

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Actonel 35 mg comprimido gastrorresistente

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 35 mg de risedronato de sódio (equivalente a 32,5 mg de ácido risedrónico).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido gastrorresistente oval, amarelo, com "EC 35" gravado numa das faces. As dimensões do comprimido são as seguintes: largura 13 mm, comprimento 6 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose após a menopausa, com elevado risco de fraturas (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada para adultos é um Actonel 35 mg comprimido gastrorresistente, administrado por via oral uma vez por semana. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada semana.

Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos do risedronato em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

#### Populações especiais

##### Idosos

Dos doentes que receberam risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes em estudos de osteoporose pós-menopáusia, 59% tinham 65 anos ou mais, enquanto 13% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais em segurança e eficácia entre esses doentes e doentes mais jovens.

##### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromissorenal ligeiro a moderado. O uso de risedronato de sódio está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2).

#### População pediátrica

Não se recomenda o uso de risedronato de sódio em crianças com idade inferior a 18 anos dado não existirem dados suficientes relativamente à segurança e eficácia (ver também secção 5.1).

#### Modo de administração

Actonel 35 mg comprimido gastrorresistente deve ser tomado por via oral pela manhã imediatamente após o pequeno-almoço. A administração em condições de jejum pode levar a um aumento do risco de dor abdominal superior (ver secções 4.8 e 5.2).

O comprimido deve ser ingerido inteiro e não chupado ou mastigado. De modo a facilitar a chegada ao estômago, o comprimido deve ser ingerido numa posição vertical, acompanhado de um copo de água simples ( $\geq 120$  ml). O doente não deve deitar-se durante os primeiros 30 minutos após a ingestão do comprimido (ver secção 4.4).

Deve ser considerada a hipótese de administrar suplementos de cálcio e vitamina D, nos casos em que os aportes do regime alimentar são inadequados.

Os doentes devem ser instruídos que, se uma dose for esquecida, ela deve ser tomada no dia em que se lembrarem. Os doentes devem então voltar a tomar o comprimido uma vez por semana no dia habitual. Não se devem tomar dois comprimidos no mesmo dia.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia (ver secção 4.4).

Gravidez e aleitamento.

Compromisso renal grave (depuração de creatinina  $< 30$  ml/min).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os medicamentos contendo catiões polivalentes (tais como cálcio, magnésio, ferro e alumínio) interferem com a absorção dos bifosfonatos e não devem ser tomados ao mesmo tempo que os comprimidos de risedronato (ver secção 4.5). No sentido de atingir a eficácia pretendida, é necessário que a adesão à terapêutica seja rigorosa (ver secção 4.2).

A eficácia dos bifosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a existência de baixa densidade mineral óssea e/ou fratura prevalente.

Idade avançada ou fatores de risco clínicos de fratura por si só não são razão suficiente para iniciar o tratamento da osteoporose com um bifosfonato.

A evidência que suporta a eficácia dos bifosfonatos, incluindo o risedronato, em pessoas muito idosas ( $> 80$  anos) é limitada (ver secção 5.1).

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início da terapêutica com risedronato. Outros distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (isto é, disfunção da paratiroideia e hipovitaminose D) devem ser tratados na altura em que a terapêutica com risedronato é iniciada.

#### Reações adversas gastrointestinais superiores

Os bifosfonatos têm sido associados à ocorrência de esofagite, gastrite, úlceras esofágicas e úlceras gastroduodenais. Deste modo deve-se ter atenção:

- Em doentes com antecedentes de patologia esofágica, que possa retardar o trânsito esofágico ou o seu esvaziamento como, por exemplo, acalásia ou estenose esofágica.
- Em doentes impossibilitados de permanecer na posição vertical durante pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.
- Se o risedronato de sódio for administrado em doentes com problemas gastrointestinais do trato superior ou esofágicos ativos ou recentes (incluindo esófago de Barrett).

Os médicos devem acentuar aos doentes a importância de prestar atenção às instruções sobre a posologia e de estar alerta para quaisquer sinais e sintomas de uma possível reacção esofágica. Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos atempadamente se desenvolverem sintomas de irritação esofágica tais como disfagia, dor a engolir, dor retrosternal ou aparecimento/agravamento de azia.

