior também foram observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora a significância clínica destes resultados não seja clara. Em estudos de toxicidade de reprodução, em exposições próximas às clínicas, foram observadas alterações de ossificação no esterno e/ou crânio de fetos de ratas tratadas, além de hipocalcemia e mortalidade em fêmeas grávidas próximas ao parto. Não houve nenhuma evidência de teratogenicidade com 3,2 mg/kg/dia em ratos e com 10 mg/kg/dia em coelhos, embora os dados estejam apenas disponíveis em um pequeno número de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas. Os estudos atuais em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACTONEL é contraindicado para uso por:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula;
- Pacientes com hipocalcemia (vide “Precauções e Advertências”);
- Na gravidez e lactação;
- Pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min);
- Pacientes com inabilidade de sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alimentos, bebidas (exceto água) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como: cálcio, magnésio, ferro e alumínio), podem interferir na absorção dos bisfosfonatos e não devem ser administrados concomitantemente ao risedronato sódico de ACTONEL. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso. (ver item Posologia e Modo de usar). Para garantir os benefícios de ACTONEL, os pacientes devem tomar o comprimido pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida (exceto água) do dia, ou em caso de outros períodos do dia, o paciente deve ingerir o comprimido duas horas antes de qualquer alimento ou bebida (exceto água). Não deve-se comer ou beber duas horas antes ou após o uso do medicamento.

A eficácia dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a presença da baixa densidade mineral óssea e/ou fratura predominante.

Fatores de risco clínico para fratura ou idade avançada isoladamente não são motivos para se iniciar o tratamento da osteoporose com um bisfosfonato.

Em mulheres muito idosas (> 80 anos), a evidência de manutenção da eficácia de bisfosfonatos, incluindo risedronato sódico, é limitada (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Uma vez que alguns bisfosfonatos estão relacionados com esofagites, gastrites, ulcerações esofágicas e gastroduodenais. Os pacientes devem estar atentos às instruções de dosagem e avisar seu médico sobre qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago, ou seja:

- Pacientes que apresentam antecedentes de alteração no esôfago que retardam o trânsito ou o esvaziamento do esôfago (ex. estenose ou acalasia);
- Pacientes com problemas de esôfago, em atividade ou tratados recentemente, ou mesmo outros problemas gastrintestinais superiores;
- Pacientes que são incapazes de permanecer em posição ereta (sentados ou em pé) por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.

Os prescritores de ACTONEL devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções para administração e alertar para qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, odinofagia, dor retroesternal ou aparecimento/piora de azia, especialmente se você tem histórico de doenças do trato gastrintestinal superior ou que estejam usando aspirina ou outros anti-inflamatórios não hormonais.

Há muito pouca experiência com risedronato em pacientes com doença inflamatória intestinal

Na experiência pós comercialização, existem relatos de dor musculoesquelética severa em pacientes que utilizam medicamentos bisfosfonados. O tempo para o aparecimento desses sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. Caso se observe o aparecimento de sintomas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

O consumo de álcool e cigarro pode piorar seu problema ósseo, portanto evite seu consumo excessivo.

A hipocalcemia e outros distúrbios ósseos e do metabolismo mineral, como deficiência de vitamina D e anormalidades da paratireoide, devem ser tratados antes do início do tratamento com ACTONEL. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos pacientes, especialmente naqueles com Doença de Paget (doença que causa o enfraquecimento e deformação dos ossos), nos quais a remodelação (renovação) óssea é significativamente elevada.

Os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D caso a ingestão na dieta seja inadequada.

A osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer em regimes de tratamento incluindo, principalmente, administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteróides. Osteonecrose de mandíbula também foi relatada em pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais.

Um exame dentário com foco preventivo apropriado deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene oral inadequada).

Durante o tratamento, estes pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

O julgamento clínico do médico deve guiar o plano de administração de cada paciente baseado na avaliação de risco/benefício individual.

Fraturas atípicas do fêmur

Um pequeno número de pacientes em terapia em longo prazo com bisfosfonatos (geralmente mais de 3 anos), principalmente com o uso de alendronato (medicamento para o tratamento da osteoporose), desenvolveram fraturas atípicas no fêmur (fraturas transversais no meio do fêmur), algumas das quais ocorreram na ausência de trauma aparente. Alguns destes pacientes experimentaram, previamente, dor na área afetada, frequentemente associado com alterações locais na radiografia de fêmur. Aproximadamente um terço destas fraturas foram bilaterais; portanto, o fêmur contralateral deverá ser examinado em pacientes que tenham sofrido uma fratura femoral por estresse. O número de casos reportados desta condição é muito baixo (cerca de 40 casos reportados em todo o mundo com alendronato desde 2009).

