

FOSAMAX[®] D (alendronato de sódio, MSD /colecalciferol)**Informações ao Paciente****O que é FOSAMAX[®] D?**

FOSAMAX[®] D contém alendronato de sódio, um princípio ativo que atua como potente e específico inibidor da reabsorção óssea. Também contém colecalciferol (vitamina D₃) que é um nutriente essencial requerido para a absorção de cálcio e saúde dos ossos.

Cada comprimido de FOSAMAX[®] D contém ainda os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina; lactose anidra; triglicérides de cadeia média; gelatina; croscarmelose sódica e sacarose; dióxido de silício coloidal; estearato de magnésio; hidroxitolueno butilado; amido modificado; e alumino-silicato de sódio.

FOSAMAX[®] D é apresentado em caixas contendo 4 comprimidos.

USO ADULTO**Como este medicamento funciona?**

O alendronato de FOSAMAX[®] D pertence à classe de medicamentos não hormonais chamados bisfosfonatos. FOSAMAX[®] D ajuda na reconstituição dos ossos e faz com que os ossos tenham menos propensão a fraturas. A vitamina D é um nutriente essencial, necessária para absorção de cálcio e para a obtenção de ossos saudáveis.

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu FOSAMAX[®] D para o tratamento da osteoporose e para ajudá-la a garantir que você receba uma quantidade suficiente de vitamina D. Este medicamento ajudará na prevenção do desenvolvimento de fraturas.

Como o osso se mantém saudável?

O osso sofre um processo normal de reconstrução que ocorre continuamente em 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 por que 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 freqüentemente em mulheres, vários anos após a menopausa, a qual se dá quando os ovários param de produzir o hormônio feminino, o 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 espinha podem não ser percebidas até causarem diminuição da estatura. As fraturas podem ocorrer durante as atividades diárias normais, como se levantar, ou em razão de uma lesão de menor gravidade que normalmente não causaria fratura no osso normal. As fraturas ocorrem em geral no quadril, na espinha, ou punho e podem causar não apenas dor, mas também deformidade e incapacidade consideráveis (como postura encurvada por acentuação da curvatura da espinha e perda da mobilidade).



O que é importante saber sobre a vitamina D?

A vitamina D é um nutriente essencial, necessária para a absorção de cálcio e para a obtenção de ossos saudáveis. A principal fonte ocorre por meio da exposição à luz solar, que produz a vitamina D em nossa pele. As roupas ou os bloqueadores solares podem impedir que a luz solar seja absorvida. Além disso, com o envelhecimento, a pele vai ficando com menos capacidade de produzir a vitamina D. Muito poucos alimentos são fontes naturais de vitamina D.

Uma quantidade muito pequena de vitamina D resulta em absorção inadequada de cálcio e baixa quantidade de fosfato – os minerais que fortalecem os ossos. Mesmo ingerindo uma dieta rica em cálcio ou tomando um suplemento de cálcio, seu corpo não consegue absorver o cálcio de forma adequada a menos que exista uma quantidade suficiente de vitamina D. Uma quantidade muito pequena de vitamina D pode resultar em perda óssea e em osteoporose, e uma deficiência grave de vitamina D pode causar fraqueza muscular que pode resultar em quedas, e em maior risco de fratura.

Como a osteoporose pode ser tratada?

Seu médico prescreveu FOSAMAX[®] D para tratar sua osteoporose e para ajudá-la a ingerir uma quantidade suficiente de vitamina D. FOSAMAX[®] D 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[®] D reverte a progressão da osteoporose.

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

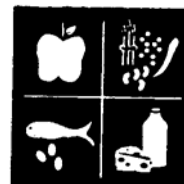
Parar de fumar. Aparentemente, o tabagismo aumenta a velocidade de perda óssea e, conseqüentemente, pode aumentar seu risco de sofrer fratura.



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



Alimentar-se com uma dieta balanceada. Seu médico pode alertá-la(o) para modificar sua dieta ou para tomar algum suplemento nutricional.



Por que é importante continuar tomando FOSAMAX[®] D?