#### Osteonecrose da mandíbula

Foi observada osteonecrose do maxilar, normalmente associada a extração dentária e/ou infeção local (incluindo osteomielite) em doentes com cancro a receber tratamento, incluindo principalmente a administração intravenosa de bifosfonatos. Muitos destes doentes estavam também a receber tratamento quimioterápico e com corticoesteroides. Foi também observada osteonecrose do maxilar em doentes com osteoporose a receber tratamento com bifosfonatos orais.

Deverá ser feita uma consulta dentária com medidas preventivas odontológicas antes de se iniciar o tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes (ex: tumores, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides e má higiene dentária).

Durante a fase de tratamento, estes doentes deverão evitar realizar tratamentos dentários invasivos, se possível. Para doentes que desenvolvem osteonecrose do maxilar enquanto estão a receber tratamento com terapêutica de bifosfonatos, uma cirurgia dentária poderá exacerbar esta condição. No caso de doentes que necessitem de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram se a descontinuação do tratamento com bifosfonatos reduz o risco de osteonecrose do maxilar.

A avaliação clínica feita pelo médico assistente deve orientar a gestão do plano de tratamento de cada doente baseada na avaliação benefício-risco.

#### Osteonecrose do canal auditivo externo

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contralateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação benefício-risco individual. Durante o tratamento com bifosfonatos, os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido gastrorresistente, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os medicamentos que contêm catiões polivalentes (como cálcio, magnésio, ferro e alumínio) interferem na absorção dos bifosfonatos e não devem ser tomados ao mesmo tempo que os comprimidos de risedronato (ver secção 4.4).

O risedronato de sódio não apresenta metabolização sistémica, não induz as enzimas do citocromo P450 e tem uma reduzida ligação às proteínas.

A administração concomitante de risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes com o esomeprazol, inibidor da bomba de prótons, aumentou a biodisponibilidade do risedronato. A concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva de tempo de concentração plasmática (AUC) foram aumentadas em 60% e 22%, respectivamente, mas as implicações clínicas medidas pelas alterações na densidade de massa corporal não foram estatisticamente significativas.

Se for considerado apropriado, o risedronato de sódio pode ser utilizado concomitantemente com suplementos de estrogénios.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de risedronato de sódio em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para o ser humano é desconhecido.

##### Amamentação

Estudos em animais indicaram que uma pequena quantidade de risedronato de sódio passa para o leite materno.

O risedronato de sódio não pode ser utilizado durante a gravidez ou por mulheres a amamentar.

## Fertilidade

Não existem dados adequados sobre os efeitos do risedronato na fertilidade humana. Estudos em animais mostraram efeitos adversos em exposições consideravelmente superiores aos do homem (ver secção 5.3).

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do risedronato de sódio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

#### Resumo do perfil de segurança

Os efeitos colaterais mais comumente reportados com comprimidos de risedronato são distúrbios gastrointestinais, incluindo dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas, obstipação; dor musculoesquelética e dor de cabeça.

#### Lista tabulada de reações adversas de estudos clínicos

O risedronato de sódio foi estudado em ensaios clínicos de fase III que envolveram mais de 15 000 doentes. A maioria dos efeitos indesejáveis observados nos ensaios clínicos foi de gravidade ligeira a moderada e não necessitou, na maior parte dos casos, de interrupção do tratamento.

Os efeitos adversos notificados na fase III de ensaios clínicos em mulheres após menopausa com osteoporose e considerados como possível ou provavelmente relacionados com risedronato de sódio, encontram-se descritos na seguinte listagem de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Gripe	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas		Hiperparatireoidismo secundário	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercalcemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão	

Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, parestesia, hipoestesia	
Afeções oculares		Irite *, hiperemia ocular, conjuntivite, visão turva	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem	
Vasculopatias		Afrontamento, hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, incluindo dor abdominal superior e dor abdominal inferior, obstipação, dispepsia, náuseas, diarreia, vômitos	Gastrite, Gastrite por Helicobacter, esofagite, disfagia, duodenite, úlcera esofágica, desconforto abdominal, distensão abdominal, esofagite erosiva, gastrite erosiva, hematoquezia, hipercloridria, eructação, flatulência, gastrite atrófica, doença do refluxo gastroesofágico, gengivite, hemorroidas, hérnia de hiato, melena, sensibilidade abdominal, estomatite aftosa, colite, boca seca, incontinência fecal, hipertrofia da mucosa gástrica, inflamação gastrointestinal, dor gastrointestinal, hipoestesia oral, inchaço dos lábios, odinofagia, língua inchada	Estenose esofágica, glossite
Afeções hepatobiliares			Testes anormais da função hepática*
Afeções dos tecidos		Eritema, Púrpura de	

