



## FOSAMAX<sup>®</sup> (alendronato de sódio), MSD

### Identificação do Medicamento

#### O que é FOSAMAX<sup>®</sup> (alendronato de sódio), MSD?

##### Formas Farmacêuticas e Apresentações

FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg (alendronato de sódio), MSD é apresentado em caixas contendo 4 comprimidos.

##### **Uso Oral**

##### **Uso Adulto**

##### Ingrediente ativo

Cada comprimido de FOSAMAX<sup>®</sup> contém 91,37 mg de alendronato de sódio (equivalente de ácido livre 70 mg)

##### Ingredientes inativos

Celulose microcristalina; lactose anidra; croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

### Informações ao Paciente

#### Como este medicamento funciona?

FOSAMAX<sup>®</sup> é um composto que atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea.

FOSAMAX<sup>®</sup> pertence à classe de medicamentos não hormonais chamados bisfosfonatos, que ajudam na reconstituição dos ossos e faz com que os ossos tenham menos propensão a fraturas.

## **Porque este medicamento foi indicado?**

Seu médico prescreveu FOSAMAX® para tratamento de sua doença, conhecida como osteoporose. Este medicamento ajudará na prevenção do desenvolvimento de fraturas.

### **Como o osso é mantido normal?**

O osso sofre um processo normal de reconstrução que ocorre continuamente por todo o esqueleto. Primeiro, o osso mais velho é removido (reabsorvido), e é inserido o osso novo (formado). Esse processo balanceado de reabsorção e formação óssea mantém seu esqueleto saudável e forte.

### **O que é osteoporose e porque deve ser tratada?**

A osteoporose é um afinamento e enfraquecimento dos ossos. Esse processo é comum em mulheres após a menopausa e também pode ocorrer em homens. A osteoporose ocorre frequentemente em mulheres vários anos após a menopausa, a qual ocorre quando os ovários param de produzir o hormônio feminino, estrogênio, ou são removidos (que pode ocorrer, por exemplo, em casos de histerectomia). Quanto mais cedo a mulher atinge a menopausa, maior o risco de osteoporose. A osteoporose também pode ocorrer em homens por vários motivos, incluindo envelhecimento e/ou baixo nível de hormônio masculino, a testosterona. Em todos os casos, o osso é removido mais rápido do que é formado, de forma que ocorre a perda óssea e o osso torna-se mais fraco. Portanto, a manutenção da massa óssea e a prevenção da perda óssea adicional são importantes para manter seu esqueleto saudável. No início, a osteoporose geralmente não apresenta sintomas. Se não tratada, no entanto, pode resultar em fraturas (ossos quebrados). Embora as fraturas geralmente causem dor, as fraturas dos ossos da coluna podem não ser percebidos até causarem diminuição da altura. As fraturas podem ocorrer durante as atividades diárias normais, como se levantar, ou de uma lesão de menor gravidade que não fraturaria naturalmente o osso normal. As fraturas ocorrem em geral no quadril, na coluna, ou no pulso e podem causar não apenas dor, mas também deformidade e incapacidade consideráveis (como postura encurvada da curvatura da coluna, e perda da mobilidade).



### **Como a osteoporose pode ser tratada?**

Seu médico prescreveu FOSAMAX® para tratar sua osteoporose. FOSAMAX® não apenas previne a perda óssea, mas também realmente ajuda a reconstruir o osso que você possa ter perdido e deixa o osso menos propenso a sofrer fratura. Desta maneira, FOSAMAX® reverte a progressão da osteoporose.

Além disso, seu médico pode recomendar uma ou mais das seguintes mudanças de estilo de vida:

Pare de fumar: Aparentemente, o tabagismo aumenta a velocidade de perda óssea e, conseqüentemente, pode aumentar seu risco de sofrer fratura.



Exercício: Assim como os músculos, os ossos precisam ser exercitados para permanecerem fortes e saudáveis. Consulte seu médico antes de iniciar qualquer programa de exercícios.



Alimente-se com uma dieta balanceada: Seu médico pode alertá-la (o) para modificar sua dieta ou para tomar alguns suplementos nutricionais.



### **Porque é importante continuar tomando FOSAMAX®?**

É importante tomar FOSAMAX® por um longo período para continuar a prevenir a perda óssea e ajudar a reconstituir o osso que você possa ter perdido. Portanto, é importante seguir as orientações de seu médico para tomar FOSAMAX® sem esquecer de tomar as doses ou sem modificar o esquema posológico prescrito.

### **Quando não devo usar este medicamento?**

#### **Contra-indicação**

Você não deve tomar FOSAMAX® se:

- Apresenta algum distúrbio do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago);
- Não consegue permanecer em pé ou na posição sentada durante, pelo menos, 30 minutos;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto (Veja **O que é FOSAMAX® (alendronato de sódio), MSD?**);
- Seu médico lhe disse que atualmente você apresenta deficiência de cálcio no sangue.

#### **Advertências**

##### **Uso na Gravidez e Amamentação**

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

Não tome FOSAMAX® se você estiver amamentando ou pretenda amamentar.

##### **Uso Pediátrico**

FOSAMAX® é contra-indicado para uso pediátrico.

##### **Uso em Idosos**

FOSAMAX® age igualmente bem e é bem tolerado por pacientes com idade superior ou inferior a 65 anos.

