OSTEOFORM®
alendronato de sódio

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

70 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
OSTEOFORM®
alendronato de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 70 mg. Embalagem contendo 2, 4, 8, 12, 70* ou 100* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

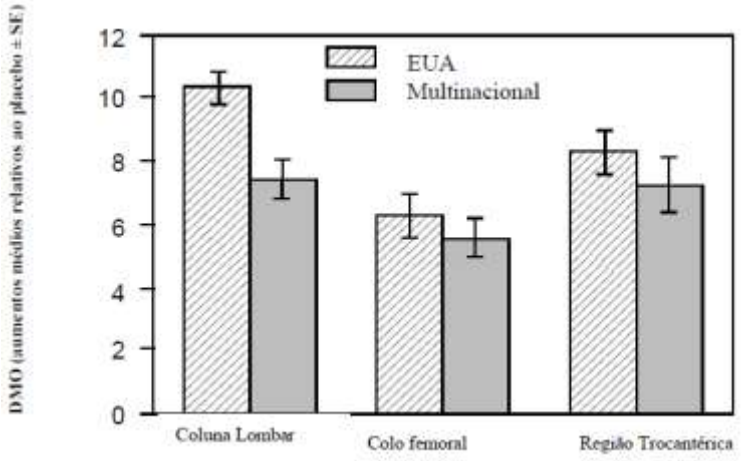
COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 70 mg contém:
alendronato de sódio tri-hidratado*.....91,37 mg
excipientes** q.s.p.....1 com
*equivalente a 70 mg de ácido alendrônico.
**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
OSTEOFORM® é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive do quadril e da coluna (fraturas vertebrais por compressão).
OSTEOFORM® é indicado para o tratamento da osteoporose de homens para prevenir fraturas.

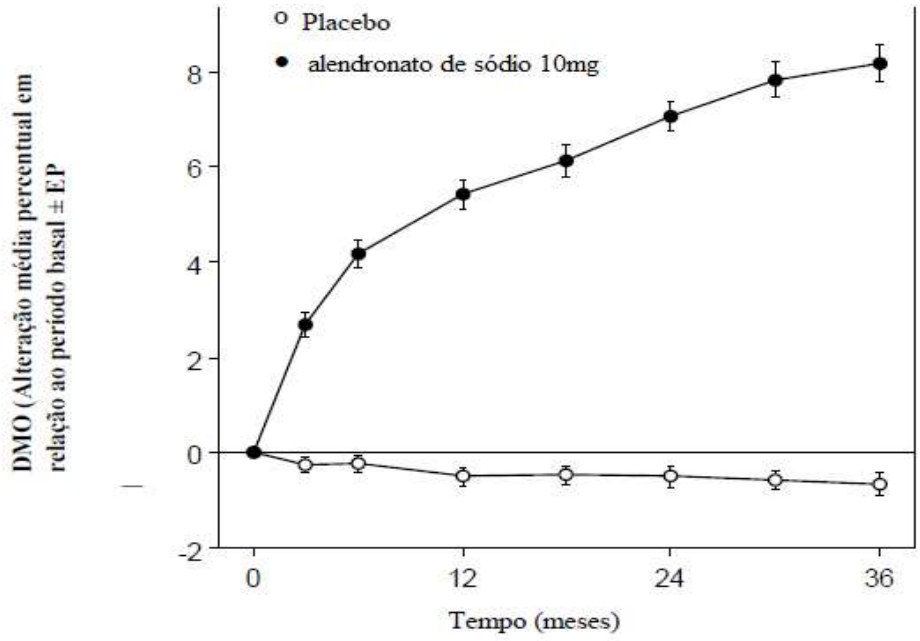
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Tratamento da osteoporose
Mulheres pós-menopáusicas
Efeito sobre densidade mineral óssea
Demonstrou-se a eficácia de alendronato de sódio 10 mg em dose única diária em mulheres na pós-menopausa com osteoporose em quatro estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo, 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 envolveu 478 e 516 pacientes, respectivamente. O gráfico a seguir mostra os aumentos médios da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, do colo femoral e em região do trocânter em pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg/dia em relação aos pacientes que receberam placebo por três anos para cada um dos estudos.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas
Aumento da DMO alendronato de sódio 10 mg/dia durante Três Anos