cutâneos e subcutâneos		Henoch-Schonlein, urticária, dermatite alérgica, prurido, erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores musculoesqueléticas	Artralgia, dor nas costas, espasmo muscular, mialgia, dor nas extremidades, dor nos ossos, fadiga muscular, fraqueza muscular, dor no pescoço, dor na mandíbula	
Doenças renais e urinárias		Nefrolitíase	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Cisto no ovário	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia, arrepios, fadiga, doença semelhante à gripe, desconforto no peito, dor no peito, edema facial, edema periférico, dor, pirexia	
Exames complementares de diagnóstico		Cálcio e fósforo no sangue diminuído, frequência cardíaca irregular, análise de urina anormal, transaminases aumentadas, fosfatase alcalina no sangue aumentada, hormona paratiroideia no sangue aumentada, sangue oculto, contagem de plaquetas diminuída	

\* Os estudos de fase III de osteoporose não demonstraram incidências relevantes; a frequência foi estimada com base nos dados de eventos adversos, rechallenge e laboratoriais nos primeiros ensaios clínicos.

#### Descrição dos eventos adversos selecionados

##### Doenças gastrointestinais

No estudo de fase III, comparando risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes e risedronato de sódio 5 mg/dia (libertação imediata), mais

doentes que usaram AINE/aspirina relataram eventos adversos emergentes do tratamento gastrointestinal superior do que aqueles que não usaram.

A frequência de doentes que relataram tais eventos foi:

- 22,0% em utilizadores de AINE/aspirina versus 15,7% nos não utilizadores de AINE/aspirina no grupo de 35 mg imediatamente após o pequeno-almoço
- 29,8% em utilizadores de AINE/aspirina versus 15,3% nos não utilizadores de AINE/aspirina no grupo de 35 mg 30 minutos antes do pequeno-almoço
- 22,4% em utilizadores de AINE/aspirina vs 13,4% nos não utilizadores de AINE/aspirina no grupo de 5 mg de libertação imediata antes do pequeno-almoço

Observou-se uma maior incidência de dor abdominal superior quando os comprimidos gastrorresistentes de risedronato 35 mg foram tomados em jejum 30 minutos antes do pequeno-almoço.

A frequência de eventos adversos emergentes do tratamento gastrointestinal inferior foi de 22,1% no grupo de 35 mg imediatamente após o pequeno-almoço, 20,1% no grupo de 35 mg 30 minutos antes do pequeno-almoço e 15,6% no grupo de libertação imediata de 5 mg.

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

Raros: Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa à classe de bisfosfonatos).

Muito raros: Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa à classe de bisfosfonatos).

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Afeções oculares

Irite, uveíte, inflamação da órbita

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Osteonecrose da mandíbula

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema e reações bolhosas da pele, algumas graves incluindo relatos isolados da síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e vasculite leucocitoclástica.

Perda de cabelo

Doenças do sistema imunitário

Reação anafilática

Afeções hepatobiliares

Distúrbios hepáticos graves. Na maioria dos casos relatados, os doentes também foram tratados com outros produtos que causam distúrbios hepáticos..

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe disponível informação específica quanto ao tratamento da sobredosagem com o risedronato de sódio.

Após uma sobredosagem substancial, podem esperar-se diminuições nos níveis séricos de cálcio. Em alguns desses doentes, podem também ocorrer sinais e sintomas de hipocalcemia.

Com o objetivo de se ligarem ao risedronato de sódio e reduzir a sua absorção, deve ser administrado leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio.

O impacto desta intervenção para Actonel 35 mg comprimidos gastrorresistentes não foi avaliado. A formulação do Actonel 35 mg comprimidos gastrorresistentes é menos sensível aos efeitos de ligação de cátions divalentes. Os procedimentos padrão que são eficazes para o tratamento da hipocalcemia, incluindo a administração intravenosa de cálcio, devem restaurar quantidades fisiológicas de cálcio ionizado e aliviar sinais e sintomas de hipocalcemia.

