

ACTONEL[®] CHRONOS
(risedronato sódico)

THERAMEX FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido Revestido de Liberação Retardada

35 mg

ACTONEL® CHRONOS

risedronato sódico

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada 35 mg: embalagem com 1, 2, 4 ou 12.

USO ORAL.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, edetato dissódico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, ácido esteárico, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, citrato de trietila, talco, óxido férrico amarelo, simeticona e polissorbato 80.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

1. INDICAÇÕES

ACTONEL CHRONOS 35 mg é indicado para:

- Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril.
- Tratamento da osteoporose em homens.
- Tratamento da osteoporose causada pelo uso de corticoides.
- Preservação da densidade mineral óssea de pacientes em tratamento prolongado com corticoide.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo comparativo entre a apresentação de 5mg de risedronato de liberação imediata (tomada diária, em jejum) e de 35mg de risedronato de liberação retardada (tomada semanal com ou sem café da manhã) foi realizada de forma aleatória e duplamente cegada. O objetivo primário foi o teste de não inferioridade baseado na mudança percentual da DMO lombar, comparando a linha basal e ao final da 52ª semana. Ao final de 1 ano o risedronato de 35mg de liberação retardada tomado antes ou após o café da manhã mostrou-se não inferior ao risedronato de 5mg de liberação imediata de tomada diária em jejum. As análises de DMO de quadril também mostraram-se similar entre os grupos. Ambas as apresentações foram bem toleradas e a frequência de eventos adversos foi similar⁽¹⁾.

Tratamento e Prevenção da Osteoporose na Pós-Menopausa:

Estudos randomizados, placebo controlados com risedronato sódico administrado uma vez ao dia na dose de 5mg em mulheres pós-menopausa, comparado ao placebo, demonstraram que o risedronato reduziu o risco de novas fraturas vertebrais e fraturas não vertebrais⁽²⁾.

No estudo VERT NA foram randomizadas 2458 mulheres entre grupo placebo e grupo risedronato. A redução do risco

relativo de fratura vertebral após 3 anos foi de 41% e de fraturas não vertebrais foi de 39 %. Uma análise já do primeiro ano, demonstrou que o risedronato conseguiu reduzir o risco de fratura vertebral em 65%. A densidade mineral aumentou significativamente quando comparado ao placebo e o osso formado foi histologicamente normal⁽²⁾.

No estudo VERT MN foram randomizadas 1226 mulheres entre grupo placebo e grupo risedronato. A redução do risco relativo de fratura vertebral após 3 anos foi de 49% e de fraturas não vertebrais foi de 33 %. Uma análise já do primeiro ano, demonstrou que o risedronato conseguiu reduzir o risco de fratura vertebral em 61%. A densidade mineral também aumentou significativamente quando comparado ao placebo⁽³⁾.

Uma análise combinada dos estudos VERT NA e VERT MN demonstrou uma redução significativa do risco de fraturas vertebrais já aos 6 meses de tratamento nos pacientes que receberam risedronato 5mg diário em comparação ao placebo e atingindo 69% de redução do risco de fratura com 1 ano após iniciada a terapia com risedronato⁽⁴⁾.

Análise combinada de quatro grandes estudos com risedronato na dose de 5mg diário analisou o risco de fraturas não vertebrais. Pode-se observar que a redução significativa das fraturas não vertebrais com o uso do risedronato foi observada já com 6 meses de tratamento e que com 1 ano de tratamento atingiu-se o índice de redução de risco das fraturas não vertebrais de 74%⁽⁵⁾.

Estudo randomizado, placebo controlado avaliou o risco de fratura de quadril em mulheres pós- menopausa. Um grupo de 5445 mulheres entre 70 e 79 anos com osteoporose e 3886 mulheres \geq 80 anos com um risco não esquelético para fratura de quadril e baixa densidade mineral no colo de fêmur, foram avaliadas. No grupo de mulheres entre 70 e 79 anos houve uma redução do risco relativo para fratura de quadril de 40 %. Dentro desse grupo, o subgrupo considerado de alto risco, que apresentava pelo menos uma fratura vertebral, a redução do risco relativo foi de 60%⁽⁶⁾.

Pode-se observar nas mais idosas (> 80 anos) uma proteção mais limitada do que esta descrita acima, devido a elevada importância dos fatores não esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade⁽⁶⁾.

Tratamento da osteoporose em homens

O uso de risedronato 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/semana com n=191). Todos os pacientes receberam suplementação de cálcio e vitamina D⁽⁷⁾.

Foram observados aumentos na densidade mineral óssea (DMO) já nos 6 meses seguintes ao 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⁽⁷⁾.

Metanálise avaliando estudos clínicos com o uso de risedronato em homens demonstrou que esta terapêutica proporcionou a redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em homens com osteoporose⁽⁸⁾.

Tratamento da osteoporose induzida por corticoides

Estudo clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, avaliou por 6 meses o uso de risedronato (5mg/dia) em adultos que faziam uso de altas doses de prednisolona (>0,5mg/kg/dia). Foram incluídos 120 pacientes (60 no grupo placebo e 60 no

grupo risedronato). Após 6 meses de tratamento observou-se um ganho de DMO no grupo risedronato (+0.7±0.3%; p=0.03) e uma perda no grupo placebo (-0.7±0.4%; p=0.12). Após ajuste de DMO basal, idade, sexo, índice de massa óssea e dosagem cumulativa de prednisolona, a diferença intergrupos na DMO vertebral demonstrou uma diferença significativa, com maior DMO no grupo risedronato (1.4%; p=0.006)⁽⁹⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-McClung MR, et al. Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronato 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int.* 2012 Jan; 23(1):267-76.doi: 10.1007/s00198-011-1971-y.

2-Harris ST, 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 Oct;282(14):1344-52.

3-Reginster JY, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.

4-Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr;20(4):433-9.

5-Harrington JT, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004 Feb;74(2):129-35.

6-McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Feb;344(5):333-40.

7-Boonen S, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):719-25.

8-Zhong ZM, et al. Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29(5):349-57.

9-Mok CC, et al. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2008 Mar;19(3):357-64.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O risedronato é um potente bisfosfonato piridinil que se liga à hidroxiapatita óssea e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

O risedronato é a terceira geração dos bisfosfonatos. Em estudos pré-clínicos, o risedronato demonstrou potente atividade anti-osteoclástica e antirreabsorção aumentando a massa óssea e a força biomecânica dose-dependente. A atividade do risedronato foi confirmada por marcadores ósseos medidos durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos.