Não se sabe a que ponto outros agentes da classe de aminobisfosfonatos, incluindo ACTONEL pode ser associado a este evento adverso. Tratamento prévio com alendronato deverá ser motivo de vigilância adicional.

Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo a avaliação de causas conhecidas e fatores de risco (como por exemplo, deficiência de vitamina D, má-absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse prévia, artrite ou fratura dos membros inferiores, exercício físico intenso ou aumento da atividade física, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e devem receber cuidado ortopédico apropriado.

A descontinuação da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse depende da avaliação do paciente, baseado no risco/benefício individual. Causalidade não deverá ser excluída quando considerar o uso de bisfosfonatos e fraturas por estresse.

Gravidez e lactação

O risedronato não foi estudado em mulheres grávidas, por isso, deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o potencial risco tanto para a mãe quanto para o feto. Se a administração de risedronato for feita durante a gravidez, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e uma suplementação de cálcio fornecida no final da gestação. Estudos em animais sugerem que a hipocalcemia materna peri-parto e efeitos na ossificação fetal podem ocorrer.

Estudos em animais têm mostrado que o risedronato sódico atravessa a placenta de ratas num grau mínimo. A droga não tem atividade teratogênica em ratos ou coelhos em doses orais superiores a 80 e 10 mg/kg/dia, respectivamente. Contudo, a supressão do crescimento fetal e o retardamento da ossificação foram observados nas doses mais altas em ratos. Quando administrados em ratos durante o final da gestação, morte materna e insuficiência no parto foram observadas com doses orais maiores que 2 mg/kg/dia. Estes efeitos, provavelmente, são secundários à hipocalcemia materna. Exposição sistêmica (AUC 0-24 h) sem nível de efeito em ratos foi similar àquela em pacientes com doença de Paget, e aproximadamente 6 vezes maior que a apresentada em pacientes com osteoporose induzida por corticosteroide. Exposição sistêmica em coelhos não foi medida.

O risedronato foi detectado em filhotes expostos a ratas lactantes por um período de 24 horas após a administração, indicando um pequeno grau de transferência láctea. Não é conhecido se o risedronato é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas sérias causadas por bisfosfonatos em lactentes, a decisão de parar com a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento deverá ser tomada levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Como com outros bisfosfonatos em modelos pré-clínicos, fetos de mães tratadas com risedronato mostraram mudanças na ossificação do esterno e/ou crânio em doses tão baixas quanto 3,2 mg/kg/dia. Isto é equivalente à dosagem humana de 30 mg e 6 vezes a dosagem humana de 5 mg baseada na área de superfície, mg/m². O tratamento com risedronato durante a concepção e gestação em doses de 3,2 mg/kg/dia resultou em hipocalcemia peri-parto e mortalidade de ratos recém-nascidos.

Populações especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de risedronato sódico ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

Restrições a grupos de risco

Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso do risedronato é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem estudos que demonstrem que o risedronato interfere na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-Medicamento

O risedronato sódico não é metabolizado sistematicamente, não interfere com as enzimas do citocromo P450 e apresenta baixa ligação proteica.

Os pacientes em estudos clínicos foram expostos a uma ampla variedade de medicações utilizadas concomitantemente (incluindo AINES, bloqueadores H2, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, tiazidas, glicocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, glicosídeos cardíacos) sem evidência de interações clinicamente relevantes.

Se considerado apropriado, o risedronato sódico pode ser utilizado concomitantemente com terapia de reposição hormonal.

A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como os alimentos.

O uso concomitante com antiácidos pode reduzir a absorção do risedronato sódico. Portanto, esses medicamentos devem ser administrados em diferentes períodos.

Interação Medicamento-Alimento

Alimentos e líquidos (exceto água) podem interferir na absorção do risedronato. Portanto, ACTONEL deve ser administrado conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACTONEL 150 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos ovais de coloração azul clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Para assegurar a adequada absorção de ACTONEL, os pacientes devem administrá-lo:

- Antes do café da manhã: no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida (exceto água) do dia.

A água é a única bebida que deve ser tomada com ACTONEL. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e outros minerais, portanto, não devem ser utilizadas (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O paciente deve ficar em posição vertical e ingerir o comprimido com quantidade suficiente de água (pelo menos 120 mL), para facilitar o transporte até o estômago. O comprimido deve ser ingerido inteiro, sem ser mastigado ou chupado. O paciente não deve deitar por 30 minutos após a ingestão de ACTONEL.

Caso o paciente opte por tomar o medicamento em outro horário, a tomada deve ser feita no mínimo 2 horas antes ou após a ingestão de qualquer alimento ou líquido, exceto água não mineral.