## **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar FOSAMAX®?**

### **Precauções**

Informe seu médico sobre quaisquer problemas médicos que você apresente ou tenha apresentado, incluindo doença renal conhecida, e sobre quaisquer tipos de alergias. Se apresentar qualquer problema digestivo ou de deglutição, informe seu médico antes de tomar FOSAMAX®.

## **Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando FOSAMAX®?**

FOSAMAX® não afeta sua capacidade de dirigir ou operar máquinas (veja **Quais efeitos adversos FOSAMAX® pode causar?**).

## **Posso tomar FOSAMAX® com outros medicamentos?**

### **Interações medicamentosas**

Veja **Como usar**.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento é contra-indicado para uso em crianças.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

## **Como devo usar este medicamento?**

### **Aspecto físico**

FOSAMAX® 70 mg: comprimido branco, oval, com um contorno de uma imagem de osso em um lado e o número "31" do outro lado. O comprimido não possui odor aparente.

### **Características organolépticas**

Veja **aspecto físico**.

### **Dosagem**

Escolha um dia da semana que lhe seja mais adequado e nesse dia, tome um comprimido de FOSAMAX® uma vez por semana.

É importante que você continue tomando FOSAMAX® durante todo o período receitado pelo seu médico. O tratamento da osteoporose somente será possível se você não parar de tomar o comprimido de FOSAMAX®.

### **Como usar**

Existe ações importantes que você deve fazer para assegurar o máximo de benefício com Fosamax®.

1. **No dia escolhido, ao levantar-se e antes de se alimentar, beber qualquer tipo de líquido ou tomar qualquer outro medicamento, tome um comprimido de FOSAMAX® com um copo cheio de água filtrada.**
  - Não tomar com água mineral;
  - Não tomar com café ou chá;
  - Não tomar com suco;
  - **Não mastigue ou chupe o comprimido de FOSAMAX®.**

2. **Após ter engolido o comprimido de FOSAMAX® não se deite** – fique em posição ereta (sentada, em pé ou caminhando) durante pelo menos 30 minutos e não se deite até que você tenha feito a sua primeira refeição do dia.
3. **Não tome FOSAMAX® à noite, ao se deitar ou pela manhã, antes de se levantar.** As recomendações acima facilitarão a chegada do comprimido de FOSAMAX® ao estômago e deste modo, reduzirão o potencial de irritação do esôfago (o tubo que vai da boca ao estômago).
4. **Após engolir o comprimido de FOSAMAX® espere pelo menos 30 minutos antes de alimentar-se, beber ou tomar qualquer outra medicação**, incluindo antiácidos, suplementos de cálcio e vitaminas. FOSAMAX® só é eficaz se ingerido quando seu estômago estiver vazio.
5. Se você sentir dificuldade ou dor ao engolir o comprimido, dor no peito ou azia que seja recente ou tenha piorado, pare de tomar FOSAMAX® e procure seu médico.

### **O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?**

Se você esquecer de tomar o comprimido no dia correto, tome-o na manhã do dia em que você se lembrar. Não tome dois comprimidos no mesmo dia.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

### **Quais efeitos adversos FOSAMAX® pode causar?**

A maioria dos pacientes não apresenta efeitos adversos com FOSAMAX®. No entanto, como qualquer medicamento, FOSAMAX® pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados reações adversas. As reações adversas em geral foram leves. Alguns pacientes podem apresentar distúrbios digestivos, como náusea, vômito ou fezes escuras e/ou sanguinolentas. Alguns distúrbios digestivos podem ser graves, incluindo irritação ou ulceração do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago) que podem causar dor torácica, úlcera ou dificuldade de engolir ou dor após a deglutição. Estas reações podem ocorrer especialmente se os pacientes não tomarem FOSAMAX® com um copo cheio de água e/ou se deitarem menos de 30 minutos após tomar FOSAMAX® ou antes da primeira refeição do dia. As reações esofagianas podem piorar se os pacientes continuarem a tomar FOSAMAX® após o desenvolvimento dos sintomas sugestivos de irritação do esôfago.

Alguns pacientes podem experimentar dor óssea, muscular ou das articulações (raramente, com sintomas de gripe ou febre), erupção cutânea (geralmente piorada pela exposição à luz solar), coceira ou dor ocular. Raramente podem ocorrer reações cutâneas graves. Reações alérgicas como urticária ou, inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou garganta, que possam causar dificuldade de respiração ou de deglutição. Raramente, ocorreram úlceras gástricas ou outras úlceras pépticas (algumas graves), porém não se sabe se estas úlceras foram causadas pelo tratamento com FOSAMAX®. Ocorreram úlceras na boca quando o comprimido foi mastigado ou dissolvido na boca.

Seu médico possui uma lista mais completa dos efeitos colaterais. Se experimentar esses ou quaisquer sintomas incomuns, informe seu médico imediatamente.

## **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?**

Se tomar muitos comprimidos, tome um copo cheio de leite e entre em contato com seu médico imediatamente. Não provoque vômito. Não se deite.

## **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Armazenar em temperatura inferior a 30°C. Não use este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **Informações ao profissional de saúde**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

FOSAMAX<sup>®</sup> é um bisfosfonato que atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, que se liga à hidroxiapatita encontrada no osso.