Com o risedronato 5 mg diariamente, diminuição nos marcadores bioquímicos de remodelação óssea foi observada dentro de 1 mês de tratamento e alcançou o máximo de redução em 3-6 meses, permanecendo estável durante o curso da terapia. Estes dados demonstram que o risedronato causa uma redução moderada na reabsorção e remodelação óssea. O novo estado estacionário de equilíbrio se aproxima da taxa de remodelação óssea vista em mulheres na pré-menopausa. Num estudo de 2 anos comparando o Actonel 5 mg de liberação imediata usado diariamente (Grupo 1) com o Actonel 35 mg de liberação retardada usado uma vez por semana em regime de doses orais [por ex: ingerido tanto antes (Grupo 2) quanto depois do café-

da-manhã (Grupo 3)] em mulheres na pós-menopausa, não houve diferença significativa na alteração porcentual média a partir da linha base no colágeno urinário ligado ao N-telopeptídeo (NTX/Cr) entre os grupos de liberação imediata e de liberação retardada. Aos 2 anos, a redução média da linha base na urina NTX/Cr foi de 46% para o grupo 1, 51% para o grupo 2 e 49% para o grupo 3. Adicionalmente, a fosfatase alcalina ósseo-específica sérica aos 2 anos reduziu em 33% para o grupo 1, 35% para o grupo 2 e 35% para o grupo 3.

Num estudo de Actonel 35 mg de liberação imediata utilizado uma vez por semana em homens com osteoporose, a diminuição nos marcadores bioquímicos da remodelação óssea foi observada precocemente aos 3 meses e continuou a ser observada aos 24 meses.

Propriedades farmacocinéticas

- **Absorção**

A biodisponibilidade oral absoluta média de 30 mg de risedronato em comprimidos de liberação imediata é 0,63% (90% de intervalo de confiança [CI]: 0,54% a 0,75%) e é semelhante à solução oral. O pico de concentração (T_{max}) para o comprimido de liberação imediata é alcançado em aproximadamente 1 hora. Os comprimidos de liberação retardada (Actonel Chronos 35 mg) alcançam T_{max} em aproximadamente 3 horas quando administrados 4 horas antes da refeição. Usando dados de excreção urinária, a fração da dose absorvida do comprimido com revestimento entérico é independente da dose de risedronato sobre a faixa estudada (dose única, de 20 mg a 100 mg).

Efeito da alimentação

Foi realizado um estudo farmacocinético cruzado que avaliou o efeito da alimentação em relação à biodisponibilidade do Actonel 35 mg com revestimento entérico (EC) e o Actonel 35 mg de liberação imediata (IR). Uma avaliação da excreção urinária média de risedronato é resumida por regime de tratamento na Tabela 1.

Tabela 1 Média de Excreção Urinária de risedronato durante 72 Horas de Tratamento

| Parâmetro | 35mg IR 30-min antes da alimentação | 35mg IR em jejum (4 horas antes da alimentação) | 35mg EC com alimentação (5 minutos antes da alimentação) | 35mg EC em jejum (4 horas antes da alimentação) |
|---|-------------------------------------|---|--|---|
| A_e (μg) | 57,7366 | 124,6796 | 126,3972 | 179,9608 |
| A'_e (%) | 0,1649 | 0,3562 | 0,3611 | 0,5142 |
| A_e quantidade cumulativa de droga excretada na urina A'_e quantidade cumulativa de droga excretada na urina no intervalo de tempo indicado, normalizado para a dose e expresso em porcentagem | | | | |

A biodisponibilidade do Actonel Chronos diminuiu em aproximadamente 30% quando administrado imediatamente após um café da manhã rico em gordura em comparação com a administração 4 horas antes da refeição, entretanto, foi aproximadamente 2 vezes maior que a biodisponibilidade do Actonel comprimidos de liberação imediata administrado 30 minutos antes de um café da manhã rico em gordura. A biodisponibilidade do Actonel Chronos administrado após o café da manhã rico em gordura foi semelhante à do Actonel comprimidos de liberação imediata administrado 4 horas antes da refeição. A biodisponibilidade do Actonel Chronos administrado 4 horas antes de refeição foi aproximadamente 3 vezes

maior que a do Actonel comprimido de liberação imediata administrado 30 minutos antes do café da manhã rico em gordura.

- **Distribuição**

O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/kg em humanos. A ligação do risedronato às proteínas plasmáticas é cerca de 24%. Estudos pré-clínicos em ratos e cães tratados por via intravenosa com doses únicas de [¹⁴C] risedronato indicaram que 40-45% da dose foi distribuída nos ossos após 72 horas. Ao mesmo tempo, os níveis de risedronato nos tecidos moles de ratos e cães foram, pelo menos, 40 e 16 vezes mais baixos que a dose nos ossos respectivamente. O restante da dose foi excretado, principalmente, na urina. Isto é susceptível de ser consideravelmente mais baixo em humanos que excretam 65% da dose administrada por via intravenosa na urina em 24 horas. Depois de uma dose múltipla em ratos, o acúmulo de risedronato foi observado nos ossos, mas não nos tecidos moles.

- **Metabolismo**

Não há evidência de metabolismo sistêmico de risedronato.

- **Eliminação**

Aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas. 85% de uma dose intravenosa é recuperada na urina depois de 28 dias. O clearance renal médio é 105 mL/min e o clearance total médio é 122 mL/min para os comprimidos de liberação imediata. A diferença reflete primariamente o clearance não renal ou clearance devido à adsorção óssea. O clearance renal não é dependente da concentração e há uma relação linear entre o clearance renal e o clearance de creatinina. No mesmo estudo farmacocinético mencionado no item “Absorção”, foi medido o percentual da dose excretada na urina. O risedronato não absorvido é eliminado inalterado nas fezes. Após a absorção, o perfil concentração-tempo sérico é multifásico com meia-vida inicial de aproximadamente 1,5 horas e meia-vida exponencial terminal de 480 horas. Embora a taxa de eliminação nos ossos humanos seja desconhecida, a meia-vida de 480 horas é hipotética para representar a dissociação do Actonel da superfície do osso.

- **Populações especiais**

Pacientes pediátricos: A segurança e a eficácia do risedronato não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

Gênero: A biodisponibilidade e farmacocinética após administração oral são semelhantes em homens e mulheres.

Pacientes idosos: Dos pacientes recebendo Actonel Chronos em estudos de osteoporose pós-menopausa, 59% tinham 65 anos ou mais, enquanto que 13% tinham 75 anos ou mais. Nenhuma diferença na segurança e eficácia foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens, e outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças de resposta entre pacientes jovens e idosos, mas uma sensibilidade maior em indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Etnia: Diferenças farmacocinéticas devido às etnias não foram estudadas.

