

FIXENATO[®]
risedronato sódico

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

35 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FIXENATO®

risedronato sódico

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 35 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 10, 12, 14 ou 16 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 35 mg contém:

risedronato sódico hemi-pentaidratado*.....40,192 mg
excipiente** q.s.p.....1 com rev

*equivalente a 32,500 mg de ácido risedrônico e 35,000 mg de risedronato sódico.

**lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FIXENATO® é destinado ao tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de risedronato sódico 5 mg na redução do risco de fraturas vertebrais foi confirmada em estudos de fase III, VERT MN e NA, que demonstraram redução significativa nesta incidência já a partir de 6 meses na análise combinada de ambos os estudos. A redução do risco de fratura não vertebral também observada no estudo VERT NA foi ratificado em análise de 4 estudos combinados demonstrando eficácia precoce na redução do risco de fratura não vertebral, também em 6 meses.

Redução do risco de fraturas de quadril foi demonstrada no estudo HIP, com significativa queda no risco, chegando a 60% em grupo de alto risco (Reginster J et AL., 200) (Harris ST, et al., 1999) (McClung MR, et al.2001).

Baseados nos resultados da média percentual de mudança na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, o risedronato sódico 150 mg (n=650) uma vez ao mês demonstrou ser equivalente ao risedronato sódico 5 mg (n=642) diário em um estudo de um ano, duplo-cego, multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. Ambos os grupos tiveram um aumento estatisticamente significativo na média percentual a partir da linha de base até os meses 6, 12 e desfecho da densidade mineral óssea na coluna lombar (Delmas PD, et al. 2008).

O programa de estudos clínicos do risedronato sódico, administrado uma vez ao dia, avaliou o efeito deste fármaco no risco de fraturas vertebrais e de quadril compreendendo mulheres no período precoce e tardio da pós-menopausa, com ou sem fratura prévia. Doses diárias de 2,5 mg e 5 mg foram avaliadas e todos os grupos, incluindo os grupos controle, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais fossem baixos). Os riscos absoluto e relativo de novas fraturas vertebrais e de quadril foram estimados através do uso da análise do tempo para o primeiro evento.

Dois estudos placebo-controlados (n=3.661) incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade inferior a 85 anos com fraturas vertebrais no momento inicial. Doses diárias de 5 mg do risedronato sódico administradas durante 3 anos reduziram o risco de novas fraturas vertebrais quando comparado ao grupo controle. A redução do risco relativo foi de 49% e 41% em mulheres com pelo menos 2 ou 1 fraturas vertebrais, respectivamente (incidência de novas fraturas vertebrais de 18,1% e 11,3% com risedronato sódico e de 29,0% e 16,3% com placebo, respectivamente). O efeito do tratamento foi observado antes do final do primeiro ano de tratamento. Os benefícios também foram demonstrados em mulheres com fraturas múltiplas no momento inicial. A administração diária de 5 mg de risedronato sódico também reduziu a taxa anual da perda da altura, quando comparada ao grupo controle.

Dois estudos placebo-controlados adicionais incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 70 anos com ou sem fraturas vertebrais no momento inicial. Foram selecionadas mulheres entre 70-79 anos de idade apresentando densidade mineral óssea do colo do fêmur com escore T < - 3 DP (variação do fabricante, isto é, -2,5 DP utilizando NHAMES III) e pelo menos um fator de risco adicional. Mulheres com idade igual ou superior a 80 anos poderiam ser incluídas se apresentassem pelo menos um fator de risco não esquelético para fratura de quadril ou baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur.

A significância estatística da eficácia do risedronato sódico versus placebo só é alcançada quando os dois grupos de tratamento com 2,5 mg e 5 mg são agrupados. Os resultados a seguir são baseados apenas na análise posterior dos subgrupos, definida pela prática clínica e definições atuais da osteoporose:

- os dados sugerem que uma proteção mais limitada que está descrita acima pode ser observada nas mais idosas (> 80 anos) devido a elevada importância dos fatores não esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade. Nestes estudos, os dados analisados como objetivo final secundário indicaram uma diminuição no risco das novas fraturas vertebrais em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur sem fratura vertebral e em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com ou sem fratura vertebral (McClung MR, et AL, 2001).

- 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente durante 3 anos aumentou a densidade mineral óssea nas vértebras lombares, colo do fêmur, trocânter femoral e punho, e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.

Durante o período de acompanhamento de 1 ano após o término de 3 anos de tratamento com 5 mg de risedronato sódico diariamente, observou-se uma rápida reversibilidade da supressão do efeito do risedronato sódico na taxa de renovação óssea.

Amostras de biópsia óssea de mulheres no período pós-menopausa tratadas com 5 mg de risedronato sódico diariamente durante 2 a 3 anos, mostraram uma diminuição esperada na renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato sódico foi de estrutura lamelar e de mineralização óssea normais. Estes dados, juntamente com a diminuição da incidência da osteoporose relacionada às fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose não demonstraram qualquer efeito prejudicial à qualidade óssea (Crandall C., 2001).