**Mecanismo de ação:** ao nível celular, o alendronato mostra localização preferencial nos locais de reabsorção óssea, especificamente sob os osteoclastos. Os osteoclastos aderem normalmente à superfície óssea, porém, não apresentam a borda enrugada, indicativa de reabsorção ativa. O alendronato não interfere com o recrutamento ou fixação dos osteoclastos, mas inibe a atividade dos osteoclastos.

### **Farmacocinética**

**Absorção:** comparativamente a uma dose de referência administrada por via intravenosa, a biodisponibilidade do alendronato, em mulheres, foi de 0,64% com doses entre 5 e 70 mg administradas por via oral após uma noite de jejum e duas horas antes de um desjejum-padrão. A biodisponibilidade em homens (0,6%) foi semelhante. A biodisponibilidade diminuiu de modo equivalente (aproximadamente 40%) quando o alendronato foi administrado uma hora ou uma hora e meia antes de um desjejum-padrão. Nos estudos de osteoporose, FOSAMAX<sup>®</sup> foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira alimentação ou da ingestão do primeiro líquido do dia.

A biodisponibilidade foi desprezível quando o alendronato foi administrado até duas horas depois de um desjejum-padrão. A administração concomitante do alendronato com café ou suco de laranja reduz a biodisponibilidade em aproximadamente 60%.

**Distribuição:** estudos em ratos mostraram que o alendronato distribui-se transitoriamente nos tecidos moles após a administração intravenosa de 1 mg/kg, mas é rapidamente redistribuído nos ossos ou excretado na urina. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio, exclusivo do osso, é de, no mínimo, 28 L em humanos. As concentrações plasmáticas do composto após doses terapêuticas por via oral, são muito baixas para detecção analítica (menores que 5 ng/mL). A taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 78%.

**Metabolismo:** não há evidência de que o alendronato seja metabolizado por animais ou por seres humanos.

**Eliminação:** após administração de uma única dose intravenosa de alendronato marcado com [<sup>14</sup>C], aproximadamente 50% da radioatividade foi excretada na urina em 72 horas e pouca ou nenhuma radioatividade foi recuperada nas fezes. Após a administração de uma única dose intravenosa de 10 mg, a depuração renal de alendronato foi de 71 ml/min e a depuração sistêmica não excedeu 200 ml/min. As concentrações plasmáticas caíram mais de 95% 6 horas após administração intravenosa. Estima-se que a meia-vida terminal em humanos exceda 10 anos, refletindo a liberação de alendronato do esqueleto.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

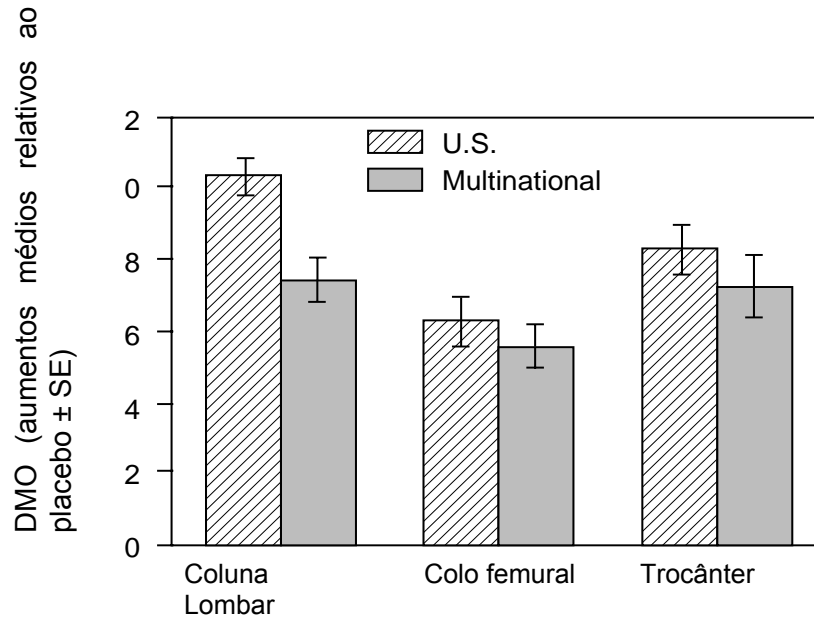
*Tratamento da osteoporose*

*Mulheres pós-menopáusicas*

*Efeito sobre densidade mineral óssea*

Demonstrou-se a eficácia de FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg em dose única diária em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose em quatro estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, com dois ou três anos de duração. Estes estudos incluíram dois estudos multicêntricos de grande porte de três anos, de desenhos praticamente idênticos, sendo um deles realizado nos Estados Unidos (EUA) e o outro em 15 países diferentes (estudo multinacional), que admitiram 478 e 516 pacientes, respectivamente. O gráfico a seguir mostra os aumentos médios da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, do colo femoral e do trocânter em pacientes tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia em relação aos pacientes tratados com placebo em três anos para cada um dos estudos.