Pacientes com insuficiência renal: risedronato é excretado intacto, primariamente, através dos rins. Existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal severa (clearance creatinina < 30 mL/min) e, portanto, Actonel não é recomendado para estes pacientes.

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance de creatinina ≥ 30 mL/min.

Pacientes com insuficiência hepática: Nenhum estudo foi realizado para assegurar a segurança e eficácia de Actonel em pacientes com insuficiência hepática. Risedronato não é metabolizado em ratos, cães e preparações de fígado humano. Quantidades insignificantes (< 0,1% da dose intravenosa) de risedronato são excretadas na bile de ratos. Portanto, é improvável que o ajuste de dose seja necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada em ratos (tratados por 104 semanas com dose superior a 24 mg/kg/dia) ou camundongos (tratados por 80 semanas com dose superior a 32 mg/kg/dia). Exposição sistêmica (AUC sérica 0-24h) na dose alta em ratos foi 160 vezes maior do que em humanos na dose de 30 mg/dia. A exposição sistêmica não foi avaliada em camundongos, mas a maior dose no estudo de carcinogenicidade foi, pelo menos, 30 vezes maior que a dose necessária para efeitos farmacológicos no osso. Assim, o risedronato sódico parece não ter potencial carcinogênico em doses terapêuticas.

Genotoxicidade

O risedronato não causou mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos nem danos ao DNA em hepatócitos de ratos in vitro. Em estudos de clastogenicidade, o risedronato foi positivo em um ensaio in vitro utilizando células de ovário de hamster chinês em concentrações citotóxicas (7-18% de sobrevivência celular), mas não houve evidência de danos cromossômicos quando o estudo foi repetido em concentrações levando a 48-74% de sobrevivência celular. Risedronato foi negativo em doses orais de até 1336 mg/kg em um ensaio in vivo (aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos).

Efeitos na Fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas não apresentou eventos adversos em doses orais de até 16 mg/kg/dia, correspondendo a exposição sistêmica (AUC sérica 0-24h) cerca de 30 vezes maiores do que em humanos na dose de 30 mg/dia. Nas doses mais altas, a toxicidade sistêmica, atrofia testicular e redução da fertilidade foram observadas em ratos machos, mas estes efeitos são susceptíveis de ter relevância clínica.

Osteomalácia

O potencial para o risedronato induzir osteomalácia foi investigado no modelo Schenk de ratos. Este ensaio é baseado no exame histológico da epífise dos ratos em crescimento após o tratamento medicamentoso. O risedronato não interferiu na mineralização óssea mesmo na maior dose testada (5 mg/kg/dia, por via subcutânea) que foi > 3000 vezes a menor dose antirreabsorção (1,5 µg/kg/dia). Estes dados indicam que o risedronato administrado em doses terapêuticas é improvável de induzir osteomalácia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACTONEL CHRONOS não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer excipiente;
- Pacientes com hipocalcemia (ver PRECAUÇÕES);
- Pacientes que não podem ficar em pé ou sentado durante pelo menos 30 minutos.
- Pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min).
- Durante a gravidez e lactação.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Suplementos de cálcio, antiácidos, suplementos contendo magnésio e ferro podem interferir com a absorção do ACTONEL CHRONOS, de modo que não devem ser ingeridos juntos. Assim, para obter o máximo de benefício do medicamento, ele deve ser utilizado de acordo com as instruções de dosagem (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR, principalmente nos pacientes com história de distúrbios esofágicos).

Hipocalcemia deve ser corrigida antes de começar o tratamento com ACTONEL CHRONOS. Disfunção do metabolismo ósseo e mineral, como por exemplo, deficiência de vitamina D e anormalidades da paratireoide, deve ser efetivamente tratada antes de iniciar o tratamento com o medicamento. Os pacientes devem receber suplemento de cálcio e vitamina D se a ingestão através da dieta não for adequada.

Assim como outros bisfosfonatos, o ACTONEL CHRONOS pode causar irritação na mucosa do trato gastrointestinal superior. Como este medicamento foi associado com esofagite, gastrite, ulcerações esofágicas e ulcerações gastroduodenais. O médico deve ficar atento se o paciente apresentar quaisquer sinais ou sintomas de uma possível reação esofágica, especialmente naqueles com histórico de doenças no trato gastrointestinal superior ou que estejam usando medicamentos contendo ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Assim, recomenda-se as seguintes precauções:

- Em pacientes que apresentam antecedentes de alteração esofágica que retardam o trânsito ou o esvaziamento esofágico (ex. estenose ou acalasia).
- Pacientes que são incapazes de permanecerem em posição ereta por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.
- Se o risedronato é dado a pacientes com problemas gastrointestinais superiores ou esofágicos ativos ou recentes (incluindo conhecido esôfago de Barrett).

Os médicos devem ser, particularmente, cautelosos para enfatizar a importância de tomar ACTONEL CHRONOS conforme as instruções e posologia recomendadas aos pacientes que têm história de distúrbios esofágicos. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, dor ao engolir, dor retroesternal ou aparecimento/piora da azia.

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

Osteonecrose da mandíbula, geralmente associada à extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer recebendo tratamento que incluíam a administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam em tratamento com quimioterapia e corticosteroides. Osteonecrose de mandíbula também foi reportada em pacientes com osteoporose e em tratamento com bisfosfonatos por via oral.

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

Durante o tratamento os pacientes devem evitar, se possível, os procedimentos dentais invasivos. Para os pacientes que desenvolvem osteonecrose da mandíbula durante o tratamento com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que necessitem de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram que a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduzam o risco de osteonecrose da mandíbula. Um julgamento clínico baseado na análise do risco/benefício de cada paciente deverá ser feito.

A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada com bisfosfonatos, principalmente em associação com a terapia de longo prazo. Possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e / ou fatores de risco locais, tais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que se apresentam com sintomas de ouvido, incluindo infecções de ouvido crônicas.

Fraturas atípicas do fêmur

Foram relatadas fraturas raras e atípicas do osso da coxa (Fêmur) com o uso de bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento em longo prazo (mais que 5 anos) para a osteoporose. Essas fraturas oblíquas transversais ou curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, mas em geral são mais comuns no meio do fêmur ou abaixo. Estas fraturas ocorrem após o mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes experimentam dor na coxa ou na virilha, muitas vezes associadas às características de imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar com uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur do outro lado também deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura atípica do fêmur. Cicatrização deficiente destas fraturas também foi relatada. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com bifosfonatos em pacientes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur, com base em uma avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos, os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer dor na coxa, quadril ou na virilha e qualquer paciente que apresente tais sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.