Achados endoscópicos em pacientes com queixas gastrointestinais de intensidade moderada a severa, tanto em pacientes recebendo tratamento com risedronato sódico quanto em pacientes controle, não demonstraram qualquer evidência de úlceras gástricas, duodenais ou esofágicas relacionadas ao tratamento em cada grupo, embora duodenite tenha sido incomumente observada no grupo tratado com risedronato sódico (Taggart H et al.,2002).

Referências bibliográficas

- 1- Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91.
- 2- Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999 Oct;282(14):1344-52.
- 3- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb;344(5):333-40.
- 4- Delmas PD, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone. 2008 Jan;42(1):36-42.
- 5- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb;344(5):333-40.
- 6- Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. J Womens Health Gend Based Med. 2001 Nov;10(9):887-95.
- 7- Taggart H et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. Mayo Clin Proc.2002 mar;77(3):262-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que se liga a hidroxapatita do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Em estudos pré-clínicos, o risedronato sódico demonstrou potente atividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose-dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada através de mensurações de marcador ósseo durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Em estudos com mulheres no período pós-menopausa, foi observada diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea dentro de 1 mês de tratamento alcançando a diminuição máxima em 3-6 meses.

Em um estudo em homens com osteoporose, a diminuição dos marcadores bioquímicos de renovação óssea foi observada aos 3 meses e continuou a ser observada por 24 meses.

Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa

Há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, menopausa precoce, histórico de tabagismo e histórico familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida ($T_{m\acute{a}x} \sim 1$ hora) e é independente da dose na variação estudada (dose única de 2,5 a 30 mg; doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diariamente e de até 50 mg semanalmente). A biodisponibilidade oral média dos comprimidos é de 0,63% e diminui quando o risedronato sódico é administrado com alimento. A biodisponibilidade foi similar em homens e mulheres.

Distribuição: em seres humanos, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/Kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%.

Metabolismo: não existe evidência de metabolismo sistêmico do risedronato sódico.

Eliminação: aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas, e 85% da dose intravenosa é recuperada na urina em 28 dias. O clearance renal médio é 105 mL/min e o clearance total médio é 122 mL/min, com a diferença provavelmente atribuída ao clearance devido à adsorção óssea. O clearance renal não é dependente da concentração e existe uma relação linear entre o clearance renal e o clearance de creatinina. O fármaco não absorvido é eliminado de forma inalterada nas fezes.

Após a administração oral, o perfil da concentração-tempo demonstra três fases de eliminação com meia-vida terminal de 480 horas.

Populações especiais

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário.

Usuários de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os usuários regulares de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (3 ou mais dias por semana), a incidência dos eventos adversos no trato gastrointestinal superior em pacientes tratados com risedronato sódico foi semelhante à dos pacientes controle.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos realizados em ratos e cães, foram observados efeitos tóxicos hepáticos dose-dependentes do risedronato sódico, primariamente na forma de aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. A relevância clínica destas observações é desconhecida. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva considerando a exposição terapêutica humana. As incidências de irritação das vias aéreas superiores relacionadas à dose foram frequentemente notadas em roedores. Efeitos similares foram observados com outros bisfosfonatos. Efeitos no trato respiratório inferior também foram observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora a significância clínica destes resultados não seja clara. Em estudos de toxicidade de reprodução, em exposições próximas às clínicas, foram observadas alterações de ossificação no esterno e/ou crânio de fetos de ratas tratadas, além de hipocalcemia e mortalidade em fêmeas grávidas próximas ao parto. Não houve nenhuma evidência de teratogenicidade com 3,2 mg/Kg/dia em ratos e com 10 mg/Kg/dia em coelhos, embora os dados estejam apenas disponíveis em um pequeno número de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas. Os estudos em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FIXENATO[®] é contraindicado para uso por:

- pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula,
- com hipocalcemia (vide “Advertências e Precauções”),
- durante a gravidez e lactação e pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min),
- pacientes com incapacidade de sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos.

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

Categoria de risco na gravidez: C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alimentos, bebidas (exceto água) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como: cálcio, magnésio, ferro e alumínio) podem interferir na absorção dos bisfosfonatos e não devem ser administrados concomitantemente ao **FIXENATO**[®]. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (vide “Posologia”).

A eficácia dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a presença da baixa densidade mineral óssea e/ou fratura predominante.

Fatores de risco clínico para fratura ou idade avançada isoladamente não são motivos para se iniciar o tratamento da osteoporose com um bisfosfonato.