É importante tomar FOSAMAX[®] D por um longo período para continuar a prevenir a perda óssea e ajudar a reconstituir o osso que você possa ter perdido e para ajudá-la a ingerir uma quantidade suficiente de vitamina D. Portanto, é importante seguir as orientações de seu médico para tomar FOSAMAX[®] D sem esquecer de tomar as doses ou sem modificar o esquema posológico prescrito.

Quando não devo usar este medicamento?

Quem não deve tomar FOSAMAX[®] D?

Você não deve tomar FOSAMAX[®] D se:

- apresenta algum distúrbio do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago)
- não consegue permanecer em pé ou sentada durante, pelo menos, 30 minutos
- apresenta hipersensibilidade a qualquer componente do produto
- seu médico lhe disse que atualmente você apresenta deficiência de cálcio no sangue

O que devo dizer a meu médico antes de tomar FOSAMAX[®] D?

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde 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 ao seu médico antes de tomar FOSAMAX[®] D.

Uso na Gravidez e Amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

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

Uso Pediátrico

FOSAMAX[®] D é contra-indicado para uso pediátrico.

Idosos

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

Posso tomar FOSAMAX[®] D com outros medicamentos?

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. Veja **Como devo usar este medicamento?**

Posso dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com FOSAMAX[®] D?

FOSAMAX[®] D não afeta sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

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

Como devo usar este medicamento?

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

FOSAMAX[®] D é um comprimido com forma de cápsula modificada, branco a quase branco, de um lado contém um contorno de uma imagem de osso e do outro lado tem a inscrição 710.

Existem medidas importantes que você deve seguir para assegurar o máximo de benefício com FOSAMAX® D:

- 1. Escolha um dia da semana que lhe seja mais adequado e nesse dia, tome um comprimido de FOSAMAX® D (apenas uma vez por semana).**
- 2. No dia escolhido, ao se levantar e antes de se alimentar, beber qualquer tipo de líquido ou tomar qualquer outro medicamento, tome um comprimido de FOSAMAX® D 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® D.
- 3. Após ter engolido o comprimido de FOSAMAX® D, 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.**
- 4. Não tome FOSAMAX® D à noite, ao se deitar nem pela manhã, antes de se levantar.**
As recomendações acima facilitarão a chegada do comprimido de FOSAMAX® D ao estômago e deste modo, reduzirão o potencial de irritação do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago).
- 5. Após engolir o comprimido de FOSAMAX® D, espere pelo menos 30 minutos antes de alimentar-se, beber ou tomar qualquer outra medicação,** incluindo antiácidos, suplementos de cálcio e vitaminas. FOSAMAX® D só é efetivo se ingerido quando seu estômago estiver vazio.
- 6. 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® D e procure seu médico.**
7. 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.* Volte a tomar um comprimido uma vez por semana, no dia escolhido, conforme programado em sua agenda.
8. É importante que você continue tomando FOSAMAX® D 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® D.

Quais efeitos adversos FOSAMAX® D pode causar?

A maioria dos pacientes não apresenta efeitos adversos com FOSAMAX® D; no entanto, como qualquer medicamento, FOSAMAX® D pode apresentar efeitos adversos ou indesejáveis, denominados reações adversas. As reações adversas em geral foram leves. Alguns pacientes podem apresentar distúrbios digestivos, como náuseas, 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, queimação ou dificuldade de engolir ou dor após a deglutição. Estas reações podem ocorrer especialmente se os pacientes não tomarem FOSAMAX® D com um copo cheio de água e/ou se deitarem menos de 30 minutos após tomar FOSAMAX® D ou antes da primeira refeição do dia. As reações no esôfago podem piorar se os pacientes continuarem a tomar FOSAMAX® D após o desenvolvimento de sintomas sugestivos de irritação do esôfago.

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

causadas pelo tratamento com FOSAMAX® D. Ocorreram úlceras na boca quando o comprimido foi mastigado ou dissolvido na boca.

Seu médico ou cirurgião dentista possui uma lista mais completa das reações adversas. Se experimentar esses ou quaisquer sintomas incomuns, informe ao seu médico ou cirurgião dentista imediatamente.

ATENÇÃO: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

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?