Nos casos de sobredosagem substancial, a lavagem gástrica pode ser considerada, para remoção do fármaco não absorvido se realizada dentro de 30 minutos após a ingestão.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.2 – Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Bifosfonatos. Código ATC: M05 BA07.

#### Mecanismo de ação

O risedronato de sódio é um piridinil bifosfonato que se liga à hidroxiapatite do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea encontra-se reduzida, enquanto que a atividade osteoblástica e a mineralização óssea estão preservadas.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos pré-clínicos, o risedronato de sódio demonstrou uma potente actividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, bem como um aumento dependente da dose da massa óssea e da força biomecânica esquelética. A atividade do risedronato foi confirmada através de medições dos marcadores bioquímicos da renovação óssea, durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Nos estudos de mulheres na pós-

menopausa, foram observadas reduções nos marcadores bioquímicos da renovação óssea no mês 3 e nos momentos subsequentes. Os decréscimos nos marcadores bioquímicos da renovação óssea foram semelhantes com os comprimidos semanais gastrorresistentes de risedronato de 35 mg e o risedronato de 5 mg por dia em todos os momentos.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### Tratamento da Osteoporose na Pós-menopausa

Com base nos efeitos sobre a variação média da DMO das vértebras lombares, o risedronato 35 mg comprimidos gastrorresistentes (n=307 após o pequeno-almoço e n=308 antes do pequeno-almoço) demonstrou ser equivalente ao risedronato 5 mg comprimidos diários (n=307), num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, de dois anos, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

Os comprimidos gastrorresistentes de risedronato 35 mg administrados antes ou após o pequeno-almoço mostraram ser terapêuticamente equivalentes a risedronato 5 mg por dia (formulação de libertação imediata) num estudo multicêntrico e duplo-cego de 2 anos em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. O objetivo primário de eficácia da alteração percentual em relação à linha de base na DMO da coluna lombar na semana 52 foi alcançado. Os objetivos secundários de eficácia incluíram alteração percentual da linha de base na DMO da coluna lombar na semana 104; fraturas não vertebrais na semana 104 que foram consistentes com o desfecho primário; e alteração nos marcadores de remodelação óssea. A Tabela 2 apresenta a análise de eficácia primária em 1 ano (População de Análise Primária), bem como os resultados de 2 anos (População de Objetivo da Semana 104).

Tabela 2 BMD da coluna lombar (LS) - variação percentual da linha de base nos objetivos a 1 e 2 anos [a]			
	Risedronato 5 mg diário, libertação imediata N=307	Risedronato 35 mg uma vez por semana gastrorresistente após o pequeno-almoço N=307	Risedronato 35 mg uma vez por semana gastrorresistente antes do pequeno-almoço N=308
Eficácia Primária (LOCF), a 1 ano [c]			
n	270	261	271
LS Média (IC 95%)	3,1* (2,7, 3,5)	3,3* (2,9, 3,7)	3,4* (3,0, 3,8)
Diferença Média LS [b] (IC 95%)		-0,2 (-0,8, 0,3)	-0,3 (-0,9, 0,3)
Objetivo de 2 anos [d]			
n	274	265	273
LS Média (IC 95%)	4,1 (3,7, 4,6)	5,2 (4,7, 5,7)	5,1 (4,6,5,6)
Diferença Média LS [b] (IC 95%)		-1,1 (-1,8, -0,4)	-0,9 (-1,6, -0,2)
N = número de doentes com intenção de tratar no tratamento especificado; n = número de doentes com valores no início e na consulta. * Indica uma diferença estatisticamente significativa da linha de base determinada a partir do IC 95% não ajustado para comparações múltiplas. [a] a 1 e 2 anos LOCF			

[b] A diferença média do LS é de 5 mg por dia, menos tratamento semanal com 35 mg.