Analisados de forma combinada, os estudos demonstraram que após três anos, a DMO da coluna lombar, do colo femoral e da região de trocânter dos pacientes que receberam placebo diminuiu de forma significativa, entre 0,65% e 1,16%. Nos pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg/dia foram observados aumentos altamente significativos, tanto em relação período basal como em relação ao placebo, em cada região mensurada, em cada um dos estudos. A DMO de corpo total também aumentou de forma significativa em ambos os estudos, indicando que os aumentos de massa óssea da coluna lombar e do quadril não ocorreram à custa de perdas em outros locais do esqueleto. Os aumentos de DMO ficaram evidentes logo aos três meses e continuaram por todo o período de três anos de acompanhamento de tratamento (vide os resultados para a coluna lombar na figura a seguir). No período de extensão de dois anos desses estudos, o tratamento com alendronato de sódio 10 mg/dia resultou em aumentos contínuos da DMO da coluna lombar e da região de trocânter (aumentos adicionais absolutos entre os anos três e cinco: em coluna lombar, 0,94%; em região de trocânter, 0,88%). A DMO do colo femoral, antebraço e do corpo como um todo foi mantida. Portanto, alendronato de sódio reverte a progressão da osteoporose. O alendronato de sódio foi da mesma forma eficaz independentemente da idade, raça, taxa de reabsorção óssea no período basal, função renal ou coadministração de ampla variedade de medicamentos comumente utilizados.

Estudos de Tratamento da Osteoporose em Mulheres Pós-Menopáusicas
Evolução do Efeito de alendronato de sódio 10 mg/dia Versus Placebo:
Alteração Percentual da DMO da Espinha Lombar em Relação ao Período Basal



A equivalência terapêutica de alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana (n=519) e alendronato de sódio 10 mg/dia (n=370) foi demonstrada em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com um ano de duração 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%; 95% IC) no grupo com 70 mg uma vez por semana e 5,4% (5,0%, 5,8%; 95% IC) no grupo 10 mg/dia.
Os dois grupos de tratamento também foram similares quanto a aumentos da DMO em outros sítios do esqueleto. Estes dados suportam a expectativa de que alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana reduzirá a incidência de fraturas da mesma maneira que o tratamento diário (vide abaixo).

Efeito na incidência da fratura
Para avaliar os efeitos de alendronato de sódio na incidência de fratura vertebral, estudos nos EUA e multinacionais foram combinados numa análise que compara o placebo a um grupo pacientes em tratamento com alendronato de sódio (5 e 10 mg ao dia durante três anos ou 20 mg ao dia durante dois anos, seguido de 5 mg ao dia durante um ano). Houve uma redução média significativa, tanto do ponto de vista clínico como estatístico, de 48% na proporção de pacientes com uma ou mais fratura vertebral quando receberam alendronato de sódio em relação àqueles que receberam placebo (3,2% versus 6,2%). Também foi observada uma redução ainda maior no número total de fraturas vertebrais (4,2 versus 11,3

por 100 pacientes). Além disso, dos pacientes que sofreram alguma fratura vertebral, aqueles que receberam alendronato de sódio tiveram menor diminuição da altura (5,9 mm vs. 23,3 mm), devido à redução tanto na ocorrência como na gravidade das fraturas.

O Estudo de Intervenção de Fratura l (FIT- Fracture intervention Trial) consistiu em dois estudos com mulheres na pós-menopausa
Um estudo, com duração de três anos, cujas pacientes tinham pelo menos uma fratura vertebral por compressão no início do estudo (período basal) e outro estudo, com quatro anos de duração, com pacientes com massa óssea reduzida, mas sem fratura vertebral no período basal.