Em mulheres muito idosas (> 80 anos), a evidência de manutenção da eficácia de bisfosfonatos é limitada (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Uma vez que alguns bisfosfonatos estão relacionados com esofagites, gastrites, ulcerações esofágicas e gastroduodenais. Os pacientes devem estar atentos às instruções de dosagem e avisar seu médico sobre qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Assim recomenda-se as seguintes precauções:

- Pacientes que apresentam antecedentes de alteração no esôfago que retardam o trânsito ou o esvaziamento do esôfago (ex. estenose ou acalasia);
- Pacientes com problemas de esôfago, em atividade ou tratados recentemente, ou mesmo outros problemas gastrintestinais superiores (incluindo conhecido esôfago de Barrett);
- Pacientes que são incapazes de permanecerem em posição ereta (sentados ou em pé) por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.

Os prescritores e dispensadores de risedronato sódico devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções para administração e alertar para qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, dor ao engolir, dor retroesternal ou aparecimento/piora da azia, especialmente se você tem histórico de doenças do trato gastrointestinal superior ou que estejam usando aspirina ou outros anti-inflamatórios não hormonais.

Há muita pouca experiência com risedronato sódico em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Na experiência pós-comercialização, existem relatos de dor musculoesquelética severa em pacientes que utilizam medicamentos bisfosfonatos. O tempo para o aparecimento desses sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. Caso se observe o aparecimento de sintomas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

O consumo de álcool e cigarro pode piorar o problema ósseo, portanto deve ser indicado que o paciente evite seu consumo excessivo.

A hipocalcemia e outros distúrbios ósseos e do metabolismo mineral, como deficiência de vitamina D e anormalidades da paratireoide, devem ser tratados antes do início do tratamento com **FIXENATO**[®]. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes, especialmente naqueles com Doença de Paget (doença que causa o enfraquecimento e deformação dos ossos), nos quais a remodelação (renovação) óssea é significativamente elevada.

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

A osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer em regimes de tratamento incluindo, principalmente, administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides. Osteonecrose de mandíbula também foi relatada em pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais.

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

Durante o tratamento, estes pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem

dados disponíveis que sugeriram se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

O julgamento clínico do médico deve guiar o plano de administração de cada paciente baseado na avaliação de risco/benefício individual. A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada com bisfosfonatos, principalmente em associação com a terapia de longo prazo. Possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais, tais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que se apresentam com sintomas de ouvido, incluindo infecções de ouvido crônicas.

Fraturas atípicas do fêmur

Foram relatadas fraturas raras e atípicas do osso da coxa (Fêmur) com o uso de bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento em longo prazo (mais que 5 anos) para a osteoporose. Essas fraturas oblíquas transversais ou curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, mas em geral são mais comuns no meio do fêmur ou abaixo.

Estas fraturas ocorrem após o mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes experimentam dor na coxa ou na virilha, muitas vezes associadas às características de imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar com uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur do outro lado também deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura atípica do fêmur. Cicatrização deficiente destas fraturas também foi relatada. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur, com base em uma avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bisfosfonatos, 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 risedronato sódico pode ser associado a este evento adverso. Tratamento prévio com alendronato deverá ser motivo de vigilância adicional.

Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo a avaliação de causas conhecidas e fatores de risco (como por exemplo, deficiência de vitamina D, má-absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse prévia, artrite ou fratura dos membros inferiores, exercício físico intenso ou aumento da atividade física, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e devem receber cuidado ortopédico apropriado.

A descontinuação da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse depende da avaliação do paciente, baseado no risco/benefício individual. Causalidade não deverá ser excluída quando considerar o uso de bisfosfonatos e fraturas por estresse.

Gravidez e lactação

O risedronato não foi estudado em mulheres grávidas, por isso, deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o potencial risco tanto para a mãe quanto para o feto. Se a administração de risedronato for feita durante a gravidez, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e uma suplementação de cálcio fornecida no final da gestação. Estudos em animais sugerem que a hipocalcemia materna periparto 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 periparto e mortalidade de ratos recém-nascidos.

Não existem dados suficientes sobre o uso de risedronato sódico em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstram 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.

FIXENATO® não deve ser usado durante a gravidez ou por mulheres que estão amamentando.

Populações especiais

Crianças e Adolescentes

A segurança e a eficácia de risedronato sódico em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas. Portanto, **FIXENATO®** não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Restrições a grupos de risco

Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

O uso de FIXENATO® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

O risedronato sódico não é metabolizado sistemicamente, não induz as enzimas do citocromo P450 e apresenta baixa ligação proteica.

Os pacientes em estudos clínicos foram expostos a uma ampla variedade de medicações utilizadas concomitantemente (incluindo AINES, bloqueadores H₂, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, tiazidas, glicocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, glicosídeos cardíacos) sem evidência de interações clinicamente relevantes.

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

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

A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como os alimentos.

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

Interação Medicamento-Alimento

Alimentos e líquidos (exceto água) podem interferir na absorção do risedronato sódico. Portanto, **FIXENATO®** deve ser administrado conforme descrito em “Modo de usar”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

Comprimido revestido na cor branca, hexagonal, biconvexo e com vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Para assegurar a adequada absorção de **FIXENATO**[®], os pacientes devem administrá-lo:

Antes do café da manhã: no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida (exceto água) do dia.