## ESTUDOS DE TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS

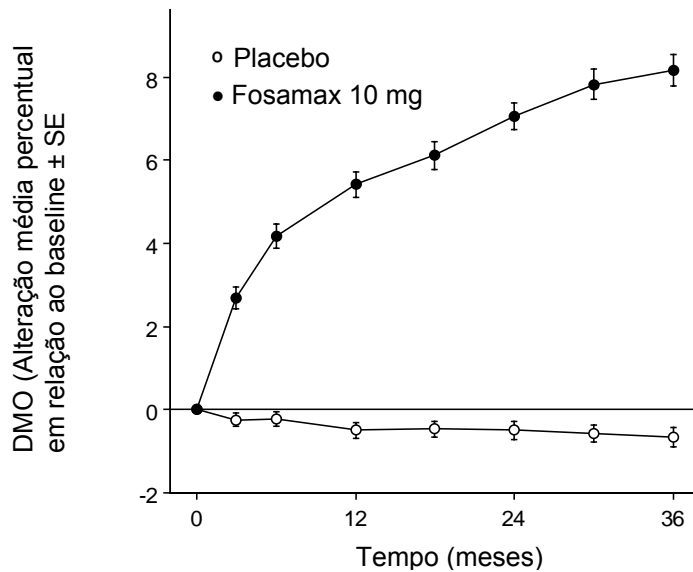


Nos estudos combinados, após três anos, a DMO da coluna lombar, do colo femoral e do trocânter dos pacientes tratados com o placebo diminuíram de forma significativa, entre 0,65% e 1,16%. Foram observados aumentos altamente significativos, tanto em relação à fase inicial como em relação ao placebo, em cada local de medida de cada um dos estudos nos pacientes tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia. A DMO corpórea total também aumentou de forma significativa em ambos os estudos, indicando que os aumentos de massa óssea da coluna e quadril não ocorreram à custa de outros locais do esqueleto. Os aumentos de DMO ficaram evidentes logo aos três meses e continuaram por todo o período de três anos de tratamento. (Veja os resultados para a coluna lombar na figura a seguir.) No período de extensão de dois anos destes estudos, o tratamento com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia resultou em aumentos contínuos da DMO da coluna lombar e do trocânter (aumentos adicionais absolutos entre os anos 3 e 5: coluna lombar, 0,94%; trocânter, 0,88%). A DMO do colo femoral, antebraço e do corpo como um todo foi mantida. Portanto, FOSAMAX<sup>®</sup> reverte a progressão da osteoporose. FOSAMAX<sup>®</sup> foi da mesma forma eficaz independentemente da idade, raça, velocidade basal de reabsorção óssea, função renal e do uso com uma ampla variedade de medicamentos comuns.



## Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas

### Evolução do Efeito de FOSAMAX 10 mg/dia Versus Placebo: Alteração Percentual da DMO da Espinha Lombar em Relação ao Período Basal



A equivalência terapêutica de FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg uma vez por semana (n = 519) e FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia (n = 370) foi demonstrada em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com um ano de duração que envolveu mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Os aumentos médios da DMO da coluna lombar em um ano foram 5.1% (4.8, 5.4%; 95% CI) no grupo com 70 mg uma vez por semana e 5.4% (5.0, 5.8%; 95% CI) no grupo 10 mg/ dia.

#### Efeito na incidência da fratura

Para avaliar os efeitos de FOSAMAX<sup>®</sup> na incidência de fratura vertebral, estudos nos Estados Unidos e multinacionais foram combinados numa análise que compara o placebo com um grupo de tratamento de pacientes com FOSAMAX<sup>®</sup> (5 e 10 mg durante três anos ou 20 mg durante 2 anos seguido de 5 mg durante um ano). Houve uma redução média clinicamente significativa do ponto de vista estatístico de 48% na proporção de pacientes tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> com uma ou mais fratura vertebral em relação àqueles tratados com placebo (3.2% vs. 6.2%). Também foi observada uma grande redução nivelada no número total de fraturas vertebral (4.2 vs. 11.3 por 100 pacientes). Além disso, dos pacientes que mantiveram qualquer fratura vertebral, aqueles tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> tiveram menor diminuição da altura (5.9 mm vs. 23.3 mm) devido à redução tanto no número como na gravidade das fraturas.

O Estudo de Intervenção de Fratura I (FIT) consistiu em dois estudos com mulheres pós-menopáusicas:

um estudo com duração de três anos cujas pacientes tiveram pelo menos uma fratura vertebral no período basal (compressão) e um estudo com quatro anos de duração com reduzida massa óssea, mas sem fratura vertebral no período basal.

*Fracture Intervention Trial – FIT (Estudo de Intervenção de Fratura): Estudo de Três Anos*

Este estudo randômico, duplo-cego, controlado por placebo e que envolveu 2.027 pacientes [FOSAMAX<sup>®</sup>, n= 1.022; placebo, n= 1.005], demonstrou que o tratamento com FOSAMAX<sup>®</sup> resultou em reduções clinicamente significativas do ponto de vista estatístico de incidência de fratura em três anos, mostradas na tabela a seguir.