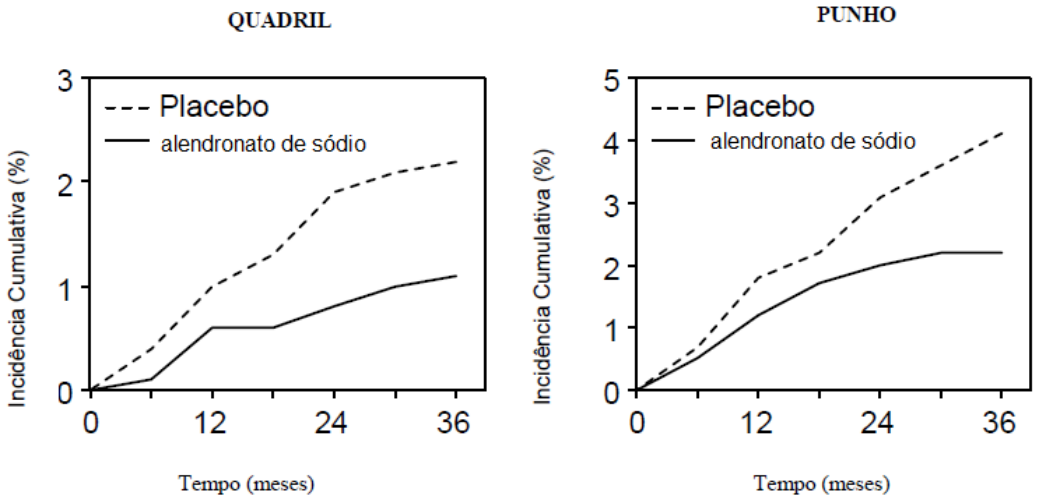
- FIT (Estudo de Intervenção de Fratura): Estudo de Três Anos
Este estudo randômico, duplo-cego, controlado por placebo e que envolveu 2.027 pacientes (alendronato de sódio, n=1.022; placebo, n=1.005), demonstrou que o tratamento com alendronato de sódio resultou em reduções significativas, tanto do ponto de vista clínico como estatístico, na incidência de fratura em três anos de acompanhamento, como mostrado na tabela a seguir:

Efeito de alendronato de sódio sobre a Incidência de Fratura no Estudo de Três Anos (FIT) (pacientes com fratura vertebral no período basal)			
	% de Pacientes alendronato de sódio Placebo (n=1022) (n=1005)		**Redução (%) de Incidência de Fratura**
Pacientes com: **Fraturas Vertebrais (diagnosticadas 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 sintomática	2,3	5,0	54[+++]
Qualquer fratura sintomática	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: alendronato de sódio, 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 alendronato de sódio reduziu significativamente a incidência de hospitalizações decorrentes de qualquer causa (25,0% versus 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 desses tipos de fratura é menor com alendronato de sódio em comparação com o placebo em todos os momentos. O alendronato de sódio 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 (com pacientes com massa óssea reduzida, porém sem fratura vertebral no período basal)
Este estudo duplo-cego, randômico, controlado por placebo, que envolveu 4.432 pacientes (alendronato de sódio, n=2.214; placebo, n=2.218) demonstrou a redução da incidência de fraturas com o uso de alendronato de sódio. O objetivo do estudo foi recrutar mulheres com osteoporose, isto é, com DMO do colo femoral pelo menos dois desvios padrão abaixo da média para mulheres adultas jovens no período basal. Entretanto, devido a revisões subsequentes dos valores normativos para DMO do colo femoral, verificou-se que 31% das pacientes não se enquadravam nesse critério de escolha, portanto, esse estudo incluiu tanto mulheres com osteoporose como sem osteoporose. Os resultados são apresentados na tabela a seguir para pacientes com osteoporose.

Efeito de alendronato de sódio sobre a Incidência de Fraturas em Pacientes com Osteoporose† no Estudo de Quatro Anos do FIT(pacientes sem fratura vertebral no período basal)			
	% de Pacientes alendronato de sódio (n=1.545)	**Placebo (n=1.521)**	**Redução (%) da Incidência de Fraturas**
Pacientes com:			
≥ 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 pulso (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: alendronato de sódio, 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: para ≥ 1 fratura sintomática, 14% (p=0,072); para ≥ 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 alendronato de sódio e 3,2% para o grupo placebo (não significativo).