[c] Com base na população OP (todos os doentes ITT que tinham dados analisáveis da DMO da coluna lombar na linha de base e no objetivo da semana 52 LOCF)

[d] Com base na população do objetivo da semana 104 (todos os doentes ITT que tinham dados analisáveis da DMO da coluna lombar na linha de base e no objetivo da semana 104 LOCF)

O programa clínico para o risedronato de sódio administrado uma vez por dia estudou o efeito do risedronato de sódio sobre o risco de fraturas da anca e vertebrais, e envolveu mulheres no início e numa fase adiantada da pós-menopausa, com ou sem fraturas. Foram estudadas doses diárias de 2,5 mg e 5 mg e todos os grupos, incluindo os grupos de controlo, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais eram baixos). O risco relativo e absoluto de novas fraturas vertebrais e da anca foi estimado através da análise do tempo até ao primeiro evento.

- Dois ensaios controlados por placebo (n=3.661) incluíram mulheres após a menopausa com menos de 85 anos, com fraturas vertebrais de início. A administração diária de risedronato de sódio 5 mg durante 3 anos reduziu o risco de novas fraturas vertebrais, quando comparada com o grupo controlo. Nas mulheres com pelo menos 2 ou pelo menos 1 fratura vertebral, a redução do risco relativo foi de 49% e 41%, respetivamente (incidência de novas fraturas vertebrais com o risedronato de sódio foi 18,1% e 11,3%, e com placebo foi 29% e 16,3%, respetivamente).

- Dois ensaios adicionais controlados por placebo incluíram mulheres após a menopausa com mais de 70 anos, com ou sem fraturas vertebrais de início. Foram incluídas mulheres com 70-79 anos com DMO do colo do fémur T score < -3 SD [escala do fabricante, i.e. -2,5 SD usando a NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) e pelo menos um fator de risco adicional. Mulheres com > 80 anos podiam ser incluídas com base em pelo menos um fator de risco não ósseo para a fratura da anca ou em baixa densidade mineral óssea no colo do fémur. A significância estatística da eficácia do risedronato de sódio versus placebo só é atingida quando os dois grupos de tratamento de 2,5 mg e 5 mg são analisados em conjunto. Os resultados seguintes são apenas baseados em análises a posteriori de subgrupos definidos pela prática clínica e as definições atuais da osteoporose:

No subgrupo de doentes com DMO do colo do fémur T-score < -2,5 SD (NHANES III) e pelo menos uma fratura vertebral de início, o risedronato de sódio administrado durante 3 anos reduziu o risco de fraturas da anca em 46%, em relação ao grupo de controlo (incidência de fraturas da anca nos grupos de risedronato de sódio de 2,5 mg e 5 mg combinados foi 3,8%, com placebo foi 7,4%);

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de risedronato de sódio tem sido investigada num estudo a 3 anos (estudo multicêntrico randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, de grupo paralelo com a duração de um ano, seguido de 2 anos de tratamento aberto) a decorrer em doentes pediátricos entre os 4 e os 16 anos com osteogénese imperfeita ligeira a moderada. Neste estudo, doentes com peso entre os 10-30 kg receberam 2,5 mg/dia de risedronato e doentes com peso superior a 30 kg receberam 5 mg/dia de risedronato.

Após a conclusão de um ano do estudo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, demonstrou-se um aumento estatisticamente significativo na DMO da coluna lombar do grupo risedronato versus grupo placebo; contudo foi identificado no grupo risedronato um aumento do número de doentes com pelo menos uma fratura vertebral morfológica (identificada por raio X), versus o grupo placebo. Durante o período duplamente cego de um ano, a percentagem de doentes que notificaram fraturas diagnosticadas clinicamente foi de 30,9% no grupo risedronato e de 49,0% no grupo placebo. No período de tratamento aberto em que todos os doentes receberam risedronato (do mês 12 ao mês 36), foram notificadas fraturas diagnosticadas clinicamente por 65,3% dos doentes inicialmente randomizados para o grupo placebo e por 52,9% dos doentes inicialmente randomizados para o grupo risedronato.

Em conclusão, os resultados não suportam o uso de risedronato de sódio na população pediátrica com osteogénese imperfeita ligeira a moderada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O tempo para atingir o pico de concentração ( $T_{máx}$ ) do comprimido gastrorresistente de risedronato 35 mg é de ~ 3 horas quando administrado pela manhã, 4 horas antes de uma refeição. A biodisponibilidade relativa dos comprimidos gastrorresistentes de risedronato 35 mg administrados após um pequeno-almoço com alto teor de gordura foi 2 a 4 vezes maior que a formulação de libertação imediata correspondente administrada 30 minutos antes de um pequeno-almoço com alto teor de gordura.