Efeito de FOSAMAX <sup>®</sup> sobre a Incidência de Fratura no Estudo de Três Anos do FIT (pacientes com fratura vertebral no período basal)			
Pacientes com:	% de Pacientes		Redução (%) de Incidência de Fratura
	FOSAMAX <sup>®</sup> (n= 1022)	Placebo (n= 1005)	
Fraturas Vertebrais (diagnosticado por raio X) <sup>†</sup>			
≥ 1 nova fratura vertebral	7,9	15,0	47 <sup>+++</sup>
≥ 2 novas fraturas vertebrais	0,5	4,9	90 <sup>+++</sup>
Fraturas Dolorosas (clínicas)			
≥ 1 fratura vertebral dolorosa	2,3	5,0	54 <sup>++</sup>
Qualquer fratura dolorosa	13,8	18,1	26 <sup>++</sup>
Fratura do quadril	1,1	2,2	51 <sup>+</sup>
Fratura do punho (antebraço)	2,2	4,1	48 <sup>+</sup>

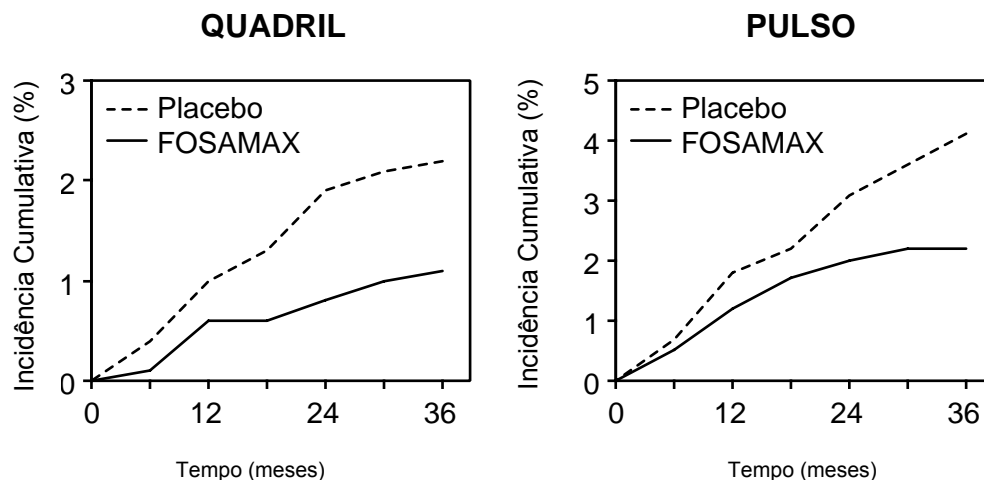
<sup>†</sup>Número avaliável para fraturas vertebrais: FOSAMAX<sup>®</sup>, n= 984; placebo, n= 966

<sup>+</sup>p< 0,05, <sup>++</sup>p< 0,01, <sup>+++</sup>p< 0,001

Além disso, nessa população de pacientes com fratura vertebral no período basal, o tratamento com FOSAMAX<sup>®</sup> reduziu significativamente a incidência de hospitalizações decorrentes de qualquer causa (25,0% vs. 30,7%, uma redução de 20%). Esta diferença parece estar relacionada, pelo menos em parte, com a redução da incidência de fraturas.

Os dois quadros a seguir demonstram a incidência cumulativa de fraturas de quadril e punho no Estudo de Três Anos do FIT. Nos dois quadros, a incidência cumulativa destes tipos de fratura é menor com FOSAMAX<sup>®</sup> em comparação com o placebo em todos os pontos no tempo. FOSAMAX<sup>®</sup> reduziu a incidência de fratura de quadril em 51% e de punho em 48%.

**Incidência Cumulativa de Fraturas de Quadril e Punho no estudo de Três Anos do FIT (pacientes com fratura vertebral no período basal)**



**Estudo de Intervenção de Fratura: *Estudo de Quatro Anos (pacientes com baixa massa óssea, porém sem fratura vertebral no período basal)***

Este estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido em 4.432 pacientes (FOSAMAX<sup>®</sup>, n=2.214; placebo, n=2.218) demonstrou adicionalmente a redução da incidência de fraturas com o uso de FOSAMAX<sup>®</sup>. O objetivo do estudo foi recrutar mulheres com osteoporose, isto é, com DMO de pescoço femoral basal com pelo menos dois desvios-padrão abaixo da média para mulheres adultas jovens. Entretanto, devido a revisões subseqüentes dos valores normativos para DMO do pescoço femoral, verificou-se que 31% das pacientes não se enquadravam neste critério de entrada, portanto, este estudo incluiu tanto mulheres com osteoporose como sem osteoporose. Estes resultados são apresentados na tabela a seguir para pacientes com osteoporose.

Efeito de FOSAMAX <sup>®</sup> sobre a Incidência de Fraturas em Pacientes Com Osteoporose <sup>†</sup> no Estudo de Quatro Anos - FIT (pacientes sem fratura vertebral no período basal)			
% de Pacientes			
	FOSAMAX (n=1.545)	Placebo (n=1.521)	Redução (%) da Incidência de Fraturas
<b>Pacientes com:</b>			
≥ 1 fratura dolorosa	12,9	16,2	22**
≥ 1 fratura vertebral <sup>††</sup>	2,5	4,8	48***
≥ 1 fratura vertebral dolorosa	1,0	1,6	41 <sup>†††</sup>
Fratura de quadril	1,0	1,4	29 <sup>†††</sup>
Fratura do pulso (antebraço)	3,9	3,8	nenhuma

<sup>†</sup>DMO basal do pescoço femoral pelo menos 2 DP abaixo da média para mulheres adultas jovens

<sup>††</sup>Número avaliável para fratura vertebral: FOSAMAX<sup>®</sup>, n=1.426; placebo, n=1.428

<sup>†††</sup>Não significativa

\*\*p = 0,01, \*\*\*p <0,001

Em todas as pacientes (incluindo as sem osteoporose), as reduções de incidência de fraturas foram: ≥ 1 fratura dolorosa, 14% (p = 0,072); ≥ 1 fratura vertebral, 44% (p = 0,001); ≥ 1 fratura vertebral dolorosa, 34% (p = 0,178), e fratura de quadril, 21% (p = 0,44). As incidências de fraturas de pulso em todas as pacientes foram de FOSAMAX<sup>®</sup>, 3,7%; placebo, 3,2% (não significativo).