A água é a única bebida que deve ser tomada com **FIXENATO**[®]. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O paciente deve ficar em posição vertical e ingerir o comprimido com quantidade suficiente de água (pelo menos 120 mL), para facilitar o transporte até o estômago. O paciente não deve se deitar por 30 minutos após a ingestão de **FIXENATO**[®].

Caso o paciente opte por tomar o medicamento em outro horário, a tomada deve ser feita no mínimo 2 horas antes ou após a ingestão de qualquer alimento ou líquido, exceto água não mineral.

Posologia

Uso adulto: A dose recomendada é de 1 comprimido de 35 mg uma vez por semana, por via oral. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada semana.

Posologia em populações especiais

Pacientes idosos: nenhum ajuste de dose é necessário, uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação são semelhantes em idosos (> 60 anos de idade) comparado com indivíduos mais jovens. Isto também foi demonstrado em pacientes mais idosos, acima de 75 anos e na população na pós-menopausa.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de **FIXENATO**[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min).

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de risedronato sódico 35 mg administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

- Se a dose do próximo mês estiver programada para um período maior que 7 dias, o comprimido deve ser tomado na manhã após o paciente ter relembrado. Os pacientes devem então retornar à administração de **FIXENATO**[®] no dia em que o comprimido é normalmente tomado.

- Se a dose do próximo mês estiver programada para 7 dias ou menos, os pacientes devem aguardar até o dia originalmente planejado para a próxima dose e então continuar tomando **FIXENATO**[®] no dia previamente definido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O risedronato sódico foi avaliado em estudos clínicos fase III envolvendo mais de 15.000 pacientes. A maioria das reações adversas observadas nos estudos clínicos foi de gravidade leve a moderada e geralmente não 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 5 mg/dia de risedronato sódico (n=5020) ou placebo (n=5048) e consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao risedronato sódico estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção (incidência versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum (> 1/10); comum (> 1/100; < 1/10); incomum (> 1/1000; < 1/100); raro (> 1/10000; < 1/1000); muito raro (< 1/10000).

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia (1.8% vs. 1.4%).

Distúrbios oculares

Incomum: irite*.

Distúrbios gastrointestinais

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

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

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

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos

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

Investigações (hepatobiliares)

Raro: testes de função hepática anormais*.

*Não houve incidência relevante nos estudos fase III para osteoporose; frequência baseada em eventos adversos/laboratoriais/reintrodução em estudos clínicos precoces.

A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes em um estudo multicêntrico e duplo-cego com duração de 1 ano, comparando 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente (n=480) e 35 mg de risedronato sódico administrado uma vez por semana (n=485), em mulheres no período pós-menopausa com osteoporose. As seguintes reações adversas adicionais relatadas pelos investigadores, consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao fármaco, foram (incidência maior no grupo recebendo 35 mg de risedronato sódico do que no grupo recebendo 5 mg de risedronato sódico): distúrbio gastrointestinal e dor.

Em um estudo com duração de 2 anos em homens com osteoporose a segurança e a tolerabilidade gerais foram semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. As reações adversas foram consistentes àquelas observadas previamente em mulheres.

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

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

Distúrbios oculares: Irite, uveíte.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: Osteonecrose de mandíbula.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizadas, urticária e reações bolhosas de pele, 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).

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

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem aguda com **FIXENATO**[®].

Pode ocorrer diminuição no cálcio sérico em alguns pacientes após superdosagem substancial. Sinais e sintomas de hipocalcemia também podem surgir nesses pacientes.

A administração de leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio podem ajudar a reduzir a absorção de **FIXENATO**[®]. Em casos de superdosagem substancial, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido. Procedimentos padrão que são efetivos

para o tratamento da hipocalcemia, incluindo a administração de cálcio intravenoso, podem restabelecer as quantidades de cálcio ionizado e aliviar os sinais e sintomas da hipocalcemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0979

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



bula-prof-735542-GER-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
26/10/2020	3724601/20-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2020	2486693/20-8	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	28/09/2020	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg. Embalagens contendo 1, 2 comprimidos revestidos.
23/04/2021	1559214/21-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Reações adversas (alerta Vigimed)	VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg. Embalagens contendo 1, 2 comprimidos revestidos
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 35 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 10, 12, 14 ou 16 unidades.

FIXENATO[®]
risedronato sódico

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

150 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FIXENATO®

risedronato sódico

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 150 mg. Embalagem contendo 1 ou 2 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 150 mg contém:

risedronato sódico* 150,00 mg

excipiente** q.s.p. 1 com rev

*equivalente a 139,200 mg de ácido risedrônico.

**celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e azul brilhante 133 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FIXENATO® é destinado ao tratamento da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa com aumento no risco de fraturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do risedronato sódico 5 mg na redução do risco de fraturas vertebrais foi confirmada em estudos de fase III, VERT MN e NA, que demonstraram redução significativa nesta incidência já a partir de 6 meses na análise combinada de ambos os estudos. A redução do risco de fratura não vertebral também observada no estudo VERT NA foi ratificado em análise de 4 estudos combinados demonstrando eficácia precoce na redução do risco de fratura não vertebral, também em 6 meses.

Redução do risco de fraturas de quadril foi demonstrada no estudo HIP, com significativa queda no risco, chegando a 60% em grupo de alto risco (Reginster J et AL., 200) (Harris ST, et al., 1999) (McClung MR, et al.2001).

Baseados nos resultados da média percentual de mudança na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, o risedronato sódico 150 mg (n=650) uma vez ao mês demonstrou ser equivalente ao risedronato sódico 5 mg (n=642) diário em um estudo de um ano, duplo-cego, multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. Ambos os grupos tiveram um aumento estatisticamente significativo na média percentual a partir da linha de base até os meses 6, 12 e desfecho da densidade mineral óssea na coluna lombar (Delmas PD, et al. 2008).

O programa de estudos clínicos do risedronato sódico, administrado uma vez ao dia, avaliou o efeito deste fármaco no risco de fraturas vertebrais e de quadril compreendendo mulheres no período precoce e tardio da pós-menopausa, com ou sem fratura prévia. Doses diárias de 2,5 mg e 5 mg foram avaliadas e todos os grupos, incluindo os grupos controle, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais fossem baixos). Os riscos absoluto e relativo de novas fraturas vertebrais e de quadril foram estimados através do uso da análise do tempo para o primeiro evento.

Dois estudos placebo-controlados (n=3.661) incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade inferior a 85 anos com fraturas vertebrais no momento inicial. Doses diárias de 5 mg de risedronato sódico administradas durante 3 anos reduziram o risco de novas fraturas vertebrais quando comparado ao grupo controle. A redução do risco relativo foi de 49% e 41% em mulheres com pelo menos 2 ou 1 fraturas vertebrais, respectivamente (incidência de novas fraturas vertebrais de 18,1% e 11,3% com risedronato e de 29,0% e 16,3% com placebo, respectivamente). O efeito do tratamento foi observado antes do final do primeiro ano de tratamento. Os benefícios também foram demonstrados em mulheres com fraturas múltiplas no momento inicial. A administração diária de 5 mg de risedronato sódico também reduziu a taxa anual da perda da altura, quando comparada ao grupo controle.

Dois estudos placebo-controlados adicionais incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 70 anos com ou sem fraturas vertebrais no momento inicial. Foram selecionadas mulheres entre 70-79 anos de idade apresentando densidade mineral óssea do colo do fêmur com escore T < - 3 DP (variação do fabricante, isto é, -2,5 DP utilizando NHAMES III) e pelo menos um fator de risco adicional.

Mulheres com idade igual ou superior a 80 anos poderiam ser incluídas se apresentassem pelo menos um fator de risco não esquelético para fratura de quadril ou baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur. A significância estatística da eficácia do risedronato sódico versus placebo só é alcançada quando os dois grupos de tratamento com 2,5 mg e 5 mg são agrupados. Os resultados a seguir são baseados apenas na análise posterior dos subgrupos, definida pela prática clínica e definições atuais da osteoporose:

- no subgrupo de pacientes com densidade mineral óssea com escore $T \leq -2,5$ DP e pelo menos uma fratura vertebral no momento inicial, o risedronato sódico administrado durante 3 anos reduziu o risco de fraturas de quadril em 46% quando comparado ao grupo controle (incidência de fraturas de quadril de 3,8% nos grupos recebendo risedronato sódico 2,5 mg/5 mg combinados e de 7,4% no grupo tratado com placebo);

- os dados sugerem que uma proteção mais limitada que está descrita acima pode ser observada nas mais idosas (> 80 anos) devido a elevada importância dos fatores não esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade. Nestes estudos, os dados analisados como objetivo final secundário indicaram uma diminuição no risco das novas fraturas vertebrais em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur sem fratura vertebral e em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com ou sem fratura vertebral (McClung MR, et AL, 2001).

5 mg de risedronato sódico administrado diariamente durante 3 anos aumentou a densidade mineral óssea nas vértebras lombares, colo do fêmur, trocânter femoral e punho, e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.

Durante o período de acompanhamento de 1 ano após o término de 3 anos de tratamento com 5 mg de risedronato sódico diariamente, observou-se uma rápida reversibilidade da supressão do efeito do risedronato sódico na taxa de renovação óssea.

