

MODELO DE BULA

ACTONEL® 150 MG risedronato sódico

sanofi aventis

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos 150 mg: embalagem com 1.

USO ORAL. USO ADULTO.

Composição

Cada comprimido revestido contém:

risedronato sódico (equivalente a 139,2 mg de ácido risedrônico) 150 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, índigo carmim FD&C azul, hipromelose, hiprolose, macrogol 400, macrogol 8000, dióxido de silício e dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ACTONEL 150 mg é um medicamento à base de risedronato sódico, um bisfosfonato piridinil, que inibe a perda de material ósseo e preserva a mineralização deste osso.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

ACTONEL 150 mg está indicado no tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ACTONEL 150 mg está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula, em pacientes com baixos níveis de cálcio no sangue, na gravidez e amamentação e em pacientes com insuficiência renal grave. Também está contraindicado em 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.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Alimentos, bebidas (exceto água) e drogas 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 150 mg. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (ver item Posologia).

Os bisfosfonatos foram relacionados a esofagites, gastrites, ulcerações de esôfago e úlceras duodenais. 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 mesmos devem procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomas de irritação no esôfago, assim como dificuldade para engolir, dor ao engolir, dor atrás do osso do peito (esterno) ou aparecimento/piora da azia.

Na experiência pós-marketing, 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.

A suplementação de cálcio e vitamina D deve ser considerada se a ingestão na dieta for inadequada.

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.

Exames preventivos com apropriada avaliação odontológica deve ser considerado antes do início do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo: câncer, quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e 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, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que aconselhem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

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

Antes do início do tratamento, o paciente deve ser avaliado quanto a distúrbios ósseos ou do metabolismo mineral (como deficiência de vitamina D).

A avaliação clínica do médico deve determinar o plano de conduta para cada paciente baseado na avaliação individual do risco/benefício.

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

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser exclusivamente pela via oral, isto é, tomado pela boca.

Gravidez

O risco potencial para humanos é desconhecido. ACTONEL 150 mg só deve ser utilizado durante a gravidez, se o risco benefício justificar o potencial risco para a mãe e o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

ACTONEL 150 mg não deve ser utilizado durante a amamentação. A decisão de descontinuar a amamentação ou o produto, deve considerar a importância do medicamento para mãe.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para risedronato sódico em idosos.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia 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 grave.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante os estudos clínicos não foi observada qualquer interação clinicamente relevante com outros medicamentos.

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

Alimentos, bebidas (exceto água) e drogas 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 150 mg. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (ver item Posologia).

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

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Para assegurar a adequada absorção nos pacientes que utilizam ACTONEL 150 mg, deve-se administrá-lo com água antes do café da manhã - no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida do dia (ver item Interações Medicamentosas).

A água é a única bebida que deve ser tomada com ACTONEL 150 mg. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

Os pacientes devem utilizar ACTONEL 150 mg enquanto estiverem na posição vertical (em pé ou sentado), com um copo de água (≥ 120 mL) para auxiliar a chegada ao estômago. Os pacientes não devem deitar por 30 minutos após ingestão de ACTONEL 150 mg (ver item Precauções e Advertências).

Caso opte-se 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.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

POSOLOGIA

A dose recomendada nos adultos é de 1 comprimido de ACTONEL 150 mg, por via oral, uma vez ao mês. O **comprimido** deve ser tomado no **mesmo dia de cada mês**.

- **Posologia para situações especiais**

- . Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário.

- . Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso do risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

. Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia de ACTONEL 150 mg ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

• **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Os pacientes que esquecerem a dose de ACTONEL 150 mg devem ser instruídos a proceder da seguinte forma:

▪ Se a dose do próximo mês estiver programada para ser tomada em oito dias ou mais, o comprimido deve ser tomado na manhã após o paciente ter lembrado. Os pacientes devem então retornar a tomada de ACTONEL 150 mg no dia em que o comprimido é normalmente tomado.

▪ Se a dose do próximo mês estiver programada para ser tomada em 7 dias ou menos, os pacientes devem aguardar o dia do próximo mês originalmente planejado e então continuar tomando ACTONEL 150 mg no dia previamente definido.

Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.
NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

Comprimidos revestidos ovais de coloração azul clara.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item Aspecto Físico.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

Experiências adversas relatadas em estudos clínicos fase III em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa tratadas até 36 meses com risedronato sódico 5mg/dia (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 (incidência versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$; $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Desordens do sistema nervoso:

Comum: dor de cabeça (1,8% versus 1,4%).

Desordens oculares:

Incomum: inflamação da íris*.

