

ACTONEL[®] CHRONOS
(risedronato sódico)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido de Liberação Retardada
35 mg

Leia sempre a bula. Ela traz informações importantes e atualizadas sobre o medicamento.

ACTONEL® CHRONOS

risedronato sódico

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada 35 mg; embalagem com 2 ou 4.

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, Eudragit® L30D-55, citrato de trietila, talco, óxido férrico amarelo, simeticona e polissorbato 80.

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-Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, Songcharoen S, Rizzoli R, Di Munno O, Horlait S, Valent D, Watts NB. 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 percentual 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	35mg IR em jejum (4 horas antes da	35mg EC com alimentação (5	35mg EC em jejum (4 horas antes da

	alimentação	alimentação)	minutos antes da alimentação)	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 [^{14}C] 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 \geq 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 demonstram 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)

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimidos 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.

Table 2: Eventos Adversos relatados por $\geq 5\%$ de pacientes tratado com Actonel		
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
Renite	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%) Actonel, 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 Gastrointestinais	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	27 (8,8%)	30	28 (9,1%)	41	41 (13,3%)	54

administração					
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 de

Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 MÉDICA

MS 1.1300.0269

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Norwich Pharmaceuticals, Inc.

6826 State Highway 12, Norwich, New York (NY) 13815

Estados Unidos da América

Embalado por:

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr. Otto-Röhm-Strasse 2-4

64331 Weiterstadt

Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB161015

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/11/2016.

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
12/01/2016	1153159/16-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2011	855559/11-1	(1498) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de nova forma farmacêutica no País	01/04/2013	Submissão inicial do texto de bula da nova forma farmacêutica de Actonel	VP/VPS	35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 2 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 4
03/11/2016		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4. CONTRAIINDICAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES E 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE	VP/VPS	35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 2 35 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 4