Não se sabe a que ponto outros agentes da classe de aminobisfosfonatos, incluindo ACTONEL CHRONOS, 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.

Efeito em Testes Laboratoriais

Bisfosfonatos são conhecidos por interferir com o uso de agentes imagiológicos do osso. Contudo, estudos específicos com

risedronato não foram conduzidos.

Pequena diminuição assintomática nos níveis séricos de cálcio e fósforo foi observada em alguns pacientes.

Gravidez e amamentação

Não existem dados suficientes sobre o uso de risedronato sódico em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O potencial risco para o ser humano é desconhecido. Estudos em animais indicam que uma pequena quantidade de risedronato sódico passa para o leite materno.

Risedronato sódico não deve ser usado durante a gravidez ou por mulheres que estão amamentando.

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 retardo 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

Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança em pacientes menores de 18 anos de idade não foi estabelecida.

Pacientes idosos e com redução da função renal

Vide POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Não foram realizados estudos formais de interação, no entanto não foram encontradas interações clinicamente relevantes com outros medicamentos durante os ensaios clínicos.

A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico.

Risedronato não é metabolizado sistemicamente, não induz nem inibe as enzimas microsossomais hepáticas metabolizadoras (citocromo P450) e tem baixa ligação proteica.

Os resultados de estudos in-vitro indicam que o agente quelante (EDTA) no revestimento do ACTONEL CHRONOS não resulta em mudanças na absorção de medicações concomitantes, incluindo aquelas com baixo índice terapêutico ou antivirais.

Um estudo cruzado, dose única, fase I, em 101 mulheres na pós-menopausa avaliou a biodisponibilidade relativa do ACTONEL CHRONOS ingerido antes do café da manhã e seguido de suplemento com 600 mg de cálcio/400 IU de vitamina D, comparado somente com o ACTONEL CHRONOS ingerido antes do café da manhã. A adição de suplemento de cálcio/vitamina D após a refeição resultou numa redução aproximada de 38% na quantidade de risedronato absorvido.

Apesar de não ter sido estudado, se considerado apropriado, o uso concomitante de ACTONEL CHRONOS com terapia de reposição hormonal pode ser considerado.

Um estudo cruzado, dose única, fase I, em 87 mulheres na pós-menopausa avaliou a absorção do ACTONEL CHRONOS seguindo 5 dias de terapia com esomeprazol 40 mg comparado com somente o uso de ACTONEL CHRONOS. Durante o uso concomitante com esomeprazol, a biodisponibilidade do ACTONEL CHRONOS é reduzida de 32% a 48% dependendo do tempo de administração do esomeprazol (antes do jantar ou antes do café da manhã, respectivamente).

Num estudo fase III avaliando o ACTONEL CHRONOS, a eficácia medida pela mudança porcentual média em BMD da linha base não foi diminuída em pacientes que reportaram uso concomitante de bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de próton (PPIs).

Suplementos de cálcio, antiácidos, suplementos contendo magnésio e ferro podem interferir com a absorção do ACTONEL CHRONOS, de modo que não devem ser ingeridos juntos.

Interação Medicamento-Alimento

Os alimentos não interferem na absorção do ACTONEL CHRONOS devido ao revestimento entérico do comprimido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACTONEL CHRONOS deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15-30°C)

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 ovais, de cor amarela e com a inscrição EC 35 gravada em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ACTONEL CHRONOS deve ser tomado imediatamente após o café da manhã. Para facilitar a sua chegada ao estômago e reduzir o risco de irritação no esôfago, o comprimido deve ser ingerido inteiro, com água e enquanto o paciente está sentado ou em pé.

O comprimido não deve ser mastigado, cortado ou amassado devido à potencial irritação orofaríngea e devido ao revestimento que é uma importante parte da formulação. Pacientes devem evitar deitar por 30 minutos depois de ingerir o comprimido.

A dose recomendada é de 35 mg uma vez por semana, ingerida sempre no mesmo dia de cada semana.

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário.

Pacientes com redução da função dos rins

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal média a moderada (clearance de creatinina 30 a 60 mL/minuto). O ACTONEL CHRONOS não é recomendado em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/minuto) devido aos dados clínicos limitados.

Suplementos de cálcio, antiácidos, suplementos contendo magnésio e ferro não devem ser ingeridos junto com ACTONEL CHRONOS (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Caso a dose não seja administrada no dia programado, a mesma deve ser administrada assim que possível. Nunca devem ser administradas 2 doses ao mesmo tempo ou em um intervalo de tempo menor que 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência é utilizada para as reações adversas a seguir:

Reação muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), muito rara ($< 0,01\%$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os ensaios clínicos de Fase IIIA foram projetados para incluir pacientes com histórico de distúrbio do trato gastrointestinal superior. Foi permitido aos pacientes o uso concomitante de AINEs e o ácido acetilsalicílico. Nestes pacientes, a incidência de reações adversas do trato gastrointestinal superior no grupo que usou Actonel foi semelhante ao do grupo placebo. Dor

abdominal e músculo-esquelética foram comumente relatadas (1% a 10%). Glossite, irite e duodenite foram relatadas raramente (0,1% a 1%). Houve relatos raros (<0,1%) de testes de função hepática anormais.

Achados laboratoriais: pequenas diminuições assintomáticas nos níveis séricos de cálcio e fósforo foram observadas em alguns pacientes. Actonel foi estudado por até três anos em mais de 5.000 mulheres inscritas nos ensaios clínicos Fase III para tratamento ou prevenção da osteoporose pós-menopausa. A maioria dos eventos adversos relatados nestes ensaios foram leves ou moderados em gravidade e não levaram à descontinuação do estudo. A incidência de eventos adversos graves no grupo placebo foi de 24,9% e no grupo utilizando Actonel foi de 26,3%. A porcentagem de pacientes que desistiram do estudo devido aos eventos adversos foi de 14,4% e 13,5% para os grupos placebo e o que utilizou Actonel, respectivamente. A Tabela 2 lista os eventos adversos relatados em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com Actonel e numa incidência mais elevada do que no grupo placebo nos ensaios clínicos Fase III de osteoporose pós-menopausa. Eventos adversos são mostrados sem atribuição de causalidade.