Amostras de biópsia óssea de mulheres no período pós-menopausa tratadas com 5 mg de risedronato sódico diariamente durante 2 a 3 anos, mostraram uma diminuição esperada na renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato sódico foi de estrutura lamelar e de mineralização óssea normais. Estes dados, juntamente com a diminuição da incidência da osteoporose relacionada às fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose não demonstraram qualquer efeito prejudicial à qualidade óssea (Crandall C., 2001).

Achados endoscópicos em pacientes com queixas gastrointestinais de intensidade moderada a severa, tanto em pacientes recebendo tratamento com risedronato sódico quanto em pacientes controle, não demonstraram qualquer evidência de úlceras gástricas, duodenais ou esofágicas relacionadas ao tratamento em cada grupo, embora duodenite tenha sido incomumente observada no grupo tratado com risedronato sódico (Taggart H et al.,2002).

Referências bibliográficas

- 1- Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
- 2- Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA.* 1999 Oct;282(14):1344-52.
- 3- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med.* 2001 Feb;344(5):333-40.
- 4- Delmas PD, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2008 Jan;42(1):36-42.
- 5- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med.* 2001 Feb;344(5):333-40.
- 6- Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001 Nov;10(9):887-95.
- 7- Taggart H et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2002 mar;77(3):262-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que se liga a hidroxiapatita do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Em estudos pré-clínicos, o risedronato sódico demonstrou potente atividade antiosteoclástica e antirreabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética

biomecânica de modo dose-dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada através de mensurações de marcador ósseo durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Em estudos com mulheres no período pós-menopausa, foi observada diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea dentro de 1 mês de tratamento alcançando a diminuição máxima em 3-6 meses. Em um estudo com duração de 1 ano, a diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea (N-telopeptídeo do colágeno-NTX e fosfatase alcalina específica do osso) foram semelhantes com risedronato sódico 150 mg, administrado uma vez ao mês, e risedronato sódico 5 mg, administrado diariamente, em 24 meses.

Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa

Há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, existência de fraturas prévias, menopausa precoce, fumo, consumo de álcool e história familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida (T_{max} ~ 1 hora) e é independente da dose na variação estudada (dose única de 2,5 a 30 mg; doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diariamente e até 150 mg administrado uma vez ao mês). A biodisponibilidade oral média dos comprimidos é de 0,63%, e diminui quando o risedronato sódico é administrado com alimento. A biodisponibilidade foi similar em homens e mulheres.

Distribuição: em seres humanos, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/Kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%.

Metabolismo: não há evidência de metabolismo sistêmico do risedronato sódico.

Eliminação: aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas, e 85% da dose intravenosa é recuperada na urina em 28 dias. A média do clearance renal é 105 mL/min e a média do clearance total é 122 mL/min, com a diferença provavelmente atribuída ao clearance devido à adsorção óssea. O clearance renal não é dependente da concentração e existe uma relação linear entre o clearance renal e o clearance de creatinina. O fármaco não absorvido é eliminado de forma inalterada nas fezes. Após a administração oral, o perfil da concentração-tempo demonstra três fases de eliminação com meia-vida terminal de 480 horas.

Populações especiais

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário.

Usuários de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os usuários regulares de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (3 ou mais dias por semana), a incidência dos eventos adversos no trato gastrointestinal superior em pacientes tratados com risedronato sódico foi semelhante à dos pacientes controle.

Dados de segurança pré-clínica: nos estudos toxicológicos realizados em ratos e cães, foram observados efeitos tóxicos hepáticos dose-dependentes do risedronato sódico, primariamente na forma de aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. A relevância clínica destas observações é desconhecida. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva considerando a exposição terapêutica humana. As incidências de irritação das vias aéreas superiores relacionadas à dose foram frequentemente notadas em roedores. Efeitos similares foram observados com outros bisfosfonatos. Efeitos no trato respiratório inferior também foram observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora a significância clínica destes resultados não seja clara. Em estudos de toxicidade de reprodução, em exposições próximas às clínicas, foram observadas alterações de ossificação no esterno e/ou crânio de fetos de ratas tratadas, além de hipocalcemia e mortalidade em fêmeas grávidas próximas ao parto. Não houve nenhuma evidência de teratogenicidade com 3,2 mg/Kg/dia em ratos e com 10 mg/Kg/dia em coelhos, embora os dados estejam apenas disponíveis em um pequeno número de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas. Os estudos

atuais em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FIXENATO® é contraindicado para uso por:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula;
- Pacientes com hipocalcemia (vide “Precauções e Advertências”);
- Na gravidez e lactação;
- Pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min);
- Pacientes com incapacidade de sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alimentos, bebidas (exceto água) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como: cálcio, magnésio, ferro e alumínio), podem interferir na absorção dos bisfosfonatos e não devem ser administrados concomitantemente ao **FIXENATO®**. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (vide “Posologia e Modo de usar”). Para garantir os benefícios de **FIXENATO®**, os pacientes devem tomar o comprimido pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida (exceto água) do dia, ou em caso de outros períodos do dia, o paciente deve ingerir o comprimido duas horas antes de qualquer alimento ou bebida (exceto água). Não se deve comer ou beber duas horas antes ou após o uso do medicamento.