Homens
A eficácia de alendronato de sódio em homens com osteoporose foi demonstrada em dois estudos clínicos.
Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de dois anos de duração, com alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia envolveu 241 homens entre 31 e 87 anos (média, 63 anos). Em dois anos, os aumentos médios da DMO, em comparação com o placebo, em homens tratados com alendronato de sódio 10 mg/dia foram: em coluna lombar, 5,3%; em colo femoral, 2,6%; em região de trocânter, 3,1% e em corpo total, 1,6% (todos com p ≤ 0,001). Compatível com os estudos em mulheres pós-menopáusicas que incluíram um número expressivamente maior de pacientes, nesses homens, alendronato de sódio 10

mg/dia reduziu a incidência de novas fraturas vertebrais (determinadas por radiografia quantitativa) em comparação ao uso de placebo (0,8% versus 7,1%, respectivamente; p=0,017) e, da mesma forma, também reduziu a perda de estatura (-0,6 versus –2,4mm, respectivamente; p=0,022).
Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com um ano de duração, com alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana, envolveu 167 homens entre 38 e 91 anos (média, 66 anos). Em um ano, os aumentos médios da 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 de trocânter, 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 alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia.
Em ambos os estudos, alendronato de sódio foi eficaz, independentemente da idade, função gonadal ou IMC no basal (colo femoral e coluna lombar).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
FARMACOLOGIA CLÍNICA
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.

Mecanismo de ação: no 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 em escova, indicativa de reabsorção ativa. O alendronato não interfere com o recrutamento ou fixação dos osteoclastos, mas inibe a atividade dos osteoclastos.

Farmacocinética
Absorção: comparativamente a uma dose de referência administrada por via intravenosa, a biodisponibilidade do alendronato, em mulheres, foi de 0,64% com doses entre 5 e 70 mg administradas por via oral após uma noite de jejum e duas horas antes de um desjejum padrão. A biodisponibilidade em homens (0,6%) foi semelhante. A biodisponibilidade diminuiu de modo equivalente (aproximadamente 40%) quando o alendronato foi administrado uma hora ou uma hora e meia antes de um desjejum. Nos estudos de osteoporose, alendronato de sódio foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira alimentação ou da ingestão do primeiro líquido do dia.
A biodisponibilidade foi insignificante quando o alendronato foi administrado até duas horas depois de um desjejum padrão. A administração concomitante do alendronato com café ou suco de laranja reduz a biodisponibilidade em aproximadamente 60%.
Em indivíduos saudáveis, a prednisona (20 mg, três vezes ao dia, por 5 dias) não produziu mudanças clínicas significativas na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio variando de 20% até 44%).

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES
- Anormalidades do esôfago que retardam 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 (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OSTEOFORM®, assim como outros bifosfonatos orais, pode causar irritação local da mucosa do trato gastrintestinal superior.

Reações adversas no esôfago – tais como esofagite, úlceras e erosões esofagianas raramente seguidas de estenose esofagiana ou perfuração – foram relatadas em pacientes que receberam alendronato de sódio. 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 **OSTEOFORM®** e a procurar ajuda médica se apresentarem disfagia, odinofagia, dor retroesternal, pirose ou agravamento de pirose pré-existente.

O risco de reações adversas graves no esôfago parece ser maior em pacientes que se deitam após ingerir **OSTEOFORM®** e/ou em pacientes que não tomam o comprimido com um copo cheio de água, e/ou em pacientes que continuam tomando **OSTEOFORM®** após desenvolver sintomas sugestivos de irritação esofagiana. Desse modo, é muito importante que a paciente receba e compreenda bem todas as instruções relativas à administração de **OSTEOFORM®** (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

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

Em razão dos possíveis efeitos irritativos de **OSTEOFORM®** na mucosa gastrintestinal superior e seu potencial de agravar uma patologia subjacente, deve-se ter cautela quando **OSTEOFORM®** for administrado à pacientes com distúrbios ativos do trato gastrintestinal superior, tais como disfagia, doenças esofagianas (incluindo esôfago de Barret diagnosticado), 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 **OSTEOFORM®** 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 **OSTEOFORM®** à noite, ao deitar-se ou antes de se levantar. Os pacientes devem ser informados de que, se não seguirem essas instruções, podem apresentar aumento do risco de problemas esofagianos. Os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso de **OSTEOFORM®** e a procurar um médico se desenvolverem sintomas de doenças esofagianas (tais como dificuldade ou dor ao engolir, dor retroesternal, pirose ou agravamento de pirose pré-existente).

A osteonecrose maxilar localizada (ONM), geralmente associada à extração dentária e/ou a infecção local (incluindo osteomielite) com demora na cura, tem sido relatada com o uso de bisfosfonatos orais (vide "REAÇÕES ADVERSAS - Reações após a comercialização"). Muitos casos que relacionam os bisfosfonatos com a ONM foram relatados por pacientes em tratamento de câncer com bisfosfonatos intravenoso. Sabe-se que fatores de risco para ONM incluem câncer diagnosticado, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inibidores da angiogênese), má higiene oral, algumas comorbidades (por exemplo, doença periodontal e/ou outra doença dentária pré-existente, anemia, coagulopatia, infecção) e tabagismo. Pacientes que desenvolvem ONM devem receber cuidados apropriados de um cirurgião dentista e a descontinuação da terapia com bisfosfonato deve ser considerada, com base na avaliação individual da relação risco/benefício. A cirurgia dentária pode exacerbar a condição.

Para pacientes com necessidade de cirurgia dentária invasiva (por exemplo, extração dentária, implantes dentários), a conduta deverá ser estabelecida com base na avaliação clínica do médico e/ou do cirurgião dentista, incluindo o tratamento com bisfosfonato de acordo com a avaliação individual da relação risco/benefício.

Foram relatadas dores em ossos, juntas e/ou músculos em pacientes que estavam tomando bisfosfonatos. Na experiência pós-comercialização, esses sintomas raramente foram graves e/ou incapacitantes (vide "REAÇÕES ADVERSAS - Reações após a comercialização"). O tempo de início dos sintomas varia de um dia até vários meses após o início do tratamento. A maioria dos pacientes teve alívio dos sintomas após pararem o tratamento. Um subgrupo teve sintomas recorrentes quando retomou o tratamento com o mesmo medicamento ou com outro bisfosfonato.

Fraturas de baixo impacto em diáfise femoral subtrocantérica e proximal 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.

Alguns pacientes apresentaram dor prodrômica na área afetada, frequentemente associada às características de imagem de fratura por estresse, semanas a meses antes de uma fratura completa ter ocorrido. Aproximadamente um terço destas fraturas era bilateral; portanto o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que tenham sofrido uma fratura de estresse da 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 **OSTEOFORM®** 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 havia sido escolhido inicialmente.
OSTEOFORM® não é recomendado para pacientes com depuração da creatinina plasmática < 35 mL/min (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").
Devem ser consideradas outras causas para a osteoporose, além da deficiência de estrógeno, envelhecimento e uso de glicocorticoides.
A hipocalcemia deve ser corrigida antes do início da terapia com **OSTEOFORM®** (vide "CONTRAINDICAÇÕES"). Outros distúrbios do metabolismo mineral (tal como deficiência de vitamina D) também devem ser tratados. Em pacientes nessas condições, devem ser monitorados os níveis séricos de cálcio e os sintomas de hipocalcemia durante a terapia com **OSTEOFORM®**.
Devido aos efeitos positivos de **OSTEOFORM®** na mineralização óssea, pequenas reduções assintomáticas nos níveis séricos de cálcio e fosfato podem ocorrer, especialmente em pacientes recebendo glicocorticoides, cujas taxas de absorção de cálcio podem estar reduzidas.
Assegurar ingestão adequada de cálcio e vitamina D é particularmente importante em pacientes recebendo glicocorticoides.

Gravidez e Lactação: Categoria de risco B.
OSTEOFORM® não deve ser administrado a mulheres grávidas por não ter sido estudado nesse grupo.
OSTEOFORM® não deve ser administrado a nutrizes por não ter sido estudado nesse grupo.

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

Pediátrico: OSTEOFORM® não é indicado para o uso em crianças.

Idosos: Em estudos clínicos, não houve diferença nos perfis de eficácia e segurança de **OSTEOFORM®** 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 **OSTEOFORM®** podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. Respostas individuais ao **OSTEOFORM®** podem variar (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Se forem administrados concomitantemente, é provável que os suplementos de cálcio e ou minerais (incluindo ferro e magnésio), antiácidos e outros medicamentos administrados por via oral interfiram na absorção de **OSTEOFORM®**. Portanto, os pacientes devem esperar pelo menos meia hora após ter ingerido **OSTEOFORM®**, 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 alendronato de sódio 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 TRH e alendronato de sódio 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 (vide "REAÇÕES ADVERSAS - Estudos clínicos - Uso concomitante com estrógeno/terapia de reposição hormonal").
Não foram realizados estudos específicos de interação. O alendronato de sódio foi utilizado em estudos de osteoporose em homens, mulheres na pós-menopausa e em usuários de glicocorticoides, estes pacientes utilizavam concomitantemente uma grande faixa de medicamentos, sem evidência de interações clínicas adversas. **Nos estudos clínicos, a incidência de reações adversas no trato gastrintestinal superior foi mais alta em pacientes recebendo terapia diária com doses de alendronato de sódio maiores que 10**

mg e com produtos que contenham ácido acetilsalicílico. No entanto, isto não foi observado nos estudos com alendronato de sódio em dose única semanal de 35 mg ou 70 mg.
Como o uso de anti-inflamatórios não hormonais está associado à irritação gastrintestinal, deve-se ter cuidado durante o uso concomitante com alendronato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
OSTEOFORM® 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 **OSTEOFORM®** (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
Para facilitar a chegada ao estômago e reduzir o potencial de irritação esofagiana, **OSTEOFORM®** 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 que faça a primeira refeição do dia. **OSTEOFORM®** não deve ser ingerido à noite, ao deitar-se, ou antes de se levantar. O não cumprimento dessas instruções pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas esofagianas (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Caso a ingestão diária seja inadequada, os pacientes devem receber doses suplementares de cálcio e vitamina D (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
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). **OSTEOFORM®** 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 semanalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Estudos clínicos
Em estudos clínicos, alendronato de sódio 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 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 alendronato de sódio 10 mg/dia e de placebo foram similares. As seguintes reações adversas do trato gastrintestinal superior foram relatadas pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação em ≥ 1% dos pacientes que receberam alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo: dor abdominal (alendronato de sódio 6,6% versus 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 que receberam alendronato de sódio 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 alendronato de sódio; versus 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 (4º e 5º anos), os perfis globais de segurança de alendronato de sódio 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 descontinuaram o tratamento com alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, em razão de reações clínicas adversas, 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 alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana (n=519) e alendronato de sódio 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 (alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana, 3,7%, alendronato de sódio 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%), cãibras musculares (0,2%; 1,1%), gastrite (0,2%; 1,1%) e úlcera gástrica (0,0%; 1,1%).

Homens
Em um estudo com duração de dois anos, controlado com placebo, duplo-cego e multicêntrico, o perfil de segurança de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia, observado em 146 homens, foi geralmente similar ao observado no estudo 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 alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana e o placebo quanto às lesões do trato gastrintestinal.
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 alendronato de sódio 70 mg uma vez por semana foram similares aos do placebo e não foi observada diferença entre homens e mulheres.

Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa
A segurança de alendronato de sódio em mulheres pós-menopáusicas de 40-60 anos de idade foi avaliada em três estudos duplo-cegos, controlados com placebo envolvendo mais de 1400 pacientes randomizadas para receber alendronato de sódio por dois ou três anos. Nestes estudos, o perfil de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 5 mg/dia (n=642) foi similar ao do placebo (n=648). A única reação adversa relatada pelos investigadores como possível, provável ou definitivamente relacionada ao medicamento, em ≥ 1% das pacientes tratadas com alendronato de sódio 5 mg/dia e em maior incidência do que o placebo, foi dispepsia (alendronato de sódio, 1,9% vs. placebo 1,7%).
Em um estudo multicêntrico, duplo-cego de 1 ano de duração, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 35 mg uma vez por semana (n=362) e de alendronato de sódio 5 mg diariamente (n=361) foram similares. As seguintes reações adversas foram relatadas como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento em ≥ 1% das pacientes de qualquer grupo de tratamento: regurgitação ácida (alendronato de sódio 35 mg uma vez por semana, 4,7%; alendronato de sódio 5 mg diariamente, 4,2%), dor abdominal (2,2%, 4,2%), dores musculoesqueléticas (ossos, músculos ou articulações) [2,2%, 1,9%], dispepsia (1,7%, 2,2%), náusea (1,4%, 2,5%), distensão abdominal (1,1%, 1,4%), diarreia (0,6%, 1,1%), e constipação (0,3%, 1,7%).