#### Homens

A eficácia de FOSAMAX<sup>®</sup> em homens com osteoporose foi demonstrada em dois estudos clínicos.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo de dois anos de duração com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia admitiu no total 241 homens entre 31 e 87 anos (média, 63). Em dois anos, os aumentos médios de DMO em comparação com o placebo em homens tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia foram: espinha lombar, 5,3%; pescoço femoral, 2,6%; trocânter, 3,1%; e corpo total, 1,6% (todos com p ≤ 0,001). Compatível com estudos muito maiores em mulheres pós-menopáusicas, nestes homens, FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais (determinadas por radiografia quantitativa) em relação ao placebo (0,8% vs. 7,1%, respectivamente; p=0,017) e, da mesma forma, também reduziu a diminuição da estatura (-0,6 vs. -2,4 mm, respectivamente; p=0,022).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo com um ano de duração conduzido com FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg uma vez por semana admitiu no total 167 homens entre 38 e 91 anos (média, 66). Em um ano, os aumentos médios de DMO em comparação com o placebo foram significativos nas seguintes regiões: espinha lombar, 2,8% (p ≤ 0,001); pescoço femoral, 1,9% (p = 0,007); trocânter, 2,0%

( $p \leq 0,001$ ); e corpo total, 1,2% ( $p = 0,018$ ). Estes aumentos da DMO foram semelhantes aos observados em um ano com o estudo de FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia.

## INDICAÇÕES

FOSAMAX<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da osteoporose de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive aquelas do quadril e da coluna (fraturas por compressão vertebral).

FOSAMAX<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da osteoporose de homens para prevenir fraturas.

## CONTRA-INDICAÇÕES

- Anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalásia;
- Incapacidade de permanecer em pé ou na posição sentada durante, no mínimo, 30 minutos;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Hipocalcemia (veja **PRECAUÇÕES**).

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Mantenha em temperatura inferior a 30°C.

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

FOSAMAX<sup>®</sup> deve ser ingerido pelo menos meia hora antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia, somente com água. Outras bebidas (inclusive água mineral), alimentos e alguns medicamentos parecem reduzir a absorção de FOSAMAX<sup>®</sup> (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Para facilitar a chegada ao estômago e reduzir o potencial de irritação esofagiana, FOSAMAX<sup>®</sup> deve ser tomado apenas pela manhã, ao despertar, com um copo cheio de água, e o paciente não deve se deitar por 30 minutos, no mínimo, após a ingestão, e até após a primeira refeição do dia. FOSAMAX<sup>®</sup> não deve ser ingerido à noite, ao deitar ou antes de se levantar. O não cumprimento dessas instruções pode aumentar o risco de ocorrência de experiências adversas esofagianas (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Caso a ingestão diária seja inadequada, os pacientes devem receber doses suplementares de cálcio e vitamina D (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração da creatinina plasmática de 35 a 60 mL/min). FOSAMAX<sup>®</sup> não é recomendado para pacientes com insuficiência renal mais grave (depuração da creatinina plasmática < 35 mL/min) em razão da falta de experiência com o medicamento em tal condição.

## TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS E EM HOMENS

A posologia recomendada é de um comprimido de 70 mg semanalmente ou de um comprimido de 10 mg diariamente.

## ADVERTÊNCIAS

FOSAMAX<sup>®</sup>, assim como outros bifosfonatos, pode causar irritação local da mucosa do trato gastrointestinal superior.

Experiências adversas no esôfago, tais como esofagite, úlceras e erosões esofagianas raramente seguidas de estenose esofagiana ou perfuração foram relatadas em pacientes tratados com FOSAMAX<sup>®</sup>. Em alguns casos, essas ocorrências foram graves e requereram hospitalização. Os médicos devem estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas que indiquem uma possível reação esofagiana, e os pacientes devem ser instruídos a descontinuar o uso de FOSAMAX<sup>®</sup> e a procurar

ajuda médica se apresentarem disfagia, odinofagia, dor retroesternal, pirose ou agravamento de pirose preexistente.

O risco de experiências adversas graves no esôfago parece ser maior em pacientes que se deitam após ingerir FOSAMAX<sup>®</sup> e/ou em pacientes que não tomam o comprimido com um copo cheio de água, e/ou em pacientes que continuam tomando FOSAMAX<sup>®</sup> após desenvolver sintomas sugestivos de irritação esofagiana. Desse modo, é muito importante que a paciente receba e compreenda bem todas as instruções relativas à administração de FOSAMAX<sup>®</sup> (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Embora não tenha sido observado risco aumentado em extensivos estudos clínicos, houve raros relatos (após a comercialização) de úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações. Entretanto, uma relação causal não foi estabelecida.