| Sistemas Orgânicos | Placebo % (N = 1744) | Actonel 5 mg % (N = 1742) |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Sistema Cardiovascular | | |
| Hipertensão | 9.4 | 10.6 |
| Sistema Digestivo | | |
| Dor Abdominal | 9.5 | 11.8 |
| Sistema músculo-esquelético | | |
| Distúrbios das articulações | 5.5 | 7.1 |
| Dor no pescoço | 4.6 | 5.4 |
| Dor nos ossos | 4.5 | 5.1 |
| Sistema nervoso | | |
| Tontura | 5.5 | 6.7 |
| Astenia | 4.5 | 5.1 |
| Sistema respiratório | | |
| Faringite | 5.2 | 6.0 |
| Rinite | 5.0 | 5.9 |
| Sistema sensorial | | |
| Catarata | 5.3 | 6.1 |

Achados endoscópicos: estudos clínicos de Actonel incluíram mais de 5.000 mulheres na pós-menopausa e incluiu pacientes com doença gastrointestinal pré-existente e uso concomitante de AINEs ou aspirina. Os investigadores foram incentivados a realizar endoscopias em qualquer paciente com queixas gastrointestinais moderada a grave. Estas endoscopias foram realizadas em igual número de pacientes entre os grupos tratados e placebo [75(11,9%) Actonle, 75 (14,5%) placebo]. Nos grupos de tratamento, a porcentagem de pacientes com mucosa de esôfago, gástrica e duodenal normais na endoscopia foi semelhante [placebo 20% e 21% Actonel]. Achados positivos na endoscopia também foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento [58 (82,9%) placebo e 57 (81,4%) Actonel].

Houve maior número de relatos de duodenite leve [11 (15,7%)] no grupo tratado com Actonel [7 (10%) placebo], no entanto, havia mais úlceras duodenais [33 (47,1%)] no grupo placebo [26 (37,1%) Actonel]. O número de pacientes que tiveram resultados positivos e desistiram dos estudos foi semelhante entre os grupos de tratamento [26 (37,1%) placebo e 27 (38,6%) Actonel] e não houve nenhuma evidência de úlceras ou erosões esofágicas, gástricas ou duodenais relacionadas ao tratamento.

Actonel foi estudado num ensaio Fase III de osteoporose induzida por corticosteroides que envolveu mais de 500 pacientes. O perfil de eventos adversos nesta população foi semelhante ao observado em estudos de osteoporose pós-menopausa, exceto para eventos músculo-esqueléticos, que foram relatados por > 10% dos pacientes e ocorreu em maior frequência no grupo tratado com Actonel 5 mg [75 (43,1%)] em comparação ao grupo placebo [57 (33,5%)]. As reações adversas relatadas [placebo 165 e 167 Actonel] tem sido, geralmente, leve ou moderada e não requereram a descontinuação do tratamento. A ocorrência de eventos adversos não parece estar relacionada com a idade do paciente, sexo ou raça.

A segurança do ACTONEL CHRONOS para o tratamento da osteoporose pós-menopausa foi avaliada num estudo duplo-cego, multicêntrico que comparou o Actonel 5 mg de uso diário (N=307) e Actonel Chronos 35 mg uma vez por semana administrado pelo menos 30 minutos antes do café da manhã (N=308) ou imediatamente após (N=307) o café da manhã, em mulheres na pós-menopausa com 50 anos ou mais. A duração do estudo foi de 2 anos, com 307 pacientes usando Actonel 5 mg e 615 pacientes usando Actonel Chronos 35 mg. Foram incluídos neste estudo clínico, pacientes com doença gastrointestinal preexistente (com exceção daqueles com resultado positivo para o teste de sangue oculto nas fezes ou história de doença inflamatória do intestino, má-absorção ou doença celíaca) e pacientes fazendo uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da bomba de próton e antagonistas H2. Todas as mulheres receberam suplementação diária de 1000 mg de cálcio mais 800-1000 IU de vitamina D.

A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes entre os grupos tratados com o comprimido de liberação imediata e o comprimido de liberação retardada. A incidência de todas as causas de mortalidade foi de 0,3% no grupo que tomou Actonel 5 mg e de 0,2% no grupo que tomou o Actonel Chronos 35 mg. A incidência de eventos adversos sérios foi de 10,1% no grupo que tomou Actonel 5 mg e de 10,4% no grupo que tomou Actonel Chronos 35 mg. A porcentagem de pacientes que desistiram do estudo devido aos eventos adversos foi de 9,1% no grupo que tomou o Actonel 5 mg e 10,1% no grupo que tomou o Actonel Chronos 35 mg. A tabela 3 lista os eventos adversos reportados em $\geq 2\%$ dos pacientes, combinando a dosagem do Actonel Chronos 35 mg tomados antes e depois do café da manhã. Os eventos adversos são mostrados sem atribuição de causalidade.

Tabela 3
Eventos Adversos Mais Comuns (>=2% em qualquer grupo de tratamento) que surgem durante o Tratamento

