

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Risedronato de sódio Farnoz 35 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40,17 mg de risedronato de sódio hemi-pentahidratado equivalente a 35 mg de risedronato de sódio..

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada 133,58 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido redondo, biconvexo, cor de laranja claro, com 9 mm de diâmetro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose após a menopausa, para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Tratamento da osteoporose estabelecida após a menopausa, para reduzir o risco de fraturas da anca (ver secção 5.1).

Tratamento da osteoporose no homem com elevado risco de fraturas (ver secção 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

##### Populações especiais

###### Idosos

Não é necessário ajuste de dose dado que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares nos idosos (>60 anos) quando comparados com sujeitos mais jovens.

Isto também é válido para os muito idosos, na população após menopausa com idade igual ou superior a 75 anos.

##### Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal 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 secção 5.1).

#### Modo de administração

A absorção do risedronato de sódio é afetada pelo consumo de alimentos; assim, para garantir uma absorção adequada, os doentes devem tomar Risedronato de sódio Farmoz:

- Antes do pequeno-almoço: Pelo menos 30 minutos antes da ingestão dos primeiros alimentos, outros medicamentos ou bebidas do dia (excetuando água).

Os doentes devem ser instruídos que, se uma dose for esquecida, devem tomar um comprimido de Risedronato de sódio Farmoz 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.

O comprimido deve ser ingerido inteiro e não chupado ou mastigado. De modo a facilitar a chegada ao estômago, Risedronato de sódio Farmoz 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.

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.

### 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 alimentos, bebidas (excetuando a água simples) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como cálcio, magnésio, ferro e alumínio) interferem com a absorção dos bifosfonatos e não devem ser tomados ao mesmo tempo que o Risedronato de sódio Farmoz (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 muitos idosos (> 80 anos) é limitada (ver secção 5.1).

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 esfago 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 reação 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.

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início da terapêutica com Risedronato de sódio Farmoz. 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 de sódio Farmoz é iniciada.

Foram notificados casos de 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 corticoesteróides. Foram também notificados casos de 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 em 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.

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 infecção 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 infecções crônicas do ouvido.

#### Fraturas atípicas do fêmur

Foram notificados casos de fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes em tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fêmur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocãter 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 fêmur 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 fêmur 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 fêmur incompleta.

#### Excipientes

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Não foram realizados estudos formais relativos às interações medicamentosas do risedronato de sódio. No entanto, nos ensaios clínicos realizados com o fármaco, não foram identificadas interações clinicamente relevantes com outros medicamentos.

O uso concomitante de medicação contendo catiões polivalentes (tais como cálcio, magnésio, ferro e alumínio) interfere com a absorção do risedronato de sódio (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.

Nos ensaios de Fase III com risedronato de sódio na osteoporose com administração diária, a utilização de ácido acetilsalicílico ou AINEs foi relatada por 33% e 45% dos doentes, respetivamente. No ensaio de Fase III com administração uma vez por semana em mulheres após menopausa, o uso de ácido acetilsalicílico ou AINEs foi relatado por 57% e 40% dos doentes, respetivamente. Entre os utilizadores regulares de ácido acetilsalicílico ou de AINEs (3 ou mais dias por semana) a

incidência de eventos adversos no trato gastrointestinal superior em doentes tratados com risedronato de sódio, foi similar à dos doentes do grupo de controlo.

Se for considerado apropriado, o risedronato de sódio pode ser utilizado concomitantemente com suplementos de estrogénios (apenas em mulheres).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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 risco potencial para o ser humano é desconhecido. 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.

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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, tratadas até 36 meses com risedronato de sódio 5 mg/dia (n=5020) ou com placebo (n=5048) 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 (incidência vs placebo encontra-se descrita dentro de parentesis):

- muito frequentes ( $\geq 1/10$ );
- frequentes ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ );
- pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ );
- raros ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ );
- muito raros ( $< 1/10\ 000$ )

##### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias (1.8% vs 1.4%)

##### Afeções oculares

Pouco frequentes: irite\*

##### Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação (5.0% vs 4.8%), dispepsia (4.5% vs 4.1%), náuseas (4.3% vs 4.0%), dor abdominal (3.5% vs 3.3%), diarreia (3.0% vs 2.7%)

Pouco frequentes: 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%)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos  
Frequentes: dores musculoesqueléticas (2.1% vs 1.9%)

Exames complementares de diagnóstico  
Raros: testes de função hepática anormais\*

\*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.