Desordens gastrintestinais:

Comuns: prisão de ventre (5,0% versus 4,8%), má digestão (4,5% versus 4,1%), enjoo (4,3% versus 4,0%), dor abdominal (3,5% versus 3,3%), diarreia (3,0 % versus 2,7 %).

Incomuns: gastrite (0,9% versus 0,7%), inflamação do esôfago (0,9% versus 0,9%), dificuldade para engolir (0,4% versus 0,2%), inflamação do duodeno (0,2% versus 0,1%), úlcera de esôfago (0,2% versus 0,2%).

Raros: inflamação da língua ($< 0,1\%$ versus 0,1%), estreitamento do esôfago ($< 0,1\%$ versus 0,0%).

Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética (2,1% a 1,9%).

Distúrbios gerais:

Comum: reações de fase aguda (febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe).

Investigações:

Raro: testes de função hepática anormal*

* 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 2 anos, comparando risedronato sódico 5 mg diariamente (n=642) e risedronato sódico 150 mg utilizado uma vez ao mês (n=650), em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. As seguintes reações adversas adicionais, consideradas possível ou provavelmente relacionadas à droga, relatadas pelos investigadores e em uma frequência de no mínimo 1% foram (incidência maior no grupo risedronato sódico 150 mg do que no grupo risedronato sódico 5 mg): vômitos (1,7% versus 0,6%), artralgia (1,5% versus 0,9%) e mialgia (1,2% versus 0,3%).

Resultados laboratoriais: foram observadas em algumas pacientes leves diminuições nos níveis de cálcio sérico e fosfato, as quais foram precoces, transitórias e assintomáticas.

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

Desordens oculares: inflamação da íris e da úvea.

Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conectivos: osteonecrose de mandíbula.

Desordens cutâneas e do tecido subcutâneo: hipersensibilidade e reações de pele, incluindo angioedema, rash generalizado e reações bolhosas de pele, algumas graves incluindo relatos isolados de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica.

Desordens do sistema imune: reação anafilática.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Nenhuma informação específica está disponível no tratamento de superdosagem aguda com risedronato sódico.

Leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio devem ser administrados para se ligarem ao risedronato sódico e reduzir sua absorção. Em casos de superdosagens substanciais, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

ACTONEL 150 mg deve ser mantido dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que liga a hidroxiapatita ao osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Os estudos pré-clínicos com risedronato sódico demonstraram potente atividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada por medidas 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 e alcance da diminuição máxima em 3-6 meses. Em um estudo com duração de 2 anos, 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 durante 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 significativo 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 acima de 150 mg). 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 em torno de 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. 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. A droga não absorvida é eliminada 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 antiinflamatórios 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 como aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. É desconhecida a relevância clínica destas observações. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva do que 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 foram também observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora não seja clara a significância clínica destes resultados. 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 evitou testes com doses mais elevadas. Os estudos atuais em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

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.

Demais estudos de eficácia: Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282(14):1344-52. / Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18(2):75-85. / Harrington JT, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif tissue int* 2004; 74: 129 – 135. / McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001;344(5):333-40. / Mellström MD, Sörenson OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–8. / Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):536-42. / Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11(7):615-20. / Reginster JY, Minne HW, Sörenson OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al, on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.

INDICAÇÕES

ACTONEL 150 mg está indicado no tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas (ver item Propriedades Farmacodinâmicas).

CONTRAINDICAÇÕES

ACTONEL 150 mg está contraindicado:

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar

Desta forma, para assegurar a adequada absorção nos pacientes que utilizam ACTONEL 150 mg, deve-se administrá-lo:

. Com água, antes do café da manhã: no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida do dia (ver item Interações Medicamentosas).

A água é a única bebida que deve ser tomada com ACTONEL 150 mg. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas (ver item 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 150 mg.

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.

Cuidados de conservação depois de aberto

Depois de aberto, ACTONEL 150 mg deve ser mantido dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 - 30 °C).

POSOLOGIA

A dose recomendada nos adultos é de 1 comprimido de ACTONEL 150 mg, por via oral, uma vez ao mês. O **comprimido** deve ser tomado no **mesmo dia de cada mês**.

• Posologia para situações especiais

. Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário, visto 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 sobre população na pós-menopausa.

. Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso do risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min.) (ver itens Contraindicações e Propriedades Farmacocinéticas).

. Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia de ACTONEL 150 mg ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

• Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Os pacientes que esquecerem a dose de ACTONEL 150 mg 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 tomada de ACTONEL 150 mg 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 do próximo mês originalmente planejado e então continuar tomando ACTONEL 150 mg no dia previamente definido.

Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Alimentos, bebidas (exceto água) e drogas 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 150 mg. 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 no período pós-menopausa 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.