A eficácia dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a presença da baixa densidade mineral óssea e/ou fratura predominante.

Fatores de risco clínico para fratura ou idade avançada isoladamente não são motivos para se iniciar o tratamento da osteoporose com um bisfosfonato.

Em mulheres muito idosas (> 80 anos), a evidência de manutenção da eficácia de bisfosfonatos, incluindo risedronato sódico, é limitada (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Uma vez que alguns bisfosfonatos estão relacionados com esofagites, gastrites, ulcerações esofágicas e gastroduodenais. Os pacientes devem estar atentos às instruções de dosagem e avisar seu médico sobre qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Assim recomenda-se as seguintes precauções:

- Pacientes que apresentam antecedentes de alteração no esôfago que retardam o trânsito ou o esvaziamento do esôfago (ex. estenose ou acalasia);
- Pacientes com problemas de esôfago, em atividade ou tratados recentemente, ou mesmo outros problemas gastrintestinais superiores (incluindo conhecido esôfago de Barrett);
- Pacientes que são incapazes de permanecerem em posição ereta (sentados ou em pé) por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido.

Os prescritores de **FIXENATO®** devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções para administração e alertar para qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, dor ao engolir, dor retroesternal ou aparecimento/piora de azia, especialmente se você tem histórico de doenças do trato gastrintestinal superior ou que estejam usando aspirina ou outros anti-inflamatórios não hormonais.

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

Na experiência pós-comercialização, existem relatos de dor musculoesquelética severa em pacientes que utilizam medicamentos bisfosfonatos. O tempo para o aparecimento desses sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. Caso se observe o aparecimento de sintomas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

O consumo de álcool e cigarro pode piorar seu problema ósseo, portanto evite seu consumo excessivo. A hipocalcemia e outros distúrbios ósseos e do metabolismo mineral, como deficiência de vitamina D e anormalidades da paratireoide, devem ser tratados antes do início do tratamento com **FIXENATO**[®]. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é importante para todos os pacientes, especialmente naqueles com Doença de Paget (doença que causa o enfraquecimento e deformação dos ossos), nos quais a remodelação (renovação) óssea é significativamente elevada.

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

A osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer em regimes de tratamento incluindo, principalmente, administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides. Osteonecrose de mandíbula também foi relatada em pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais.

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

Durante o tratamento, estes pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.

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

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

Fraturas atípicas do fêmur

Foram relatadas fraturas raras e atípicas do osso da coxa (Fêmur) com o uso de bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento em longo prazo (mais que 5 anos) para a osteoporose. Essas fraturas oblíquas transversais ou curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, mas em geral são mais comuns no meio do fêmur ou abaixo.

Estas fraturas ocorrem após o mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes experimentam dor na coxa ou na virilha, muitas vezes associadas às características de imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar com uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur do outro lado também deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura atípica do fêmur. Cicatrização deficiente destas fraturas também foi relatada. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur, com base em uma avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bisfosfonatos, 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 o risedronato sódico, podem ser associados a este evento adverso. Tratamento prévio com alendronato deverá ser motivo de vigilância adicional.

Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo a avaliação de causas conhecidas e fatores de risco (como por exemplo, deficiência de vitamina D, má-absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse prévia, artrite ou fratura dos membros inferiores, exercício físico intenso ou aumento da atividade física, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e devem receber cuidado ortopédico apropriado.

A descontinuação da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse depende da avaliação do paciente, baseado no risco/benefício individual. Causalidade não deverá ser excluída quando considerar o uso de bisfosfonatos e fraturas por estresse.

Gravidez e lactação

O risedronato não foi estudado em mulheres grávidas, por isso, deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o potencial risco tanto para a mãe quanto para o feto. Se a administração de risedronato for feita durante a gravidez, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e uma suplementação de cálcio fornecida no final da gestação. Estudos em animais sugerem que a hipocalcemia materna periparto 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 periparto e mortalidade de ratos recém-nascidos.

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

FIXENATO® não deve ser usado durante a gravidez ou por mulheres que estão amamentando.

Populações especiais

Crianças e adolescentes

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

Restrições a grupos de risco

Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

O uso de FIXENATO® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem estudos que demonstrem que o risedronato sódico interfere na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-Medicamento

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

Os pacientes em estudos clínicos foram expostos a uma ampla variedade de medicações utilizadas concomitantemente (incluindo AINES, bloqueadores H₂, inibidores da bomba de prótons, antiácidos,

bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, tiazidas, glicocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, glicosídeos cardíacos) sem evidência de interações clinicamente relevantes.

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

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

A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como os alimentos.