Num estudo multicêntrico, de um ano, em dupla ocultação, comparando o risedronato de sódio 5 mg diário (n=480) com o risedronato de sódio 35 mg semanal (n=485) em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, os perfis globais de segurança e tolerabilidade foram semelhantes. Os seguintes eventos adversos considerados como possível ou provavelmente relacionados com o fármaco pelos investigadores foram notificados (incidência maior no grupo do risedronato de sódio 35 mg do que no grupo do risedronato de sódio 5 mg): doenças gastrointestinais (1.6% vs 1.0%) e dor (1.2% vs 0.8%).

Num estudo de dois anos em homens com osteoporose, os perfis globais de segurança e tolerabilidade foram semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. Os eventos adversos descritos foram consistentes com os observados anteriormente em mulheres.

Dados laboratoriais

Descidas ligeiras, precoces, assintomáticas e transitórias dos níveis séricos de cálcio e fósforo foram observadas em alguns doentes.

Durante a utilização pós-comercialização foram observadas as seguintes reações adversas adicionais (frequência desconhecida):

Afeções oculares

Irite, uveíte

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Osteonecrose do maxilar

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angiedema, erupção cutânea generalizada, urticária e reações cutâneas bulhosas, algumas graves, incluindo notificações isoladas de síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e vasculite leucocitoclástica.

Alopécia

Doenças do sistema imunitário

Reação anafilática

Afeções hepatobiliares

Distúrbios hepáticos graves. Na maioria dos casos notificados os doentes também foram tratados com outros medicamentos conhecidos por provocar lesões hepáticas.

Durante a experiência pós-comercialização foram notificadas as seguintes reações:  
Raros Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos).

Muito raros: Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos).

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 ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto: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, são expectáveis 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, devem ser administrados leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio. Nos casos de sobredosagem substancial, a lavagem gástrica pode ser considerada, para remoção do risedronato de sódio não absorvido.

## 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 atividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, bem como um aumento da massa óssea e da força biomecânica esquelética dose-dependente. A atividade do risedronato de sódio foi confirmada através de medições dos marcadores bioquímicos da renovação óssea, durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Nos estudos em mulheres pós-menopáusicas, as reduções dos marcadores bioquímicos da renovação óssea foram observadas no período de 1 mês, atingindo o seu máximo em 3 a 6 meses. As reduções nos marcadores bioquímicos de renovação óssea foram semelhantes com o risedronato de sódio semanal e o risedronato de sódio 5 mg diário aos 12 meses. Num estudo em homens com osteoporose, as reduções dos marcadores bioquímicos da renovação óssea foram observadas no ponto mais recente a 3 meses e continuaram a observar-se aos 24 meses.

#### Eficácia e segurança clínicas

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

Associados à osteoporose pós-menopausa estão um número de fatores de risco, incluindo a baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, menopausa precoce, história de tabagismo e história familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose são fraturas. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Com base nos efeitos sobre a variação média da DMO das vértebras lombares, o risedronato de sódio (n=485) demonstrou ser equivalente ao risedronato de sódio 5 mg diário (n=480) num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.

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). O efeito do tratamento foi observado logo no final do primeiro ano de tratamento. Foram também demonstrados benefícios em mulheres com história de múltiplas fraturas de início. A administração diária de 5 mg de risedronato de sódio reduziu também a perda de altura anual, quando comparado com o grupo controlo.

- 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 com 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%);
- Os dados sugerem que um grau de proteção mais limitado do que este pode ser observado nos muito idosos ( $\geq 80$  anos). Isto pode ser devido à importância acrescida de fatores não ósseos na fratura da anca, com o aumento da idade.
- Nestes ensaios, os dados analisados como objetivos secundários, indicaram uma diminuição no risco de novas fraturas vertebrais em doentes com baixa DMO do colo do fémur sem fratura vertebral e em doentes com baixa DMO do colo do fémur com ou sem fratura vertebral.
- A administração diária de 5 mg de risedronato de sódio durante 3 anos, aumentou a densidade mineral óssea (DMO), quando comparada com o grupo controlo, na coluna lombar, colo do fémur, trocanter e pulso e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.
- Num estudo de acompanhamento de um ano após três anos de tratamento diário com 5 mg de risedronato de sódio observou-se uma rápida reversibilidade do efeito supressor do risedronato de sódio na taxa de renovação óssea.
- As amostras de biópsia óssea de mulheres na pós-menopausa medicadas durante 2 a 3 anos com 5 mg diários de risedronato de sódio, revelaram uma diminuição moderada esperada da renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato de sódio apresentava estrutura lamelar e mineralização normais. Estes dados juntamente com a diminuição da incidência de fraturas relacionadas com a osteoporose nas vértebras em mulheres com osteoporose, parecem indicar a ausência de efeito prejudicial na qualidade óssea.