Os bisfosfonatos foram relacionados a esofagites, gastrites, ulcerações de esôfago e úlceras duodenais. Os prescritores devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções de dosagens e alertar para 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 permanecerem em posição ereta (sentados ou em pé) por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.

Os mesmos 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.

Na experiência pós-marketing, 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.

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com ACTONEL 150 mg. Outras alterações ósseas e do metabolismo mineral (ex. disfunção da paratireóide, hipovitaminose D) devem ser tratadas quando iniciada a terapia com ACTONEL 150 mg. A adequada quantidade de cálcio e vitamina D no organismo é importante para todos os pacientes, especialmente para os que possuem a Doença de Paget, nos quais o turnover ósseo é significativamente elevado.

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

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, 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 aconselhem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

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

Antes do início do tratamento, o paciente deve ser avaliado quanto a distúrbios ósseos ou do metabolismo mineral (como deficiência de vitamina D).

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

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: nenhum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi observado.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de ACTONEL 150 mg administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser exclusivamente pela via oral.

Gravidez

Estudos em animais sugerem a ocorrência de hipocalcemia durante gestação e efeitos sobre a ossificação fetal. O risco potencial para humanos é desconhecido. ACTONEL 150 mg só deve ser utilizado durante a gravidez, se o risco benefício justificar o potencial risco para a mãe e o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

Lactação

ACTONEL 150 mg não deve ser utilizado durante a lactação. A decisão de descontinuar a amamentação ou o produto, deve considerar a importância do medicamento para mãe.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para risedronato sódico em idosos, visto que a população alvo é de mulheres na pós-menopausa. Uma dosagem específica para idosos não é necessária. Isso também foi demonstrado em idosos com idade igual ou superior a 75 anos.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia 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 grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min.)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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.

Alimentos, bebidas (exceto água) e drogas 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 150 mg. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (ver item Posologia).

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Experiências adversas relatadas em estudos clínicos fase III em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa tratadas até 36 meses com risedronato sódico 5mg/dia (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 (incidência versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$; $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Desordens do sistema nervoso:

Comum: dor de cabeça (1,8% versus 1,4%).

Desordens oculares:

Incomum: irite*

Desordens gastrintestinais:

Comuns: constipação (5,0% versus 4,8%), dispepsia (4,5% versus 4,1%), náusea (4,3% versus 4,0%), dor abdominal (3,5% versus 3,3%), diarreia (3,0% versus 2,7%).

Incomuns: gastrite (0,9% versus 0,7%), esofagite (0,9% versus 0,9%), disfagia (0,4% versus 0,2%), duodenite (0,2% versus 0,1%), úlcera esofágica (0,2% versus 0,2%).

Raros: glossite ($< 0,1\%$ versus 0,1%), estenose esofágica ($< 0,1\%$ versus 0,0%).

Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conectivos:

Comum: dor musculoesquelética (2,1% a 1,9%).

Distúrbios gerais:

Comum: reações de fase aguda (febre e sintomas semelhantes aos da gripe).

Investigações

Raro: testes de função hepática anormal*

* 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 2 anos, comparando risedronato sódico 5 mg 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 à droga relatadas pelos investigadores e em uma frequência de no mínimo 1% foram (incidência maior no grupo

risedronato sódico 150 mg do que no grupo risedronato sódico 5 mg): vômitos (1,7% versus 0,6%), artralgia (1,5% versus 0,9%) e mialgia (1,2% versus 0,3%).

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

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

Desordens oculares: irite, uveíte

Desordens musculoesqueléticas e de tecidos conectivos: osteonecrose de mandíbula

Desordens cutâneas e do tecido subcutâneo: hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizado e reações bolhosas de pele, algumas severas incluindo relatos isolados de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica.

Desordens do sistema imune: reações anafiláticas.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível no tratamento de superdosagem aguda com risedronato sódico. Pode-se esperar diminuição no cálcio sérico após superdosagem substancial. Em alguns destes pacientes podem também ocorrer sinais e sintomas de hipocalcemia.

Leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio devem ser administrados para se ligarem ao risedronato sódico e reduzir sua absorção. Em casos de superdosagens substanciais, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido.

ARMAZENAGEM

ACTONEL 150 mg deve ser mantido dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

MS 1.1300.0269

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP n° 5.854

Fabricado por:

Norwich Pharmaceuticals, Inc.

6826 State Highway RT. 12

North Norwich, NY 13814

Estados Unidos

Embalado por:

Warner Chilcott Deutschland GmbH - Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano - São Paulo

CEP 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

®Marca Registrada de Warner Chilcott Deutschland GmbH

IB160409A

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.