Posologia

Uso adulto: a dose recomendada é de 1 comprimido de ACTONEL, por via oral, uma vez ao mês. O **comprimido** deve ser tomado no **mesmo dia de cada mês**.

Posologia em populações especiais

. **Pacientes Idosos:** nenhum ajuste de dose é necessário, uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação são semelhantes em idosos (> 60 anos de idade) comparado com indivíduos mais jovens. Isto também foi demonstrado em pacientes mais idosos, acima de 75 anos e na população na pós-menopausa.

. **Pacientes com insuficiência renal:** nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina 30 a 60 mL/minuto). O uso do risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina menor que 30 mL/min.).

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de ACTONEL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser exclusivamente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Os pacientes que esquecerem a dose de ACTONEL devem ser instruídos a proceder da seguinte forma:

- Se a dose do próximo mês estiver programada para um período maior que 7 dias, o comprimido deve ser tomado na manhã após o paciente ter relembrado. Os pacientes devem então retornar a administração de ACTONEL no dia em que o comprimido é normalmente tomado.

- Se a dose do próximo mês estiver programada para 7 dias ou menos, os pacientes devem aguardar até o dia originalmente planejado para a próxima dose e então continuar tomando ACTONEL no dia previamente definido.

Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O risedronato sódico foi avaliado em estudos clínicos fase III envolvendo mais de 15.000 pacientes. A maioria das reações adversas observadas nos estudos clínicos foram de gravidade leve a moderada e geralmente não requereram a interrupção do tratamento.

As experiências adversas relatadas em estudos clínicos fase III em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa tratadas por até 36 meses com 5 mg/dia de risedronato sódico (n=5020) ou placebo (n=5048) e consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao risedronato sódico estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção (incidências versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100; < 1/10$); incomum ($\geq 1/1000; < 1/100$); raro ($\geq 1/10000; < 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$).

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: cefaleia.

Distúrbios oculares:

Incomum: irite

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: constipação, dispesia, náusea, dor abdominal, diarreia.

Incomuns: gastrite, esofagite, disfagia, duodenite, úlcera esofágica.

Raros: glossite, estenose esofágica.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética, artralgia e miose.

Investigações (hepatobiliares):

Raro: testes de função hepática anormais*

* Não houve incidência relevante nos estudos fase III para osteoporose; frequência baseada em eventos adversos/laboratoriais / reintrodução em estudos clínicos precoces.

A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes em um estudo multicêntrico e duplo-cego com duração de 1 ano, comparando risedronato sódico 5 mg administrado diariamente (n=642) e risedronato sódico 150 mg mensal (n=650), em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. As seguintes reações adversas adicionais consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao fármaco relatadas pelos investigadores e em uma freqüência de no mínimo 1% foram (incidência maior no grupo recebendo risedronato sódico 150 mg do que no grupo recebendo risedronato sódico 5 mg): vômitos (1,5% versus 0,6%), artralgia (1,5% versus 0,9%) e miose (1,1% versus 0,3%).

Distúrbios gerais:

Comum: reações de fase aguda (febre e/ou sintomas semelhante a gripe)

Relatos laboratoriais: foram observados em alguns pacientes leves diminuições nos níveis de cálcio e fosfato, as quais foram precoces, transitórias e assintomáticas.

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante o uso pós-comercialização (frequência desconhecida):

Distúrbios oculares:

Irite, uveíte

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Osteonecrose de mandíbula

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo:

Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizado, urticária e reações bolhosas de pele, algumas severas incluindo relatos isolados de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios do sistema imune:

Reações anafiláticas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem aguda com risedronato sódico.

Pode ocorrer diminuição no cálcio sérico em alguns pacientes após superdosagem substancial. Sinais e sintomas de hipocalcemia também podem surgir nesses pacientes.

A administração de leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio podem ajudar a reduzir a absorção de risedronato sódico. A lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido. Procedimentos padrão que são efetivos para o tratamento da hipocalcemia, incluindo a administração de cálcio intravenoso, podem restabelecer as quantidades de cálcio ionizado e aliviar os sinais e sintomas da hipocalcemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0269

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Norwich Pharmaceuticals, Inc.

Route 12, North Norwich, NY 13814

Estados Unidos da América

Embalado por:

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr. Otto Röhm Strasse, 2-4, 64331

Weiterstadt - Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

®Marca Registrada de Warner Chilcott Company, LLC

Atendimento ao Consumidor

0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB160409C

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2014	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4. CONTRAINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG COM REV CT BL AL/PVC INC X 1