As endoscopias realizadas em doentes, tanto medicados com risedronato de sódio como pertencentes ao grupo controlo, com queixas gastrointestinais moderadas a graves, não evidenciaram quaisquer sinais de úlcera gástrica, duodenal ou esofágica relacionadas com o tratamento; no entanto, no grupo medicado com risedronato de sódio observou-se, embora pouco frequentemente, a ocorrência de duodenite.

#### Tratamento da Osteoporose em homens

O risedronato de sódio 35 mg administrado uma vez por semana demonstrou eficácia em homens com osteoporose (intervalo de idades dos 36 aos 84 anos) num estudo de dois anos, em dupla ocultação, controlado por placebo em 284 doentes (risedronato de sódio 35 mg n=191). Todos os doentes receberam suplementos de cálcio e vitamina D.

Foram observados aumentos na DMO logo após 6 meses de tratamento com risedronato de sódio. O risedronato de sódio 35 mg administrado uma vez por semana promoveu aumentos médios na DMO ao nível da coluna vertebral, colo do fémur, trocanter e anca no geral, quando comparado com o placebo, após 2 anos de tratamento. A eficácia antifratura não foi demonstrada neste estudo.

O efeito no osso (aumento da DMO e diminuição da MTO) do risedronato de sódio é semelhante em homens e em mulheres.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de risedronato de sódio têm sido investigadas num estudo a 3 anos (estudo multicêntrico aleatorizado, dupla ocultação, controlado por 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 da fase de um ano do estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por 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 morfométrica (identificada por raio X), em comparação como grupo placebo. Durante o período de um ano em dupla ocultação, 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 aleatorizados para o grupo placebo e por 52,9% dos doentes inicialmente aleatorizados para o grupo risedronato. No global, os resultados não suportam o uso de risedronato de sódio na população pediátrica com osteogénese imperfeita ligeira a moderada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral de uma dose, a absorção é relativamente rápida ( $t_{max} \approx 1$  hora) e, no intervalo estudado (estudo de dose única de 2,5 a 30 mg; estudo de doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diários e até 50 mg numa administração semanal), não depende da dose. A biodisponibilidade oral média do comprimido é de 0,63%, diminuindo quando o risedronato de sódio é administrado juntamente com alimentos. A biodisponibilidade foi semelhante nos homens e nas mulheres.

### 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 intravenosa 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 de dose.

#### 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 no sistema gastrointestinal superior em doentes tratados com risedronato de sódio foi semelhante à incidência em doentes controlo (ver secção 4.5).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em 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 em relação à 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. Em 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 particular para o ser humano.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo:

Celulose microcristalina,  
Lactose mono-hidratada,  
Crospovidona e  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose,  
Hidroxipropilcelulose,  
Macrogol 400,  
Dióxido de titânio (E 171),  
Sílica coloidal anidra,  
Macrogol 8000,  
Óxido de ferro amarelo (E 172) e

Óxido de ferro vermelho (E 172).

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alu, acondicionados em embalagens de cartão.

Embalagem de 2 comprimidos (1 blister de 2 comprimidos).

Embalagem de 4 comprimidos (1 blister de 4 comprimidos).

Embalagem de 12 comprimidos (3 blisters de 4 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

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, n.º 2

Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

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

Risedronato de sódio Farmoz 35 mg comprimidos revestidos por película

N.º de registo: 5124839 – 2 comprimidos revestidos por película, 35 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5124847 – 4 comprimidos revestidos por película, 35 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu.

N.º de registo: 5124854 – 12 comprimidos revestidos por película, 35 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu.

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

APROVADO EM 11-12-2016 INFARMED
---------------------------------------

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2008  
Data da renovação da AIM: 23 de março de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO