

Fosamax[®] D
alendronato de sódio tri-hidratado/colecalciferol

ORGANON FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

70 mg/5.600 UI





IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FOSAMAX® D alendronato de sódio tri-hidratado/colecalciferol

APRESENTAÇÕES

FOSAMAX® D comprimidos de:
- 70 mg/5600 UI em embalagem com 4 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

FOSAMAX® D 70 mg/5600 UI comprimidos:
alendronato de sódio tri-hidratado..... 91,37 mg
(equivalente a 70 mg de ácido alendrônico)
Colecalciferol.....140 mcg
(5.600 UI de vitamina D₃)

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, triglicérides de cadeia média, gelatina, croscarmellose sódica, sacarose, dióxido de silício, estearato de magnésio, butil-hidroxitolueno, amido modificado e silicato de alumínio sódico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FOSAMAX® D é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para prevenir fraturas, inclusive aquelas do quadril e da coluna (fraturas vertebrais por compressão), 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 reduzir o risco de deficiência de vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose

Estudos com FOSAMAX® D

O efeito de FOSAMAX® D (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) sobre o status de vitamina D foi demonstrado em um estudo multinacional, duplo-cego, de 15 semanas de duração, com 717 mulheres na pós-menopausa e homens com osteoporose (25-hidroxivitamina D sérica média no período basal: 22,2 ng/mL [56 nmol/L]; intervalo, 9-90 ng/mL [22,5-225 nmol/L]). Os pacientes receberam FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) (n= 350 mulheres, 10 homens) ou FOSAMAX® (alendronato) 70 mg (n= 332 mulheres, 25 homens) uma vez por semana; foi proibida a administração adicional de suplementos de vitamina D. A porcentagem de pacientes com 25-hidroxivitamina D sérica ≥15 ng/mL (37,5 nmol/L) foi significativamente maior com FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) versus alendronato apenas (89% vs. 68%, respectivamente). A porcentagem de pacientes com 25-hidroxivitamina D sérica ≥9 ng/mL (22,5 nmol/L) foi significativamente maior com FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) versus alendronato apenas (99% versus 87%, respectivamente). Não houve diferenças nos níveis séricos médios de cálcio, fosfato ou de cálcio na amostra de urina de 24 horas entre os grupos de tratamento.

O efeito de FOSAMAX® D (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) com 2.800 UI adicionais de vitamina D₃, para um total de 5.600 UI uma vez por semana, foi demonstrado em um estudo de extensão de 24 semanas que incluiu 652 mulheres na pós-menopausa e homens com osteoporose.

Os pacientes do grupo de vitamina D₃ 2.800 receberam FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) (n= 305 mulheres, 21 homens) e os pacientes do grupo de vitamina D₃ 5.600 receberam FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) com uma quantidade adicional de 2.800 UI de vitamina D₃ (n= 314 mulheres, 12 homens) uma vez por semana; foram permitidos suplementos adicionais de vitamina D. Após 24 semanas de tratamento, os níveis séricos médios de 25-hidroxivitamina D foram significativamente maiores no grupo de vitamina D₃ 5.600 UI (27,9 ng/mL [70 nmol/L]) do que no grupo de vitamina D₃ 2.800 UI (25,6 ng/mL [64 nmol/L]). A porcentagem de pacientes com 25-hidroxivitamina D sérica ≥15 ng/mL (37,5 nmol/L) foi maior com o grupo vitamina D₃ 5.600 versus o grupo de vitamina D₃ 2.800 (96,9% versus 94,4%, respectivamente). A porcentagem de pacientes com 25-hidroxivitamina D sérica ≥9 ng/mL (22,5 nmol/L) foi maior com o grupo de vitamina D₃ 5.600 versus o grupo de vitamina D₃ 2.800 (100% versus 99,7%, respectivamente) durante a extensão de 24 semanas. Não houve diferenças nas concentrações séricas médias de cálcio e fosfato, ou nas concentrações de cálcio de urina de 24 horas entre os grupos de tratamento. A porcentagem de pacientes com hipercalcúria ao final da extensão de 24 semanas não foi estatisticamente diferente entre os grupos de tratamento.

Tratamento da osteoporose

Mulheres na pós-menopausa

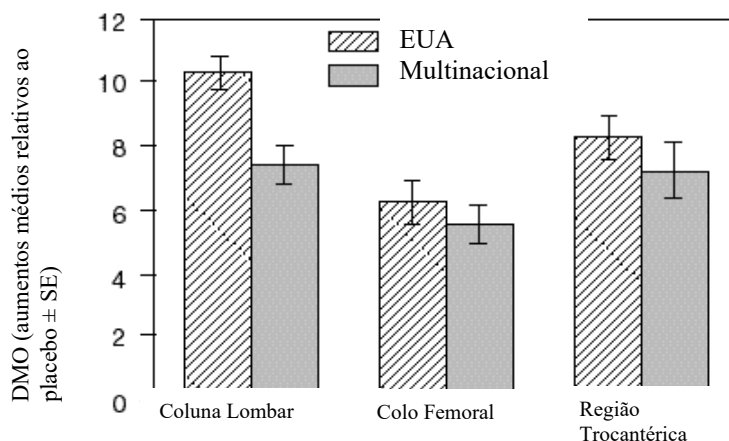
Efeito sobre a densidade mineral óssea

A eficácia de FOSAMAX® 10 mg em dose única diária em mulheres na pós-menopausa com osteoporose foi demonstrada em quatro estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, com dois ou três anos de duração. Esses 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 abaixo mostra os aumentos médios

da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, do colo femoral e da região trocantérica de 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 na pós-menopausa

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



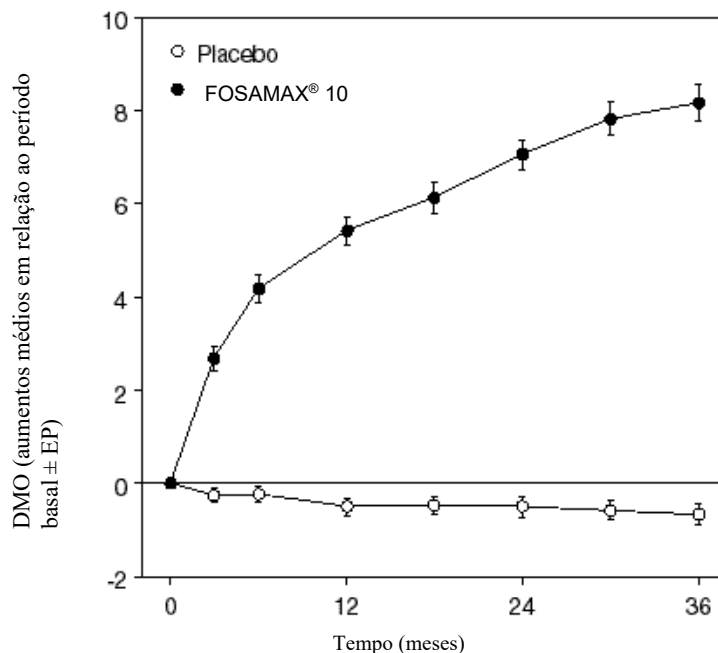
Nos estudos combinados, após três anos, a DMO da coluna lombar, do colo femoral e de região trocantérica dos pacientes tratados com o placebo diminuíram de forma significativa, entre 0,65% e 1,16%. Foram observados aumentos altamente significativos da DMO, tanto em relação ao período basal como em relação 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 figura abaixo). 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.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa

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

Osteoporosis Treatment Studies in Postmenopausal Women

Time Course of Effect of FOSAMAX 10 mg/day Versus Placebo: Lumbar Spine BMD Percent Change from Baseline



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 na pós-menopausa 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 redução clínica e estatisticamente significativa de 48% em média quanto a novas fraturas vertebrais naqueles pacientes tratados com FOSAMAX® em relação àqueles que receberam placebo (3,2% vs. 6,2%). Também foi observada redução ainda maior no número total de fraturas vertebrais (4,2 vs. 11,3 por 100 pacientes). Além disso, considerando os pacientes que apresentaram 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 (*Fracture Intervention Trial*) consistiu em dois estudos em mulheres na pós-menopausa: um estudo com duração de três anos, cujas pacientes tinham pelo menos uma fratura vertebral no período basal (compressão), e um estudo de quatro anos de duração, em pacientes com baixa massa óssea, mas sem fratura vertebral no período basal.

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 significativas, tanto do ponto de vista clínico como estatístico, na incidência de fraturas 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 (veja abaixo).

Efeito de FOSAMAX [®] sobre a Incidência de Fratura no Estudo de Três Anos do FIT (pacientes com fratura vertebral prévia no período basal)			
Pacientes com:	% de Pacientes		Redução (%) na Incidência de Fratura
	FOSAMAX [®] (n= 1.022)	Placebo (n= 1.005)	
Fraturas Vertebrais (diagnosticado por radiografia) [†]			
≥ 1 nova fratura vertebral	7,9	15,0	47 ⁺⁺⁺
≥ 2 novas fraturas vertebrais	0,5	4,9	90 ⁺⁺⁺
Fraturas Sintomáticas (clínicas)			
≥ 1 fratura vertebral sintomáticas	2,3	5,0	54 ⁺⁺
Qualquer fratura sintomáticas	13,8	18,1	26 ⁺⁺
Fratura do quadril	1,1	2,2	51 ⁺
Fratura do punho (antebraço)	2,2	4,1	48 ⁺

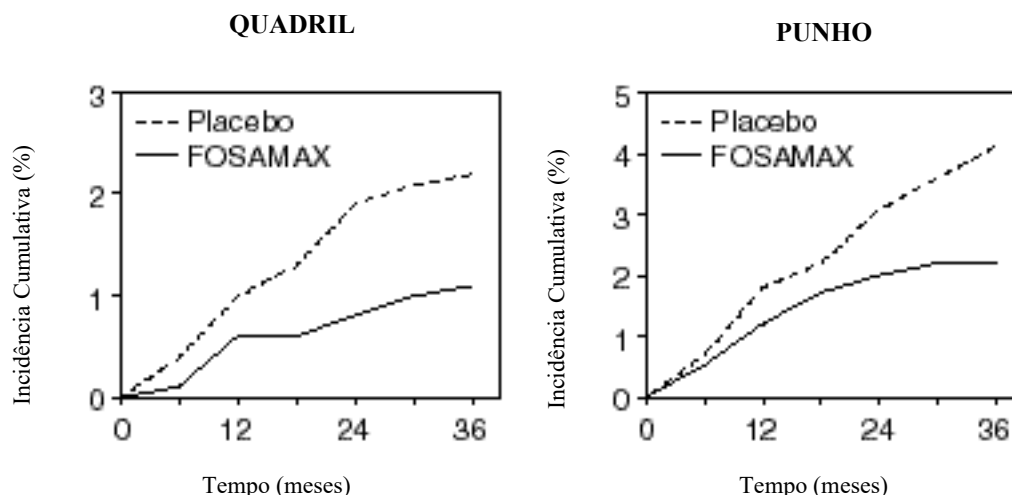
[†]Número avaliável para fraturas vertebrais: FOSAMAX[®], n= 984; placebo, n= 966

⁺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%). Essa 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[®] em comparação com o placebo em todos os tempos avaliados. FOSAMAX[®] 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 - FIT: Estudo de Quatro Anos (pacientes com massa óssea reduzida, porém sem fratura vertebral prévia 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 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 subsequentes dos valores normativos para DMO do colo femoral, verificou-se que 31% das pacientes não se enquadravam neste critério de entrada e, 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 prévia no período basal)			
Pacientes com:	% de Pacientes		Redução (%) da Incidência de Fraturas
	FOSAMAX [®] (n= 1.545)	Placebo (n= 1.521)	
≥ 1 fratura sintomática	12,9	16,2	22 ⁺⁺
≥ 1 fratura vertebral ^{††}	2,5	4,8	48 ⁺⁺⁺
≥ 1 fratura vertebral sintomática	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 sintomática, 14% (p= 0,072); ≥ 1 fratura vertebral, 44% (p= 0,001); ≥ 1 fratura vertebral sintomática, 34% (p= 0,178), e fratura de quadril, 21% (p= 0,44). As incidências de fraturas de punho em todas as pacientes foram de 3,7% no grupo em uso de FOSAMAX[®] e 3,2% para o grupo placebo (não significativo).

Histologia Óssea

A histologia óssea de 270 pacientes com osteoporose na pós-menopausa tratadas com FOSAMAX[®], em doses variando de 1 a 20 mg/dia por um, dois ou três anos, revelou mineralização e estrutura ósseas normais, bem como a redução esperada de *turnover* ósseo em relação ao placebo. Esses 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 o tratamento 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%; região trocantérica, 3,1%; e corpo total, 1,6% (todos com p $\leq$ 0,001). De maneira compatível com estudos com número muito maior de pacientes que envolveram mulheres na pós-menopausa, 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 redução 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[®] 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 $\leq$ 0,001); colo femoral, 1,9% (p= 0,007); região trocantérica, 2,0% (p $\leq$ 0,001); e corpo total, 1,2% (p= 0,018). Esses 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).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

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 ligam 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-diidróxi-vitamina D₃).

Mecanismo de ação:

Alendronato de sódio

No nível celular, o alendronato mostra deposita-se preferencialmente 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-diidrocolesterol à pré-vitamina D₃ pela luz ultravioleta. Essa 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 pelos quilomícrons) são convertidas a 25-hidroxivitamina D₃ no fígado. A conversão ao hormônio ativo mobilizante de cálcio 1,25-diidroxivitamina D₃ (calcitriol) nos rins é estimulada tanto pelo paratormônio como pela hipofosfatemia. A ação principal da 1,25-diidroxivitamina D₃ é a de aumentar a absorção intestinal tanto do cálcio como do fósforo, bem como regular os níveis séricos de cálcio, a excreção renal de cálcio e de fósforo, 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 hiperparatireoidismo secundário, hipofosfatemia, fraqueza muscular proximal e osteomalácia, além de aumento do risco de quedas e de fraturas em indivíduos com osteoporose. A suplementação de vitamina D reduz estes riscos e suas consequências.

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 (70 mg/5.600 UI) 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 (70 mg/ 2.800 UI), realizada após jejum noturno e duas horas antes de uma refeição padrão, a área média sob a curva de concentração sérica em relação ao tempo (AUC_{0-120 h}) para a vitamina D₃ (não ajustada para níveis endógenos de

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. Após a administração de FOSAMAX[®] D (70 mg/5.600 UI), depois de jejum noturno e duas horas antes de uma refeição, a área média sob a curva de concentração sérica em relação ao tempo (AUC_{0-80 hs}) para vitamina D₃ (não ajustada para níveis endógenos de vitamina D₃) foi de 490,2 ng-h/mL. A concentração sérica máxima média (C_{máx}) de vitamina D₃ foi de 12,2 ng/mL e o tempo mediano para a concentração sérica máxima (T_{máx}) foi de 10,6 horas. A biodisponibilidade vitamina D₃ no FOSAMAX[®] D (70 mg/5.600 UI) é semelhante à de uma dose igual 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 litros 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 é metabolizada em 25-hidroxivitamina D₃, a principal forma de armazenamento. Quantidades menores distribuem-se para os tecidos adiposos e musculares, sendo 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-hidroxivitamina D₃, e é subsequentemente metabolizada nos rins a 1,25-diidroxivitamina 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% em 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 exclusivamente na forma de metabólitos da medicação original. A meia-vida média da vitamina D₃ sérica, após uma dose oral de FOSAMAX[®] D (70 mg/2.800 UI), é de aproximadamente 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Anormalidades do esôfago que retardem o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia;
- Incapacidade de permanecer em pé ou na posição sentada durante, no mínimo, 30 minutos;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Hipocalcemia (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alendronato de sódio

FOSAMAX[®] D, assim como outros produtos que contenham bisfosfonatos, pode causar irritação local da mucosa do trato gastrointestinal superior.

Reações adversas no esôfago, tais como esofagite, úlceras e erosões esofágicas, raramente seguidas de estenose esofágica 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 possível reação esofágica, 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 reações adversas graves no esôfago parece ser maior em pacientes que se deitam após ingerir FOSAMAX[®] D, 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 esofágica. Desse modo, é muito importante que os pacientes recebam e compreendam bem todas as instruções relativas à administração de FOSAMAX[®] D (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Embora não tenha sido observado risco aumentado em estudos clínicos extensos utilizando o alendronato, houve relatos raros (após a comercialização) de úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações.

Em razão dos possíveis efeitos irritativos do alendronato na mucosa gastrointestinal superior e seu potencial de agravar uma patologia subjacente, deve-se ter cautela quando FOSAMAX[®] D for administrado à pacientes com distúrbios ativos do trato gastrointestinal superior, tais como disfagia, doenças esofágicas (incluindo esôfago de Barrett), gastrite, duodenite ou úlceras.

Para facilitar a chegada ao estômago e, desse modo, reduzir o potencial de irritação esofágica, 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 esofágicos. Os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso de FOSAMAX[®] D e a procurar um médico se desenvolverem sintomas de doença esofágica (tais como dificuldade ou dor ao engolir, dor retroesternal, pirose ou agravamento de pirose preexistente).

A osteonecrose maxilar localizada (ONM), geralmente associada a extração dentária e/ou a infecção local (incluindo osteomielite) com demora na cura, tem sido relatada com o uso de bisfosfonatos orais (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS, Experiência após a comercialização**). Muitos casos que relacionam os bisfosfonatos com a ONM foram relatados por pacientes em tratamento de câncer com bisfosfonatos intravenoso. Os fatores de risco conhecidos para ONM incluem: diagnóstico de câncer, tratamentos concomitantes (como quimioterapia,

radioterapia, uso de corticoides, inibidores da angiogênese), higiene oral insatisfatória, comorbidades (como doença periodontal e/ou outras doenças dentárias pré-existentes, anemia, coagulopatia, infecção) e tabagismo.

Pacientes que desenvolvem ONM devem receber cuidados adequados de um cirurgião dentista e deve ser considerada a descontinuação da terapia com bisfosfonato com base na avaliação dos riscos/benefícios ao indivíduo. A cirurgia dentária pode exacerbar a condição.

Dor óssea, articular e/ou muscular foi relatada em pacientes tomando bisfosfonatos. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas foram raramente graves e/ou incapacitantes (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS, Experiência após a comercialização**). O tempo para início dos sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. A maioria dos pacientes apresentou alívio dos sintomas após a interrupção do tratamento. Um subgrupo apresentou recidiva dos sintomas após reexposição ao mesmo medicamento ou a outro bisfosfonato.

Fraturas de baixo impacto em diáfise femoral subtrocanterica e proximal e outros ossos foram relatadas em um pequeno número de pacientes fazendo uso prolongado de bisfosfonato (geralmente mais de três anos). Algumas foram fraturas por estresse (algumas das quais foram relatadas como fraturas por insuficiência) ocorrendo na ausência de trauma aparente ou induzido por uma força externa leve.

Alguns pacientes apresentaram dor prodrômica na área afetada, frequentemente associada à imagem característica de fratura por estresse, semanas a meses antes de uma fratura completa ter ocorrido. Aproximadamente um terço das fraturas do fêmur reportadas eram bilaterais; portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que tenham sofrido uma fratura de estresse em diáfise femoral. Fraturas por estresse com características clínicas similares também ocorreram em pacientes não tratados com bisfosfonatos. Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo avaliação de causas desconhecidas e fatores de risco (p.ex., deficiência de vitamina D, má absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse anterior, artrite ou fratura das extremidades inferiores, aumento de exercícios ou exercícios extremos, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e receber tratamento ortopédico apropriado. A interrupção da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse deve ser considerada, dependendo da avaliação do paciente, com base na avaliação individual de benefício/risco.

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 o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

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 do tratamento com FOSAMAX® D (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**). 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 o tratamento com FOSAMAX® D.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento mineral ósseo, podem ocorrer pequenas reduções assintomáticas dos níveis séricos de cálcio e fosfato.

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 e Amamentação: Categoria C de risco de gravidez. FOSAMAX® D não deve ser administrado a mulheres grávidas ou amamentando por não ter sido estudado nesses grupos.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Dirigir e Operar Máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. No entanto, algumas reações adversas que foram relatadas com FOSAMAX® D podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. Respostas individuais ao FOSAMAX® D podem variar (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. 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. Portanto, os 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 TH (estrógeno ± progesterona) e FOSAMAX® foi avaliado em dois estudos clínicos, de um ou dois anos de duração, que envolveram mulheres na pós-menopausa com osteoporose. O uso combinado de TH e FOSAMAX® resultou em aumentos maiores da massa óssea e reduções maiores da reabsorção óssea do que o observado com cada tratamento isoladamente. Nesses estudos, o perfil de tolerabilidade e segurança dessa associação foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS, Estudos clínicos, Uso concomitante com terapia de reposição hormonal/estrogênio**).

Não foram realizados estudos específicos de interação. FOSAMAX® foi utilizado com uma ampla variedade de medicamentos comumente prescritos nos estudos de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e 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.

Como o uso de AINEs está associado à irritação gastrointestinal, deve-se ter cuidado durante o uso concomitante com alendronato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 18 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aparência: FOSAMAX® D 70 mg/5.600 UI é um comprimido retangular modificado, branco a quase branco, de um lado contém um contorno de uma imagem de osso e do outro lado tem a inscrição 270.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Para facilitar a chegada ao estômago e reduzir o potencial de irritação esofagiana, FOSAMAX® D deve ser administrado 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 que façam a primeira refeição do dia. FOSAMAX® D não deve ser ingerido à noite, ao deitar, ou antes de se levantar. O descumprimento dessas instruções pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas esofagianas (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Caso a ingestão diária seja inadequada, os pacientes devem receber doses suplementares de cálcio e/ou vitamina D (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Os médicos devem considerar a ingestão de vitamina D a partir de suplementos vitamínicos ou nutricionais. FOSAMAX® D 70 mg/5.600 UI foi formulado para fornecer as necessidades para sete dias, sendo 800 UI diários de vitamina D, em uma única dose única semanal.

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 NA PÓS-MENOPAUSA E EM HOMENS

A posologia recomendada é de um comprimido de 70 mg/5.600 UI uma vez por semana.

A duração ideal de uso não foi determinada. A necessidade da terapia contínua deve ser reavaliada periodicamente em todos os pacientes em terapia com bifosfonato. (veja o item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Em estudos clínicos, FOSAMAX® foi geralmente bem tolerado. Em estudos com mais de cinco anos de duração, as reações adversas em geral foram leves e não requereram a suspensão do tratamento.

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

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 reações adversas do trato gastrointestinal superior foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em ≥ 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 esofagiana (1,5%, 0,0%), disfagia (1,0%, 0,0%) e distensão abdominal (1,0%, 0,8%).

Raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) ocorreram erupções cutâneas e eritema.

Além disso, as seguintes reações adversas foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em ≥ 1% das pacientes tratadas com FOSAMAX® 10 mg/dia e com 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 cefaleia (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 reações 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® 70 mg uma vez por semana [n= 109]), o perfil de segurança de FOSAMAX® foi geralmente similar ao observado em mulheres na pós-menopausa.

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 superior.

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 glicocorticoides, 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 na pós-menopausa 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.

FOSAMAX® D

Em um estudo multinacional, duplo-cego, de 15 semanas de duração, em mulheres na pós-menopausa (n= 682) e homens (n= 35) com osteoporose, o perfil de segurança de FOSAMAX® D em dose única semanal (alendronato 70mg/vitamina D₃ 2800 UI) foi semelhante ao de FOSAMAX® 70 mg em dose única semanal. No estudo duplo-cego de extensão, com 24 semanas de duração, em mulheres (n= 619) e homens (n= 33) com osteoporose, o perfil de segurança de FOSAMAX® D (70 mg/2.800 UI) administrado com uma quantidade adicional de 2.800 UI de vitamina D₃, para um total de 5.600 UI, foi semelhante ao de FOSAMAX® D (70 mg/2800 UI).

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, do tipo resposta de fase aguda (mialgia, mal-estar geral, astenia e raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), febre), têm sido relatados com alendronato, tipicamente relacionados com o início do tratamento. Raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) ocorreu hipocalcemia sintomática, geralmente associada com condições preexistentes. Raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), edema periférico.

Gastrointestinais: náuseas, vômitos, esofagite, erosões e úlceras esofágicas, raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) estenose ou perfuração esofágica e ulcerações orofaríngeas; raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Osteonecrose maxilar (ONM), quando ocorreu, foi associada à extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite), com demora na cura, e foi raramente relatada (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Musculoesqueléticas: dor óssea, articular e/ou muscular, raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) grave e/ou incapacitante (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), inchaço articular; fraturas de baixo impacto em diáfise femoral e outros ossos (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Sistema Nervoso: tontura, vertigem, disgeusia.

Pele: erupções cutâneas (ocasionalmente com fotossensibilidade), prurido, alopecia, raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) reações graves na pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica.

Sentidos especiais: raramente ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) uveíte, esclerite ou epiesclerite. Colesteatoma do canal auditivo externo (osteonecrose focal) tem sido raramente relatado.

Achados laboratoriais: Em estudos duplo-cegos, multicêntricos e controlados, 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 de fósforo/dL (0,65 mM) foram similares em ambos os grupos de tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Alendronato de sódio

Não há informações específicas relativas à superdosagem com o alendronato. Podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e reações adversas 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 esofágica, 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 à hipercalcúria ou à hipercalcemia.

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

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0029.0180

Produzido por: Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Madrid, Espanha

Importado e Registrado por: Organon Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

Central de Atendimento: 0800 00 00 149 / contate@organon.com

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em DD/MM/AAAA

Copyright 2025 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

FOSAMAX D_BU18_012023_VPS

Histórico de Alteração da Bula do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº.expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
13/06/2025	0798448/25-3 (expediente desistido)	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
17/02/2023	0166468/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
05/07/2022	4382577/22-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
05/08/2021	3057815/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2021	2971955/21-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	30/07/2021	DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
07/07/2021	2634177/21-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2021	1795965/21-5	70348 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS –	24/05/2021	DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4

					INCORPORAÇÃO, CISÃO OU FUSÃO DE EMPRESAS				
01/04/2021	1254424/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
28/08/2020	2906699/20-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2020	2519686/20-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	31/07/2020	DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
10/10/2019	2429048/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
30/05/2018	0438538/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
29/03/2017	0504360/17-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
29/06/2015	0571968/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Reações Adversas	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
29/04/2015	0375046/15-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4

20/08/2013	0691907/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Dizeres legais	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4
12/04/2013	0280688/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Itens adequados à RDC 47/2009 - Atualização locais de fabricação e embalagem	VPS	70 MG / 5600 UI COM CT BL AL/AL X 4