Armazene em temperatura ambiente (abaixo de 30°C). Proteja da umidade e da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

FOSAMAX® D é apresentado em caixas contendo 4 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo

Cada comprimido de FOSAMAX® D contém 91,37 mg de alendronato de sódio (equivalente de ácido livre 70 mg) e 70 mcg de colecalciferol (equivalente a 2800 UI de vitamina D).

Ingredientes inativos

Celulose microcristalina, lactose anidra, triglicérides de cadeia média, gelatina, croscarmelose sódica, sacarose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hidroxitolueno butilado, amido modificado e alumino-silicato de sódio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FOSAMAX® D contém alendronato de sódio e colecalciferol (vitamina D₃).

Alendronato de sódio

O alendronato de sódio 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.

Colecalciferol

O colecalciferol (vitamina D₃) é um secosterol que é o precursor natural do hormônio regulador de cálcio calcitriol (1,25-diidroxi-vitamina D₃).

Mecanismo de ação:

Alendronato de sódio

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 a fixação dos osteoclastos, mas inibe a atividade dos osteoclastos.

Colecalciferol

A vitamina D₃ é produzida na pele por conversão fotoquímica do 7-deidrocolesterol à pré-vitamina D₃ pela luz ultravioleta. Esta conversão é seguida por isomerização não-enzimática à vitamina D₃. Na ausência de exposição adequada à luz solar, a vitamina D₃ é um nutriente essencial. A vitamina D₃ da pele e a vitamina D₃ proveniente da ingestão alimentar (absorvida em quilomícrons) é convertida a 25-hidróxi-vitamina D₃ no fígado. A conversão ao hormônio ativo mobilizante de cálcio 1,25-diidróxi-vitamina D₃ (calcitriol) nos rins é estimulada tanto pelo paratormônio como pela hipofosfatemia. A ação principal da 1,25-diidróxi-vitamina D₃ é a de aumentar a absorção intestinal tanto do cálcio como do fosfato, bem como regular os níveis séricos de cálcio, a excreção renal de cálcio e de fosfato, a formação óssea e a reabsorção óssea.

A vitamina D₃ é necessária para a formação normal dos ossos. A insuficiência de vitamina D se desenvolve quando a exposição à luz solar e a ingestão alimentar são inadequadas. A insuficiência está associada ao balanço negativo de cálcio, à perda óssea e ao aumento do risco de fratura esquelética. Nos casos graves, a deficiência resulta em hiperparatiroidismo, hipofosfatemia, fraqueza muscular proximal e osteomalácia, além de aumento do risco de quedas e de fraturas em indivíduos com osteoporose.

Farmacocinética

Absorção:

Alendronato de sódio

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. O alendronato do comprimido de FOSAMAX[®] D e o do comprimido de FOSAMAX[®] (alendronato de sódio), MSD 70 mg são bioequivalentes. A biodisponibilidade diminuiu de modo equivalente (aproximadamente 40%) quando o alendronato foi administrado uma hora ou meia-hora antes de um desjejum-padrão. Nos estudos de osteoporose, FOSAMAX[®] 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 junto ou 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%.

Colecalciferol

Em seguida à administração de FOSAMAX[®] D após jejum noturno e duas horas antes de uma refeição-padrão, a área média sob a curva de concentração sérica-tempo (AUC_{0-120 h}) para a vitamina D₃ foi de 296,4 ng-h/mL. A média da concentração sérica máxima (C_{máx}) da vitamina D₃ foi de 5,9 ng/mL, e o tempo mediano para a concentração sérica máxima (T_{máx}) foi de 12 horas. A biodisponibilidade de 2.800 UI de vitamina D₃ em FOSAMAX[®] D é semelhante à de 2.800 UI de vitamina D₃ administrada isoladamente.

Distribuição:

Alendronato de sódio

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%.

Colecalciferol

Após a absorção, a vitamina D₃ entra no sangue como parte dos quilomícrons. A vitamina D₃ distribui-se rapidamente principalmente para o fígado, onde sofre metabolismo a 25-hidróxi-vitamina D₃, a principal forma de armazenamento. Quantidades menores distribuem-se para os tecidos adiposo e

muscular e são armazenadas na forma de vitamina D₃ nestes locais para liberação posterior para a circulação. A vitamina D₃ circulante liga-se à proteína de ligação da vitamina D.