### Efeito dos alimentos

A presença de alimentos não afetou significativamente a biodisponibilidade dos comprimidos gastrorresistentes.

### Distribuição

No ser humano, o volume de distribuição médio no estado estacionário é de 6,3 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 24%.

### Biotransformação

Não existem evidências que suportem a existência de um metabolismo sistémico do risedronato de sódio.

### Eliminação

Aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina nas primeiras 24 horas e 85% de uma dose administrada por via endovenosa é recuperada na urina após os primeiros 28 dias. A depuração renal média é de 105 ml/min e a depuração total média é de 122 ml/min; esta diferença é provavelmente atribuível à depuração devida à adsorção para o osso. A depuração renal não depende da concentração, existindo uma relação linear entre a depuração renal e a depuração da creatinina. O risedronato de sódio não absorvido é eliminado inalterado nas fezes. Após a administração oral, o perfil de concentração sérica/tempo revela três fases de eliminação, com uma semivida terminal de 480 horas.

### Populações especiais

#### Idosos

Não é necessário ajuste posológico.

Utilizadores de ácido acetilsalicílico/AINE's

Entre os utilizadores habituais de ácido acetilsalicílico ou AINE's (3 ou mais dias por semana) a incidência de eventos adversos gastrointestinais superiores em doentes tratados com risedronato de sódio foram semelhantes aos dos doentes controlo (ver secção 4.5).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Nos estudos toxicológicos realizados no cão e no rato, observaram-se efeitos tóxicos hepáticos dependentes da dose de risedronato de sódio; estes efeitos manifestaram-se, fundamentalmente, através da elevação das enzimas hepáticas com alterações histológicas no rato. A relevância clínica destes dados não é conhecida. A toxicidade testicular ocorreu no rato e no cão em exposições consideradas excessivas da exposição com terapêutica humana. Incidentes de irritação das vias aéreas superiores relacionadas com a dose foram frequentemente verificadas em roedores. Verificaram-se efeitos similares com outros bifosfonatos. Foram também observados efeitos no trato respiratório inferior em estudos de longa duração em roedores, embora o significado clínico destes achados não seja claro.

Os resultados de um estudo de toxicidade de dose repetida de 13 semanas em cães comparando a formulação gastrorresistente de risedronato com risedronato convencional mostraram um perfil de toxicidade semelhante para as duas formulações.

Toxicidade reprodutiva

Um estudo de fertilidade em ratos machos e fêmeas não mostrou efeitos adversos em doses orais de até 16 mg/kg/dia, correspondendo à exposição sistémica (AUC sérica 0-24h) cerca de 30 vezes maior do que em humanos que receberam doses de 30 mg/dia. Em doses mais altas, toxicidade sistémica, atrofia testicular e fertilidade reduzida foram observadas em ratos machos, mas é improvável que esses efeitos tenham relevância clínica.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, com exposições ao fármaco semelhantes à exposição clínica, observaram-se alterações da ossificação no esterno e/ou no crânio dos fetos de ratos medicados com risedronato, bem como o desenvolvimento de hipocalcemia e mortalidade nos ratos fêmeas que levaram a gravidez a termo. Não houve evidência de teratogénese a 3,2 mg/Kg/dia no rato e 10 mg/kg/dia no coelho, embora os dados disponíveis sejam somente sobre um número reduzido de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas.

Estudos de genotoxicidade e carcinogénese não demonstraram qualquer risco em particular no ser humano.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do Comprimido:

Celulose microcristalina (E460)  
Sílica, anidra coloidal  
Edetato dissódico  
Amidoglicolato de sódio  
Ácido esteárico  
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento entérico:  
Copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1)  
Citrato de trietilo (E1505)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo E172  
Simeticone  
Polissorbato 80 (E433)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

5 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC transparente/alumínio, acondicionados em embalagens de cartão.  
Embalagens de blisters contendo 1, 2, 4, 10, 12 ou 16 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1, D01 YE64  
Irlanda

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

nº de registo: 5799564

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08-10-2020

Data da renovação: 21-07-2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Outubro de 2024