| | 5 mg IRBB | | 35 mg ECFB | | 35 mg ECBB | |
|---|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | Diário | | Semanal | | Semanal | |
| Sistemas Orgânicos | (N=307) | | (N=307) | | (N=308) | |
| Termo preferencial | n (%) nAE | | n (%) nAE | | n (%) nAE | |
| GLOBAL | 243 (79,2%) | 1025 | 250 (81,4%) | 1138 | 264 (85,7%) | 1219 |
| Infecções e Infestações | 119 (38,8%) | 193 | 135 (44,0%) | 247 | 133 (43,2%) | 241 |
| Nasofaringite | 24 (7,8%) | 29 | 32 (10,4%) | 38 | 38 (12,3%) | 48 |
| Gripe | 23 (7,5%) | 28 | 27 (8,8%) | 33 | 25 (8,1%) | 29 |
| Infecção do trato urinário | 20 (6,5%) | 21 | 21 (6,8%) | 27 | 22 (7,1%) | 29 |
| Bronquite | 20 (6,5%) | 26 | 17 (5,5%) | 25 | 21 (6,8%) | 24 |
| Infecção do trato respiratório superior | 9 (2,9%) | 9 | 13 (4,2%) | 13 | 12 (3,9%) | 17 |
| Faringite | 7 (2,3%) | 7 | 11 (3,6%) | 12 | 12 (3,9%) | 16 |
| Cistite | 12 (3,9%) | 13 | 9 (2,9%) | 12 | 6 (1,9%) | 6 |
| Gastrenterite | 7 (2,3%) | 7 | 9 (2,9%) | 9 | 10 (3,2%) | 10 |
| Herpes zoster | 3 (1,0%) | 3 | 8 (2,6%) | 8 | 3 (1,0%) | 3 |
| Sinusite | 8 (2,6%) | 8 | 4 (1,3%) | 6 | 3 (1,0%) | 3 |
| Distúrbios Gastrintestinais | 107 (34,9%) | 193 | 119 (38,8%) | 235 | 125 (40,6%) | 270 |
| Diarreia | 19 (6,2%) | 25 | 30 (9,8%) | 32 | 21 (6,8%) | 24 |
| Dor Abdominal | 10 (3,3%) | 11 | 19 (6,2%) | 21 | 20 (6,5%) | 23 |
| Dispepsia | 16 (5,2%) | 19 | 18 (5,9%) | 24 | 12 (3,9%) | 15 |
| Constipação | 11 (3,6%) | 13 | 17 (5,5%) | 17 | 17 (5,5%) | 17 |
| Vômito | 10 (3,3%) | 10 | 15 (4,9%) | 18 | 8 (2,6%) | 12 |
| Náusea | 15 (4,9%) | 17 | 12 (3,9%) | 15 | 14 (4,5%) | 16 |
| Dor abdominal superior | 8 (2,6%) | 9 | 11 (3,6%) | 15 | 26 (8,4%) | 37 |
| Hemorroida | 4 (1,3%) | 4 | 7 (2,3%) | 7 | 4 (1,3%) | 4 |
| Doença de refluxo gastroesofágico | 9 (2,9%) | 9 | 3 (1,0%) | 3 | 11 (3,6%) | 12 |
| Hérnia de hiato | 4 (1,3%) | 5 | 3 (1,0%) | 3 | 10 (3,2%) | 10 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | 95 (30,9%) | 157 | 103 (33,6%) | 179 | 114 (37,0%) | 174 |
| Artralgia | 33 (10,7%) | 38 | 29 (9,4%) | 39 | 27 (8,8%) | 33 |
| Dor nas costas | 27 (8,8%) | 31 | 29 (9,4%) | 36 | 29 (9,4%) | 31 |
| Dor nas extremidades | 13 (4,2%) | 14 | 17 (5,5%) | 18 | 14 (4,5%) | 16 |
| Dor musculoesquelética | 13 (4,2%) | 13 | 13 (4,2%) | 14 | 11 (3,6%) | 12 |
| Osteoartrite | 10 (3,3%) | 10 | 8 (2,6%) | 8 | 5 (1,6%) | 5 |
| Tendinite | 6 (2,0%) | 6 | 8 (2,6%) | 8 | 3 (1,0%) | 6 |
| Espasmos musculares | 9 (2,9%) | 9 | 5 (1,6%) | 5 | 12 (3,9%) | 16 |
| Dor no pescoço | 6 (2,0%) | 6 | 5 (1,6%) | 5 | 8 (2,6%) | 8 |
| Lesões, envenenamento e complicações processuais | 50 (16,3%) | 81 | 46 (15,0%) | 68 | 46 (14,9%) | 72 |
| Desmaio | 16 (5,2%) | 18 | 18 (5,9%) | 20 | 11 (3,6%) | 11 |
| Contusão | 14 (4,6%) | 15 | 11 (3,6%) | 12 | 8 (2,6%) | 12 |
| Distúrbios do sistema nervoso | 51 (16,6%) | 76 | 42 (13,7%) | 54 | 45 (14,6%) | 49 |
| Tontura | 10 (3,3%) | 10 | 10 (3,3%) | 10 | 11 (3,6%) | 12 |
| Dor de cabeça | 18 (5,9%) | 18 | 9 (2,9%) | 9 | 14 (4,5%) | 14 |
| Dor ciática | 7 (2,3%) | 7 | 5 (1,6%) | 6 | 2 (0,6%) | 2 |
| Distúrbios vasculares | 24 (7,8%) | 30 | 32 (10,4%) | 32 | 33 (10,7%) | 39 |
| Hipertensão | 20 (6,5%) | 23 | 20 (6,5%) | 20 | 21 (6,8%) | 22 |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo | 19 (6,2%) | 24 | 29 (9,4%) | 36 | 33 (10,7%) | 38 |
| Dermatite alérgica | 4 (1,3%) | 4 | 5 (1,6%) | 6 | 7 (2,3%) | 7 |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | 27 (8,8%) | 30 | 28 (9,1%) | 41 | 41 (13,3%) | 54 |
| Fadiga | 4 (1,3%) | 4 | 7 (2,3%) | 8 | 1 (0,3%) | 1 |

| | | | | | | |
|---|-----------|----|-----------|----|------------|----|
| Investigações | 19 (6,2%) | 28 | 26 (8,5%) | 30 | 28 (9,1%) | 33 |
| Aumento do hormônio paratireoideano sanguíneo | 3 (1,0%) | 3 | 2 (0,7%) | 3 | 7 (2,3%) | 8 |
| Distúrbios cardíacos | 20 (6,5%) | 23 | 24 (7,8%) | 35 | 31 (10,1%) | 43 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | 26 (8,5%) | 35 | 23 (7,5%) | 31 | 24 (7,8%) | 28 |
| Tosse | 10 (3,3%) | 11 | 9 (2,9%) | 9 | 6 (1,9%) | 6 |
| Distúrbios do metabolismo e nutricionais | 17 (5,5%) | 18 | 21 (6,8%) | 34 | 21 (6,8%) | 22 |
| Hipercolesterolemia | 6 (2,0%) | 6 | 13 (4,2%) | 13 | 9 (2,9%) | 9 |
| Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático | 7 (2,3%) | 7 | 15 (4,9%) | 15 | 9 (2,9%) | 9 |
| Anemia | 3 (1,0%) | 3 | 8 (2,6%) | 8 | 3 (1,0%) | 3 |
| Distúrbios psiquiátricos | 12 (3,9%) | 14 | 15 (4,9%) | 16 | 20 (6,5%) | 25 |
| Depressão | 5 (1,6%) | 5 | 6 (2,0%) | 6 | 7 (2,3%) | 7 |
| Distúrbios oculares | 22 (7,2%) | 27 | 14 (4,6%) | 17 | 16 (5,2%) | 20 |
| Catarata | 7 (2,3%) | 7 | 4 (1,3%) | 6 | 6 (1,9%) | 7 |
| Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos) | 11 (3,6%) | 11 | 13 (4,2%) | 13 | 12 (3,9%) | 13 |
| Distúrbios renal e urinário | 15 (4,9%) | 17 | 13 (4,2%) | 15 | 19 (6,2%) | 25 |
| Distúrbios do ouvido e labirinto | 18 (5,9%) | 21 | 11 (3,6%) | 11 | 7 (2,3%) | 8 |
| Vertigem | 7 (2,3%) | 10 | 7 (2,3%) | 7 | 3 (1,0%) | 3 |
| Distúrbios endócrinos | 12 (3,9%) | 14 | 7 (2,3%) | 7 | 13 (4,2%) | 16 |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e da amamentação | 13 (4,2%) | 14 | 6 (2,0%) | 8 | 9 (2,9%) | 13 |
| Distúrbios hepatobiliares | 4 (1,3%) | 4 | 5 (1,6%) | 10 | 11 (3,6%) | 12 |
| Distúrbios do sistema imune | 6 (2,0%) | 7 | 3 (1,0%) | 3 | 10 (3,2%) | 11 |
| Tratamento: IRBB = 5 mg/dia de risedronato de liberação imediata antes do café da manhã, ECFB = 35 mg/semana de risedronato de liberação retardada após o café da manhã, ECBB = 35 mg/semana de risedronato de liberação retardada antes do café da manhã. N = número de pacientes dentro do tratamento especificado. n(%) = número (percentual) de pacientes dentro da categoria e tratamento especificado. nAE = número de eventos adversos dentro da categoria e tratamento especificado. | | | | | | |