Metabolismo:

Alendronato de sódio

Não há evidência de que o alendronato seja metabolizado por animais ou por seres humanos.

Colecalciferol

A vitamina D₃ é rapidamente metabolizada por hidroxilação no fígado a 25-hidróxi-vitamina D₃, e é subseqüentemente metabolizada nos rins a 1,25-diidróxi-vitamina D₃, que representa a forma biologicamente ativa. Antes da eliminação ocorre hidroxilação adicional. Uma pequena porcentagem de vitamina D₃ sofre glicuronidação antes da eliminação.

Eliminação:

Alendronato de sódio

Após administração de uma dose intravenosa de alendronato marcado com [¹⁴C], 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 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.

Colecalciferol

Quando a vitamina D₃ radioativa foi administrada a indivíduos saudáveis, a excreção urinária média de radioatividade após 48 horas foi de 2,4% e a excreção média de radioatividade nas fezes após 4 dias foi de 4,9%. Em ambos os casos, a radioatividade média excretada foi quase que exclusivamente na forma de metabólitos da droga original. A meia-vida média da vitamina D₃ sérica após uma dose oral de FOSAMAX[®] D é de aproximadamente 24 horas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose

Mulheres pós-menopáusicas

Efeito sobre a densidade mineral óssea

A eficácia de FOSAMAX[®] 10 mg em dose única diária em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose foi demonstrada 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 duração, 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. A tabela 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[®] 10 mg/dia em relação aos pacientes tratados com placebo após três anos em cada um dos estudos.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas

Aumento da DMO FOSAMAX® 10 mg/dia durante Três Anos em relação ao Placebo

ESTUDO	COLUNA LOMBAR Média % (EP)	COLO FEMORAL Média % (EP)	TROCÂNTER Média % (EP)
E.U.A.	10,34 (0,51)	6,26 (0,70)	8,32 (0,72)
Multinacional	7,35 (0,43)	5,49 (0,72)	7,22 (0,89)
Combinados	8,82 (0,43)	5,90 (0,50)	7,81 (0,56)

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 da DMO, tanto em relação ao período basal como em relação ao placebo, em cada local de medida, em cada um dos estudos nos pacientes tratados com FOSAMAX® 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 da 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 tabela acima). No período de extensão de dois anos destes estudos, o tratamento com FOSAMAX® 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® reverte a progressão da osteoporose. FOSAMAX® 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.

Num outro estudo, FOSAMAX® 10 mg/dia durante dois anos proporcionou aumentos altamente significativos na DMO da coluna, colo femoral, trocânter e corpo como um todo em relação ao uso intranasal de calcitonina de salmão 100 UI/dia ou placebo.

Foram averiguados as razões de retirada do tratamento em pacientes pós-menopáusicas com osteoporose tratadas com FOSAMAX® 10 mg/dia por um ou dois anos. Após a descontinuação, o turnover ósseo retornou gradualmente aos níveis pré-tratamento e a DMO parou de aumentar embora não tenha sido observado aceleração da perda óssea. Esses dados indicam que o tratamento com FOSAMAX® deve ser contínuo para produzir aumentos progressivos na massa óssea.

A equivalência terapêutica de FOSAMAX® 70 mg uma vez por semana (n = 519) e FOSAMAX® 10 mg/dia (n = 370) foi demonstrada em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com um ano de duração e 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%; IC 95%) no grupo tratado com 70 mg uma vez por semana e 5,4% (5,0; 5,8%; IC 95%) no grupo tratado com 10 mg/dia. Os dois grupos de tratamento também foram similares em relação aos aumentos na DMO em outros locais do esqueleto. Esses dados suportam a hipótese de que FOSAMAX® 70 mg uma vez por semana proporciona os mesmos efeitos na redução da incidência fraturas que o tratamento diário com 10 mg (veja abaixo).