Em razão dos possíveis efeitos irritativos de FOSAMAX<sup>®</sup> na mucosa gastrintestinal superior e seu potencial de agravar uma patologia subjacente, deve-se ter cautela quando FOSAMAX<sup>®</sup> for administrado a pacientes com distúrbios ativos do trato gastrintestinal superior, tais como disfagia, doenças esofagianas, gastrite, duodenite ou úlceras.

Para facilitar a chegada ao estômago e, desse modo, reduzir o potencial de irritação esofagiana, as pacientes devem ser instruídas a ingerir FOSAMAX<sup>®</sup> com um copo cheio de água e a não se deitar por 30 minutos no mínimo, após a ingestão, e até que façam a primeira refeição do dia. Os pacientes não devem mastigar ou chupar o comprimido por causa do potencial de ulceração orofaríngea. Os pacientes devem ser especialmente instruídos a não tomar FOSAMAX<sup>®</sup> à noite, ao deitar, ou antes de se levantar. Os pacientes devem ser informados de que, se não seguirem essas instruções, podem apresentar aumento dos riscos de problemas esofagianos. Os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso de FOSAMAX<sup>®</sup> e a procurar um médico se desenvolverem sintomas de doenças esofagianas (ou esofagiana) (tais como dificuldade ou dor ao engolir, dor retroesternal, pirose ou agravamento de pirose preexistente).

Caso o paciente se esqueça de tomar a dose semanal de FOSAMAX<sup>®</sup>, deverá ser instruído a tomá-la na manhã do dia seguinte em que se lembrou. As pacientes não devem tomar dois comprimidos no mesmo dia, mas devem voltar a tomar um comprimido por semana, no mesmo dia que havia sido escolhido inicialmente.

FOSAMAX<sup>®</sup> não é recomendado para pacientes com depuração da creatinina plasmática <35 mL/min (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Devem ser consideradas outras causas para a osteoporose, além da deficiência de estrógeno e do envelhecimento.

A hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com FOSAMAX<sup>®</sup> (veja CONTRA-INDICAÇÕES). Outros distúrbios do metabolismo mineral (tal como deficiência de vitamina D) também devem ser tratados. Em pacientes nestas condições, devem ser monitorados os níveis séricos de cálcio e os sintomas de hipocalcemia durante a terapia com FOSAMAX<sup>®</sup>.

### *Gravidez*

*Categoria C de risco de gravidez*

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

FOSAMAX<sup>®</sup> não deve ser administrado a mulheres grávidas por não ter sido estudado nesse grupo.

### *Nutrizes*

FOSAMAX<sup>®</sup> não deve ser administrado a nutrizes por não ter sido estudado nesse grupo.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**



### Uso Pediátrico

FOSAMAX<sup>®</sup> não deve ser administrado a crianças por não ter sido estudado em grupos pediátricos.

### Uso em idosos

Em estudos clínicos, não houve diferença nos perfis de eficácia e segurança de FOSAMAX<sup>®</sup> relacionada à idade.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Se forem administrados concomitantemente, é provável que os suplementos de cálcio, antiácidos e outros medicamentos administrados por via oral interfiram na absorção de FOSAMAX<sup>®</sup>, assim, os pacientes devem esperar pelo menos meia hora após ter ingerido FOSAMAX<sup>®</sup>, para tomar qualquer outra medicação por via oral.

Não está prevista nenhuma outra interação medicamentosa com significado clínico.

O uso concomitante de TRH (estrógeno ± progesterona) e FOSAMAX<sup>®</sup> foi avaliado em dois estudos clínicos, de um ou dois anos de duração, que envolveram mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. O uso combinado de TRH e FOSAMAX<sup>®</sup> resultou em aumentos maiores da massa óssea e reduções maiores da *reabsorção* óssea do que o observado com cada terapia isoladamente. Nesses estudos, o perfil de tolerabilidade e segurança da associação foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente (veja **REAÇÕES ADVERSAS**, *Estudos clínicos, Uso concomitante com estrógeno/terapia de reposição hormonal*).

Não foram realizados estudos específicos de interação. FOSAMAX<sup>®</sup> foi utilizado com uma ampla variedade de medicamentos prescritos comumente, em estudos de tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em estudos sobre osteoporose em homens, sem evidência de interações clínicas adversas.

## REAÇÕES ADVERSAS

### Estudos clínicos

Em estudos clínicos, FOSAMAX<sup>®</sup> foi geralmente bem tolerado. Em estudos com mais de cinco anos de duração, as reações adversas foram geralmente leves e não requereram a suspensão da terapia.

### TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

#### MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS

Em dois estudos com duração de três anos, controlados com placebo, duplo-cegos, multicêntricos (EUA e multinacional), com protocolos virtualmente idênticos, os perfis globais de segurança de FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia e de placebo foram similares. As seguintes experiências adversas do trato gastrointestinal superior foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia, e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dor abdominal (FOSAMAX<sup>®</sup> [Alendronato de sódio, MSD] 6,6% vs. placebo, 4,8%), dispepsia (3,6%, 3,5%), úlcera esofágica (1,5%, 0,0%), disfagia (1,0%, 0,0%) e distensão abdominal (1,0%, 0,8%).