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

Interação Medicamento-Alimento

Alimentos e líquidos (exceto água) podem interferir na absorção do risedronato. Portanto, **FIXENATO®** deve ser administrado conforme descrito em “Posologia e Modo de Usar”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

Comprimido revestido na cor azul, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Para assegurar a adequada absorção de **FIXENATO®**, os pacientes devem administrá-lo:

Antes do café da manhã: no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida (exceto água) do dia.

A água é a única bebida que deve ser tomada com **FIXENATO®**. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e outros minerais, portanto, não devem ser utilizadas (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O paciente deve ficar em posição vertical e ingerir o comprimido com quantidade suficiente de água (pelo menos 120 mL), para facilitar o transporte até o estômago. O comprimido deve ser ingerido inteiro, sem ser mastigado ou chupado. O paciente não deve se deitar por 30 minutos após a ingestão de **FIXENATO®**.

Caso o paciente opte por tomar o medicamento em outro horário, a tomada deve ser feita no mínimo 2 horas antes ou após a ingestão de qualquer alimento ou líquido, exceto água não mineral.

Posologia

Uso adulto: a dose recomendada é de 1 comprimido de **FIXENATO®**, por via oral, uma vez ao mês. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada mês.

Posologia em populações especiais

Pacientes Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário, uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação são semelhantes em idosos (> 60 anos de idade) comparado com indivíduos mais jovens. Isto também foi demonstrado em pacientes mais idosos, acima de 75 anos e na população na pós-menopausa.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina 30 a 60 mL/minuto). O uso do risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina menor que 30 mL/min.).

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de risedronato sódico administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser exclusivamente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Os pacientes que esquecerem a dose de **FIXENATO**[®] devem ser instruídos a proceder da seguinte forma:

- Se a dose do próximo mês estiver programada para um período maior que 7 dias, o comprimido deve ser tomado na manhã após o paciente ter lembrado. Os pacientes devem então retornar à administração de **FIXENATO**[®] no dia em que o comprimido é normalmente tomado.

- Se a dose do próximo mês estiver programada para 7 dias ou menos, os pacientes devem aguardar até o dia originalmente planejado para a próxima dose e então continuar tomando **FIXENATO**[®] no dia previamente definido.

Não devem ser tomados dois comprimidos na mesma semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O risedronato sódico foi avaliado em estudos clínicos fase III envolvendo mais de 15.000 pacientes. A maioria das reações adversas observadas nos estudos clínicos foi de gravidade leve a moderada e geralmente não 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 5 mg/dia de risedronato sódico (n=5020) ou placebo (n=5048) e consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao risedronato sódico estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção (incidência versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$; $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$).

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia (1.8% vs. 1.4%).

Distúrbios oculares

Incomum: irite*.

Distúrbios gastrintestinais

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

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

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

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos

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

Investigações (hepatobiliares)

Raro: testes de função hepática anormais*.

*Não houve incidência relevante nos estudos fase III para osteoporose; frequência baseada em eventos adversos/laboratoriais/reintrodução em estudos clínicos precoces.

A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes em um estudo multicêntrico e duplo-cego com duração de 1 ano, comparando risedronato sódico 5 mg administrado diariamente (n=642) e risedronato sódico 150 mg mensal (n=650), em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa. As seguintes reações adversas adicionais consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao fármaco relatadas pelos investigadores e em uma frequência de no mínimo 1% foram (incidência maior no grupo recebendo risedronato sódico 150 mg do que no grupo recebendo risedronato sódico 5 mg): vômitos (1,5% versus 0,6%), artralgia (1,5% versus 0,9%) e mialgia (1,1% versus 0,3%).

Distúrbios gerais

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

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

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

Distúrbios oculares: Irite, uveíte.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: Osteonecrose de mandíbula.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizado, urticária e reações bolhosas de pele, algumas severas incluindo relatos isolados de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica e vasculite leucocitoclástica. Perda de cabelo.

Distúrbios do sistema imunológico: Reações anafiláticas.

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

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem aguda com **FIXENATO®**.

Pode ocorrer diminuição no cálcio sérico em alguns pacientes após superdosagem substancial. Sinais e sintomas de hipocalcemia também podem surgir nesses pacientes.

A administração de leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio podem ajudar a reduzir a absorção de **FIXENATO®**. Em casos de superdosagem substancial, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido. Procedimentos padrão que são efetivos para o tratamento da hipocalcemia, incluindo a administração de cálcio intravenoso, podem restabelecer as quantidades de cálcio ionizado e aliviar os sinais e sintomas da hipocalcemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0583.0979

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-747 60 00
www.germedpharma.com.br



bula-prof-735542-GER-v0

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
26/10/2020	3724601/20-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2020	2486693/20-8	10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	28/09/2020	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg. Embalagens contendo 1, 2 comprimidos revestidos.
23/04/2021	1559214/21-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg. Embalagens contendo 1, 2 comprimidos revestidos.
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 150 mg. Embalagem contendo 1 ou 2 unidades.