Reações de Fase Aguda: Sintomas compatíveis com a reação de fase aguda foram reportados com o uso de bisfosfonato. A incidência global dos sintomas compatíveis com a reação de fase aguda foi de 1,3% para o grupo que usou Actonel 5 mg liberação imediata, e 1,8% para o grupo que usou o Actonel Chronos 35 mg liberação retardada. Estas taxas de incidência são baseadas no relato de uma ou mais reação de fase aguda pré-especificada como sintomas dentro de 3 dias da primeira dose e por uma duração de 7 dias ou menos. Febre ou gripe com início no mesmo período foram relatadas por 7,5% de pacientes que usaram Actonel 5 mg liberação imediata e por 8,4% dos que usaram Actonel Chronos 35 mg liberação retardada.

Eventos Adversos Gastrointestinais: A incidência de eventos adversos gastrointestinais no grupo que usou Actonel 5 mg comparado com o grupo que usou Actonel Chronos 35 mg foi: dispepsia (5,2% vs 4,9%), diarreia (6,2% vs 8,3%), constipação (3,6% vs 5,5%), dor abdominal (3,3% vs 6,3%), dor abdominal superior (2,6% vs 6,0%), doença do refluxo esofágico (2,9% vs 2,3%).

Eventos Adversos Musculoesqueléticos: a incidência de eventos adversos musculoesqueléticos no grupo que usou Actonel 5 mg comparado com o grupo que usou Actonel Chronos 35 mg foi: artralgia (10,7% vs 9,1%), dor nas costas (8,8% vs 9,4%), dor musculoesquelética (4,2% vs 3,9%)

Descontinuação do tratamento: A incidência global de pacientes que descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos foi semelhante entre todos os grupos (9,1% vs 10,1% para o grupo que usou o medicamento de liberação imediata e o grupo que usou o medicamento de liberação retardada, respectivamente). A descontinuação do estudo no grupo que usou o Actonel 5 mg em comparação com o grupo que usou o Actonel Chronos 35 mg incluiu: diarreia (0,7% vs 0,7%), dor abdominal (0,7% vs 1,3%), dor abdominal superior (0,0% vs 1,1%), dor abdominal inferior (1% vs 0,0%), doença de refluxo esofágico (0,7% vs 0,2%), mialgia (0,3% vs 0,3%), artralgia (0,0% vs 0,5%).

Achados em Testes Laboratoriais: Os valores médios para cálcio, fósforo e magnésio séricos estavam dentro dos valores normais em todos os pontos e foram semelhantes entre todos os grupos de tratamento. As mudanças médias da linha de base em cada ponto pós-base foram pequenas para cada parâmetro, sem nenhuma diferença clinicamente importante entre os grupos de tratamento.

Os valores médios para o iPTH 1-84 sérico estavam dentro da média normal em todos os pontos e era semelhante entre os grupos de tratamento. Mudanças médias na linha de base para cada ponto pós-base foram pequenas e mais proeminentes no dia 14.

Em todos os grupos de tratamento, pequenas diminuições na média do cálcio sérico e a esperada diminuição recíproca na iPTH 1-84 foram vistas no dia 14; estas mudanças foram, como seria esperado, no início da terapia antirreabsorção, e não foram sintomáticas ou clinicamente significativas. Na semana 104, o número de pacientes mudando de normal para alta iPTH 1-84 foi similar entre os 3 grupos.

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 (1.8% vs. 1.4%).

Distúrbios oculares:

Incomum: irite*

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: constipação (5.0% vs. 4.8%), dispepsia (4.5% vs. 4.1%), náusea (4.3% vs. 4.0%), dor abdominal (3.5% vs. 3.3%), diarreia (3.0% vs. 2.7%).

Incomuns: gastrite (0.9% vs. 0.7%), esofagite (0.9% vs. 0.9%), disfagia (0.4% vs. 0.2%), duodenite (0.2% vs. 0.1%), úlcera esofágica (0.2% vs. 0.2%).

Raros: glossite (<0.1% vs. 0.1%), estenose esofágica (<0.1% vs. 0.0%).

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética (2.1% vs. 1.9%).

Investigações:

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.

Dados Pós-Comercialização

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

Distúrbios nos olhos: irite, uveíte.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: osteonecrose de mandíbula

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: hipersensibilidade e reações de pele, incluindo angioedema, rash generalizado, urticária e reações cutâneas bulbosas, algumas severas incluindo casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e vasculite leucocitoclástica.

Perda de cabelo.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

Distúrbios hepatobiliares: distúrbios hepáticos graves. Na maioria dos casos relatados os pacientes também foram tratados com outros produtos conhecidos por causar distúrbios hepáticos.

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações foram relatadas:

Raros: fraturas subtrocantérica atípica e femorais diafisárias (reação adversa da classe do bisfosfonato).

Muito raros: osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa da classe do bisfosfonato)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica 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 VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não existe informação específica para o tratamento da superdose com risedronato. Diminuição do cálcio sérico seguido de substancial superdose pode ser esperado em alguns pacientes. Sinais e sintomas de hipocalcemia podem ocorrer em alguns destes pacientes. Ainda que o impacto desta intervenção não tenha sido avaliado para ACTONEL CHRONOS, a administração de leite ou antiácidos (contendo magnésio, cálcio ou alumínio) pode ser útil para reduzir a absorção de risedronato. Em casos de superdosagem substancial, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido.