Efeito na incidência de fratura

Para avaliar os efeitos de FOSAMAX® na incidência de fratura vertebral, foram combinados o estudo realizado nos Estados Unidos e os multinacionais, em uma análise que comparou o placebo com um grupo de pacientes tratados com diferentes doses de FOSAMAX® (5 ou 10 mg durante três anos ou 20 mg durante 2 anos, seguidos de 5 mg durante um ano). Houve uma redução média clínica e estatisticamente significativa de 48% na proporção de pacientes tratados com FOSAMAX® com uma ou mais fratura vertebral em relação àqueles tratados com placebo (3,2% vs. 6,2%). Também foi observada uma redução ainda maior no número total de fraturas vertebrais (4,2 vs. 11,3 por 100 pacientes). Além disso, dos pacientes que mantiveram qualquer fratura vertebral, aqueles tratados com FOSAMAX® tiveram menor diminuição da altura (5,9 mm vs. 23,3 mm) em razão da redução tanto no número como na gravidade das fraturas.

O Estudo de Intervenção de Fratura (FIT) consistiu em dois estudos em mulheres pós-menopáusicas: em 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 em pacientes com baixa massa óssea, mas sem fratura vertebral no período basal.

Fracture Intervention Trial – FIT (Estudo de Intervenção de Fratura): Estudo de Três Anos (pacientes com pelo menos uma fratura vertebral no período basal).

Este estudo randômico, duplo-cego, controlado por placebo e que envolveu 2.027 pacientes [FOSAMAX[®], n= 1.022; placebo, n= 1.005], demonstrou que o tratamento com FOSAMAX[®] resultou em reduções clinicamente significativas do ponto de vista estatístico de incidência de fratura em três anos, mostradas na tabela a seguir. Foram observadas reduções proporcionalmente semelhantes de fraturas do quadril e do punho nos cinco estudos agrupados de tratamento da osteoporose (vide a seguir).

Efeito de FOSAMAX [®] 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 [®] (n= 1.022)	Placebo (n= 1.005)	
Fraturas Vertebrais (diagnosticado por raios-X) [†]			
≥ 1 nova fratura vertebral	7,9	15,0	47 ⁺⁺⁺
≥ 2 novas fraturas vertebrais	0,5	4,9	90 ⁺⁺⁺
Fraturas Dolorosas (clínicas)			
≥ 1 fratura vertebral dolorosa	2,3	5,0	54 ⁺⁺
Qualquer fratura dolorosa	13,8	18,1	26 ⁺⁺
Fratura do quadril	1,1	2,2	51 ⁺
Fratura do punho (antebraço)	2,2	4,1	48 ⁺

[†]Número avaliável para fraturas vertebrais: FOSAMAX[®], n= 984; placebo, n= 966

⁺p< 0,05, ⁺⁺p< 0,01, ⁺⁺⁺p< 0,001

Além disso, nessa população de pacientes com fratura vertebral no período basal, o tratamento com FOSAMAX[®] 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.

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, randômico, controlado por placebo, conduzido em 4.432 pacientes (FOSAMAX[®], n= 2.214; placebo, n= 2.218) demonstrou adicionalmente a redução da incidência de fraturas com o uso de FOSAMAX[®]. O objetivo do estudo foi recrutar mulheres com osteoporose, isto é, com DMO de colo femoral basal com pelo menos dois desvios-padrão abaixo da média para mulheres adultas jovens. Entretanto, em razão de revisões subseqüentes dos valores normativos para DMO do colo 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 [®] sobre a Incidência de Fraturas em Pacientes Com Osteoporose [†] 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
Pacientes com:			
≥ 1 fratura dolorosa	12,9	16,2	22 ⁺⁺
≥ 1 fratura vertebral ^{††}	2,5	4,8	48 ⁺⁺⁺
≥ 1 fratura vertebral dolorosa	1,0	1,6	41 ⁺⁺⁺
Fratura de quadril	1,0	1,4	29 ⁺⁺⁺
Fratura do punho (antebraço)	3,9	3,8	nenhuma

[†]DMO basal do colo femoral pelo menos 2 DP abaixo da média para mulheres adultas jovens

^{††}Número avaliável para fratura vertebral: FOSAMAX[®], n= 1.426; placebo, n= 1.428.

^{†††}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 punho em todas as pacientes foram: FOSAMAX[®], 3,7%; placebo e 3,2% (não significativo).