Uso concomitante com terapia de reposição hormonal
Em dois estudos (de um ano e dois anos de duração) que envolveram mulheres pós-menopáusicas com osteoporose (total: n=853), o perfil de segurança e tolerabilidade do tratamento combinado de alendronato de sódio 10 mg uma vez ao dia com estrógeno ± progesterona (n=354) foi compatível com aquele dos componentes administrados individualmente.

Tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides
Em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo com um ano de duração em pacientes recebendo tratamento com glicocorticoide, os perfis globais de segurança e tolerabilidade de alendronato de sódio 5 e 10 mg/dia foram geralmente similares aos de placebo. As seguintes reações adversas gastrintestinais foram relatadas como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento, em ≥ 1% das pacientes tratadas com alendronato de sódio 5 mg ou 10 mg/dia e com

incidências maiores que as do placebo: dor abdominal (alendronato de sódio 10 mg, 3,2%; alendronato de sódio 5 mg, 1,9%; placebo, 0,0%), regurgitação ácida (2,5%, 1,9%, 1,3%), constipação (1,3%, 0,6%, 0,0%), melena (1,3%, 0,0%, 0,0%) e náuseas (0,6%, 1,2%, 0,6%). O perfil global de segurança e tolerabilidade na população com osteoporose induzida por glicocorticoides, que continuaram a terapia pelo segundo ano, foi consistente ao observado no primeiro ano.

Reações após a comercialização
As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de alendronato de sódio:
Corpo como um todo*:* reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), angioedema. Assim como outros bisfosfonatos, sintomas transitórios, como resposta na fase aguda (mialgia, mal-estar geral, astenia e, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), febre), têm sido relatados com alendronato de sódio, tipicamente relacionados com o início do tratamento. Raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), ocorreu hipocalcemia sintomática, geralmente associada com condições pré-existentes. Raramente, edema periférico.
Gastrintestinal*:* náuseas, vômitos, esofagite, erosões e úlceras esofagianas, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), estenose esofagiana ou perfuração e ulcerações orofaríngeas e raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações, embora a relação causal não tenha sido estabelecida (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "POSOLOGIA E MODO DE USAR").
A osteonecrose maxilar localizada, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) com demora na cura, foi raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) relatada (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Musculoesquelético: dor nos ossos, articulações, músculos, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) graves e/ou incapacitantes (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), tumefação articular, fratura de baixo impacto em diáfise femoral (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Sistema nervoso: tontura e vertigem, disgeusia.
Pele: erupções cutâneas (ocasionalmente com fotossensibilidade), prurido, alopecia, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) reações graves na pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica.
Sentidos especiais: raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) uveíte, raramente (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) esclerite ou episclerites. Colesteatoma do canal auditivo externo (osteonecrose focal) tem sido raramente relatado.

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 alendronato de sódio versus, aproximadamente, 12 e 3% daqueles que estavam recebendo placebo. Entretanto, a incidência das reduções do cálcio sérico a < 8,0 mg/dL (2,0 mM) e do fosfato sérico a ≤ 2,0 mg P/dL (0,65 mM) foram similares em ambos os grupos de tratamento.

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0685
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/12/2022.

bula-prof-487806-SIG

Histórico de alteração para a bula

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 da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/01/2017	0104636/17-5	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Embalagens contendo 2, 4, 8, 12, 70 (Emb. Hosp.) e 100 (Emb. Hosp.) comprimidos
23/04/2021	1560328/21-8	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 70 mg. Embalagem contendo 2, 4, 8, 12, 70* ou 100*unidades. *Embalagem hospitalar
08/06/2022	4272231/22-7	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 70 mg. Embalagem contendo 2, 4, 8, 12, 70* ou 100*unidades. *Embalagem hospitalar
16/01/2023	0045793/23-1	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido de 70 mg. Embalagem contendo 2, 4, 8, 12, 70* ou 100*unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	FORMATAÇÃO E PADRONIZAÇÕES	VP	Comprimido de 70 mg. Embalagem contendo 2, 4, 8, 12, 70* ou 100* unidades. *Embalagem hospitalar
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA FORMATAÇÃO E PADRONIZAÇÕES	VPS	