Raramente ocorreram erupções cutâneas e eritema.

Além disso, as seguintes experiências adversas foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em  $\geq 1\%$  das pacientes tratadas com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg/dia e a uma incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dores

musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) [4,1% com FOSAMAX<sup>®</sup>; vs 2,5% com placebo]; constipação (3,1%; 1,8%), diarreia (3,1%; 1,8%), flatulência (2,6%; 0,5%), e cefaléia (2,6%; 1,5%).

Na extensão desses estudos, com dois anos de duração (4° e 5° anos) os perfis globais de segurança de FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia foi similar ao observado durante o período de três anos controlado com placebo. Além disso, a proporção de pacientes que descontinuou FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia em razão de experiência clínica adversa foi similar àquela dos três primeiros anos do estudo.

Em um estudo com duração de um ano, duplo-cego, multicêntrico, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg uma vez por semana (n= 519) e FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia (n= 370) foram similares. As seguintes experiências adversas foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em  $\geq 1\%$  das pacientes em cada grupo de tratamento: dor abdominal (FOSAMAX<sup>®</sup> [Alendronato de sódio, MSD] 70 mg uma vez por semana, 3,7%, FOSAMAX<sup>®</sup> [Alendronato de sódio, MSD] 10 mg uma vez ao dia, 3,0%), dores musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) (2,9%; 3,2%), dispepsia (2,7%; 2,2%), regurgitação ácida (1,9%; 2,4%), náuseas (1,9%; 2,4%), distensão abdominal (1,0%; 1,4%), constipação (0,8%; 1,6%), flatulência (0,4%; 1,6%), câibras musculares (0,2%; 1,1%), gastrite (0,2%; 1,1%) e úlcera gástrica (0,0%; 1,1%).

#### *Homens*

Em um estudo com duração de dois anos, controlado com placebo, duplo-cego e multicêntrico, o perfil de segurança de FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia, observado em 146 homens, foi geralmente similar ao observado em mulheres pós-menopáusicas

#### *Outros estudos em homens e mulheres*

Em um estudo endoscópico, com dez semanas de duração, que envolveu homens e mulheres (n= 277; média de idade de 55 anos) não foi observada diferença entre FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg uma vez por semana e o placebo quanto às lesões do trato gastrointestinal.

Em outro estudo, com um ano de duração, que envolveu homens e mulheres (n= 335, média de idade de 50 anos) os perfis globais de segurança e tolerabilidade de FOSAMAX<sup>®</sup> 70 mg uma vez por semana foram similares aos do placebo e não foi observada diferença entre homens e mulheres.

#### **USO CONCOMITANTE COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.**

Em dois estudos (de um ano e dois anos de duração) que envolveram mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (total: n= 853), o perfil de segurança e tolerabilidade do tratamento combinado com FOSAMAX<sup>®</sup> 10 mg uma vez ao dia e estrógeno  $\pm$  progesterona (n= 354) foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente.

#### **Experiência após a comercialização**

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de FOSAMAX<sup>®</sup>:

*Corpo como um todo:* reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e, raramente, angioedema. Assim como outros bisfosfonatos, sintomas transitórios, como resposta na fase aguda (mialgia, mal-estar geral, e raramente, febre), têm sido relatados com FOSAMAX<sup>®</sup>, tipicamente relacionados com o início do tratamento. Raramente ocorreu hipocalcemia sintomática, geralmente associada com condições preexistentes.

*Gastrointestinal:* náuseas, vômitos, esofagite, erosões e úlceras esofagianas, raramente estenose esofagiana ou perfuração e ulcerações orofaríngeas; raramente, úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações, embora a relação causal não tenha sido estabelecida (veja **ADVERTÊNCIAS e POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).



*Pele:* erupções cutâneas (ocasionalmente com fotossensibilidade), prurido, raramente reações graves na pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

*Sentidos especiais:* raramente uveíte, raramente esclerite.

### **Achados laboratoriais**

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado, reduções assintomáticas, leves e transitórias do cálcio e fosfato sérico foram observadas em aproximadamente 18 e 10%, respectivamente, dos pacientes que estavam recebendo FOSAMAX<sup>®</sup> versus aproximadamente 12 e 3% daqueles que estavam recebendo placebo. Entretanto, a incidência das reduções do cálcio sérico a < 8,0 mg/dL (2,0 mm) e do fosfato sérico a ≤ 2,0 mg P/dL (0,65 mm) foram similares em ambos os grupos de tratamento.

### **SUPERDOSE**

Não há informações específicas relativas à superdosagem com FOSAMAX<sup>®</sup>. Podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e eventos adversos do trato gastrointestinal superior, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera. Deve ser administrado leite ou antiácido, que se ligam ao alendronato. Por causa do risco de irritação esofágica, não se deve induzir o vômito e a paciente deve ser mantida em posição ereta.

### **Dizeres legais**

Registro M.S.: 1.0029.0016

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido e embalado por:

**Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.**

Av. División del Norte 3377, Colonia Xotepingo, México, D.F.

Importado por:

**Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.**

Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/ SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

WPC052003

MSD on line: 0800-0122232

e-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

**Venda sob prescrição médica**