Histologia Óssea

A histologia óssea de 270 pacientes pós-menopáusicas com osteoporose tratadas com FOSAMAX[®] com doses variando de 1 a 20 mg/dia por um, dois ou três anos revelou mineralização e estruturas normais, bem como a redução esperada de "turnover" ósseo em relação ao placebo. Estes dados, combinados a histologia óssea normal e comprimento ósseo aumentado observado em ratos e babuínos expostos a tratamento prolongado com alendronato indicam que o osso formado durante a terapia com FOSAMAX[®] apresenta qualidade normal.

Homens

A eficácia de FOSAMAX[®] em homens com osteoporose foi demonstrada em dois estudos clínicos.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com dois anos de duração com FOSAMAX[®] 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[®] 10 mg/dia foram: coluna lombar, 5,3%; colo femoral, 2,6%; trocânter, 3,1%; e corpo como um todo, 1,6% (todos com p ≤ 0,001). Compatível com estudos muito maiores em mulheres pós-menopáusicas, nestes homens, FOSAMAX[®] 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 muticêntrico, duplo-cego e controlado por placebo com um ano de duração conduzido com FOSAMAX[®] 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: coluna lombar, 2,8% (p ≤ 0,001); colo femoral, 1,9% (p = 0,007); trocânter, 2,0% (p ≤ 0,001); e corpo como um todo, 1,2% (p = 0,018). Estes aumentos da DMO foram semelhantes aos observados em um ano com o estudo de FOSAMAX[®] 10 mg uma vez ao dia.

Em ambos os estudos, FOSAMAX[®] foi eficaz independentemente da idade, função gonadal ou DMO basal (colo femoral e coluna lombar).

INDICAÇÕES

FOSAMAX[®] D é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas para prevenir fraturas, inclusive aquelas do quadril e da coluna (fraturas por compressão vertebral) e para ajudar a garantir uma ingestão adequada de vitamina D.

FOSAMAX[®] D é indicado para o tratamento da osteoporose em homens para prevenir fraturas e para ajudar a garantir uma ingestão adequada de vitamina D.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Anormalidades do esôfago que retardem 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 ambiente (inferior a 30°C). Proteja da umidade e da luz. Armazene os comprimidos no blíster original até o momento do uso.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

FOSAMAX[®] D 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 alendronato (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Para facilitar a chegada ao estômago e reduzir o potencial de irritação esofagiana, FOSAMAX[®] D 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[®] D 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/ou vitamina D (veja **ADVERTÊNCIAS**). Os médicos devem considerar a ingestão de vitamina D a partir de suplementos vitamínicos ou nutricionais. FOSAMAX[®] D proporciona as necessidades semanais de vitamina D com base em uma dose diária de 400 UI.

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[®] D 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/2.800 UI uma vez por semana.

ADVERTÊNCIAS

Alendronato de sódio

FOSAMAX[®] D, assim como outros produtos que contenham bisfosfonato, 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 o alendronato. 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[®] D 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[®] D e/ou em pacientes que não tomam o comprimido com um copo cheio de água, e/ou em pacientes que continuam tomando FOSAMAX[®] D após desenvolver sintomas sugestivos de irritação esofagiana. Desse modo, é muito importante que os pacientes recebam e compreendam bem todas as instruções relativas à administração de FOSAMAX[®] D (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Embora não tenha sido observado risco aumentado em extensivos estudos clínicos com o alendronato, 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 alendronato na mucosa gastrointestinal superior e seu potencial de agravar uma patologia subjacente, deve-se ter cautela quando FOSAMAX[®] D for administrado a pacientes com distúrbios ativos do trato gastrointestinal 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, os pacientes devem ser instruídos a ingerir FOSAMAX[®] D 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[®] D 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[®] D e a procurar um médico se desenvolverem sintomas de doença 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[®] D deverá ser instruído a tomá-la na manhã do dia seguinte em que se lembrou. Os pacientes não devem tomar dois comprimidos no mesmo dia, mas devem voltar a tomar um comprimido por semana, no mesmo dia que haviam escolhido inicialmente.

FOSAMAX[®] D 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, do envelhecimento e do uso de glicocorticoide.

A hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com FOSAMAX[®] D (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[®] D.