A formulação com revestimento entérico é menos sensível aos efeitos da ligação dos cátions divalentes. Procedimentos padrão que são efetivos para o tratamento da hipocalcemia, incluindo a administração de cálcio intravenoso, seria esperada para restabelecer as quantidades fisiológicas 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

Registro 1.9711.0007

Produzido por:

Balkanpharma – Dupnitsa AD
Dupnitsa - Bulgária

Registrado, Importado e Comercializado por:

Theramex Farmacêutica Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1653 Prédio 10
Bairro Jaguaré
CEP 05321-010 São Paulo - SP
CNPJ 16.927.572 / 0001-50

Esta bula foi aprovado pela Anvisa em 16/03/2026.

Atendimento ao Consumidor:



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 |
| 16/03/2026 | NA | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2025 | 1166668/25-8 | 11200 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Tranferência de Titularidade de Registro (operação comercial) | 15/12/2025 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 1 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 2 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 150 MG COM VER CT BL AL/PVC INC X 1 |

ACTONEL[®]
(risedronato sódico)

THERAMEX FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido Revestido

150 mg

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, indigo carmin FD&C azul, hipromelose, hiprolose, macrogol 4000, macrogol 8000 e dióxido de silício, dióxido de titânio.

Atenção: Contém o corante índigo carmin azul e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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).

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 gastrointestinais 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).

Referências Bibliográficas

- 1- Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
- 2- Harris ST, 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 Oct;282(14):1344-52.
- 3- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Feb;344(5):333-40.
- 4- Delmas PD, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2008 Jan;42(1):36-42.
- 5- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Feb;344(5):333-40.
- 6- Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001 Nov;10(9):887-95.
- 7- Taggart H et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2002 mar;77(3):262-70.

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. 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.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida ($t_{\text{máx}} \sim 1$ 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 gastrointestinal 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 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 incapacidade 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 ulceraçõesgastroduodenais. Os pacientes devem estar atentos às instruções de dosagem e avisar seu médico sobre qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Assim recomenda-se as seguintes precauções:

- 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 (incluindo conhecido esôfago de Barrett);
- 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, dor ao engolir, dor retroesternal ou aparecimento/piora da 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 os 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, corticosteróides, 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.

A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada com bisfosfonatos, principalmente em associação com a terapia de longo prazo. Possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e / ou fatores de risco locais, tais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que se apresentam com sintomas de ouvido, incluindo infecções de ouvido crônicas.

Fraturas atípicas do fêmur

Foram relatadas fraturas raras e atípicas do osso da coxa (Fêmur) com o uso de bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento em longo prazo (mais que 5 anos) para a osteoporose. Essas fraturas oblíquas transversais ou curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, mas em geral são mais comuns no meio do fêmur ou abaixo. Estas fraturas ocorrem após o mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes experimentam dor na coxa ou na virilha, muitas vezes associadas às características de imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar com uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur do outro lado também deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura atípica do fêmur. Cicatrização deficiente destas fraturas também foi relatada. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com bifosfonatos em pacientes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur, com base em uma avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos, os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer dor na coxa, quadril ou na virilha e qualquer paciente que apresente tais sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.

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 retardo 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.

Não existem dados suficientes sobre o uso de risedronato sódico em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O potencial risco para o ser humano é desconhecido. Estudos em animais indicam que uma pequena quantidade de risedronato sódico passa para o leite materno.

Risedronato sódico não deve ser usado durante a gravidez ou por mulheres que estão amamentando.

Populações especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de risedronato sódico ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Portanto, o risedronato sódico não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

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.

Insuficiência hepática: Não foram realizados estudos para avaliar a segurança ou a eficácia do risedronato sódico nessa população. O risedronato sódico não é metabolizado através do fígado, portanto, não há ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

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 sistemicamente, 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, glicocorticóides, 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.

Não foram realizados estudos formais de interação, no entanto não foram encontradas interações clinicamente relevantes com outros medicamentos durante os ensaios clínicos.

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).

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 claro, com as gravações “RSN” em um dos lados e “150 mg” no outro lado.

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, aberto 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 lembrado. 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 foi de gravidade leve a moderada e geralmente não requereu 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 (1.8% vs. 1.4%).

Distúrbios oculares:

Incomum: irite*

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: constipação (5.0% vs. 4.8%), dispepsia (4.5% vs. 4.1%), náusea (4.3% vs. 4.0%), dor abdominal (3.5% vs. 3.3%), diarreia (3.0% vs. 2.7%).

Incomuns: gastrite (0.9% vs. 0.7%), esofagite (0.9% vs. 0.9%), disfagia (0.4% vs. 0.2%), duodenite (0.2% vs. 0.1%), úlcera esofágica (0.2% vs. 0.2%).

Raros: glossite ($< 0.1\%$ vs. 0.1%), estenose esofágica ($< 0.1\%$ vs. 0.0%).

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética (2.1% vs. 1.9%), artralgia e mialgia.

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 frequência 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 mialgia (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 e vasculite leucocitoclástica.

Perda de cabelo.

Distúrbios do sistema imunológico:

Reações anafiláticas.

Distúrbios hepatobiliares:

Distúrbios hepáticos graves. Na maioria dos casos relatados os pacientes também foram tratados com outros produtos conhecidos por causar distúrbios hepáticos.

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações foram relatadas:

Raros: fraturas subtrocantérica atípica e femorais diafisárias (reação adversa da classe do bisfosfonato).

Muito raros: osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa da classe do bisfosfonato)

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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. Em casos de superdosagem substancial, 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

Registro 1.9711.0007

Produzido por:

Balkanpharma-Dupnitsa AD

Dupnitsa – Bulgária

Registrado, Importado e Distribuído por:

Theramex Farmacêutica Ltda.

Av. Engenheiro Billings, 1653 Prédio 10

Bairro Jaguaré

CEP 05321-010 São Paulo - SP

CNPJ 16.927.572 / 0001-50

Esta bula foi aprovado pela Anvisa em 16/03/2026.

Atendimento ao Consumidor:



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 |
| 16/03/2026 | NA | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/09/2025 | 1166668/25-8 | 11200 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Tranferência de Titularidade de Registro (operação comercial) | 15/12/2025 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 1 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 2 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 150 MG COM VER CT BL AL/PVC INC X 1 |