Colecalciferol

A vitamina D₃ pode aumentar a magnitude da hipercalcemia e/ou da hipercalcúria quando administrada a pacientes com doenças associadas à superprodução desregulada de calcitriol (por exemplo, leucemia, linfoma, sarcoidose). Nestes pacientes deve ser realizado monitoramento do cálcio na urina e no soro.

Os pacientes com má absorção podem não absorver adequadamente a vitamina D₃.

Gravidez

Categoria C de risco de gravidez

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

FOSAMAX[®] D não deve ser administrado a mulheres grávidas por não ter sido estudado nesse grupo.

Nutrizes

FOSAMAX[®] D 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[®] D 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 do alendronato relacionada à idade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alendronato de sódio

Se forem administrados concomitantemente, é provável que os suplementos de cálcio, antiácidos e outros medicamentos administrados por via oral interfiram na absorção do alendronato, assim, as pacientes devem esperar pelo menos meia hora após ter ingerido FOSAMAX[®] D 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[®] 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[®] 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 terapia de reposição hormonal/estrógeno**).

Não foram realizados estudos específicos de interação. FOSAMAX[®] 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.

Colecalciferol

Olestra, óleos minerais, orlistate, e sequestrantes do ácido biliar (por exemplo, colestiramina, colestipol) podem impedir a absorção da vitamina D. Os anticonvulsivantes, a cimetidina e as tiazidas podem aumentar o catabolismo da vitamina D.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Em estudos clínicos, FOSAMAX[®] 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[®] 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[®] 10 mg uma vez ao dia, e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dor abdominal (FOSAMAX[®] 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[®] 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[®]; 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® 10 mg uma vez ao dia foram similares aos observados durante o período de três anos controlado com placebo. Além disso, a proporção de pacientes que descontinuou FOSAMAX® 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® 70 mg uma vez por semana (n= 519) e FOSAMAX® 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 ≥ 1% das pacientes em cada grupo de tratamento: dor abdominal (FOSAMAX® 70 mg uma vez por semana, 3,7%, FOSAMAX® 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 dois estudos controlados com placebo, duplo-cego e multicêntricos, em homens (um com FOSAMAX® 10 mg uma vez ao dia com duração de dois anos [n=146] e outro com FOSAMAX® 70mg uma vez por semana [n=109]), o perfil de segurança de FOSAMAX® 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® 70 mg uma vez por semana e 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® 70 mg uma vez por semana foram similares aos do placebo e não foi observada diferença entre homens e mulheres.

Em dois estudos de um ano de duração conduzido em homens e mulheres (n= 477) recebendo glicocorticóides, houve relato de melena em dois pacientes tratados com FOSAMAX® 10 mg/dia.

Uso concomitante com terapia de reposição hormonal/estrogênio

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® 10 mg uma vez ao dia e estrógeno ± 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 alendronato:

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 alendronato, 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, esclerite ou epiesclerite.

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[®] 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 \leq 2,0 mg P/dL (0,65 mM) foram similares em ambos os grupos de tratamento.

SUPERDOSE

Alendronato de sódio

Não há informações específicas relativas à superdosagem com o alendronato. Podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e eventos adversos do trato gastrointestinal superior, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera. Devem ser administrados leite ou antiácido, que se ligam ao alendronato. Por causa do risco de irritação esofagiana, não se deve induzir o vômito e o paciente deve ser mantido em posição ereta.

Colecalciferol

A toxicidade da vitamina D não foi documentada durante a terapia crônica em adultos saudáveis com doses abaixo de 10.000 UI/dia. Em um estudo clínico com adultos saudáveis, uma dose diária de 4.000 UI de vitamina D₃ por até cinco meses não foi associada a hipercalcúria ou a hipercalcemia.

ARMAZENAGEM

Mantenha em temperatura ambiente (inferior a 30°C). Proteja da umidade e da luz.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no M.S.: 1.0029.0165

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

Produzido por:

MSD Frosst Iberica S.A.

Via Complutense, 140

28805 Alcalá de Henares

Madri - Espanha

Embalado por:

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

Av. División del Norte 3377, Colonia Xotepingo,

México, D.F. – México.

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 45.987.013/0001-34

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

MSD On Line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

WPC 072004a