

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

Cada comprimido contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 70 microgramas (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 62 mg de lactose (na forma de lactose anidra) e 8 mg de sacarose.

### FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

Cada comprimido contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 140 microgramas (5.600 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 63 mg de lactose (na forma de lactose anidra) e 16 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido

### FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

Comprimidos brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula modificada, com a gravação do contorno da imagem de um osso numa face e “710” na outra.

### FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

Comprimidos brancos a esbranquiçados, em forma de retângulo modificado, com a gravação do contorno da imagem de um osso numa face e “270” na outra.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

FOSAVANCE está indicado no tratamento da osteoporose pós-menopáusica em mulheres em risco de insuficiência em vitamina D. Reduz o risco de ocorrência de fraturas vertebrais e da anca.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido uma vez por semana.

As doentes devem ser instruídas para que, caso não tomem uma dose de FOSAVANCE, deverão tomar um comprimido na manhã seguinte após se lembrarem. Não deverão tomar dois comprimidos no mesmo dia, mas devem voltar ao esquema habitual de um comprimido uma vez por semana, no dia que foi anteriormente escolhido.

Na osteoporose, devido à natureza da doença, o FOSAVANCE está indicado para tratamento prolongado. Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de FOSAVANCE em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

As doentes deverão tomar um suplemento de cálcio, caso o aporte da alimentação seja inadequado (ver secção 4.4). Deve considerar-se uma toma adicional de vitamina D de acordo com a avaliação de cada caso individual, tomando em consideração o aporte de vitamina D resultante da toma de suplementos alimentares e vitamínicos.

#### FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

Não foi estudada a equivalência do aporte de 2.800 UI semanais de vitamina D<sub>3</sub> do FOSAVANCE com a posologia diária de 400 UI de vitamina D.

#### FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

Não foi estudada a equivalência do aporte de 5.600 UI semanais de vitamina D<sub>3</sub> do FOSAVANCE com a posologia diária de 800 UI de vitamina D.

#### *Idosos*

Em estudos clínicos, não se observaram diferenças relacionadas com a idade, nos perfis de eficácia ou de segurança do alendronato. Consequentemente, não são necessários ajustes da dose nas doentes idosas.

#### *Compromisso renal*

FOSAVANCE não está recomendado nas doentes com compromisso renal com uma clearance da creatinina inferior a 35 ml/min, devido a falta de experiência clínica. Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com uma clearance da creatinina superior a 35 ml/min.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de FOSAVANCE em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade uma vez que não existem dados disponíveis para a associação ácido alendrónico/colecalciferol. Os dados atualmente disponíveis para o ácido alendrónico na população pediátrica encontram-se descritos na secção 5.1.

#### Modo de administração

Via oral.

Para permitir uma absorção adequada do alendronato:

FOSAVANCE tem que ser tomado só com água (não mineral), pelo menos 30 minutos antes da ingestão dos primeiros alimentos, bebidas ou medicamentos do dia (incluindo antiácidos, suplementos de cálcio e vitaminas). Outras bebidas (incluindo águas minerais), alimentos e alguns medicamentos podem reduzir a absorção do alendronato (ver secções 4.5 e 4.8).

As seguintes instruções devem ser rigorosamente seguidas de forma a minimizar o risco de irritação esofágica e de reações adversas relacionadas (ver secção 4.4):

- FOSAVANCE deve ser engolido com um copo cheio de água (pelo menos 200 ml), só após o levantar de manhã.
- As doentes apenas devem engolir o FOSAVANCE inteiro. As doentes não devem partir ou mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca, devido ao potencial de ulceração orofaríngea.

- As doentes não devem deitar-se durante pelo menos 30 minutos após a toma de FOSAVANCE e até à ingestão da primeira refeição do dia.
- FOSAVANCE não deve ser tomado ao deitar nem antes de levantar.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Anomalias do esófago e outros fatores que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia.
- Incapacidade de manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Alendronato

##### *Reações adversas do trato gastrointestinal superior*

O alendronato pode causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a um potencial agravamento de doença subjacente, deve administrar-se alendronato com precaução em doentes com patologia ativa da porção superior do trato gastrointestinal, tais como disfagia, doença esofágica, gastrite, duodenite, úlceras ou com história recente (no ano anterior) de doença gastrointestinal *major* tal como úlcera péptica, ou hemorragia gastrointestinal ativa ou cirurgia da porção superior do trato gastrointestinal com exceção de piloroplastia (ver secção 4.3). Em doentes com esófago de Barrett diagnosticado, os médicos devem considerar os benefícios e os potenciais riscos do alendronato individualmente para cada doente.

Têm sido notificadas reações esofágicas (por vezes graves e a requerer hospitalização), tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, raramente seguidas por estenose esofágica, em doentes a tomar alendronato. Os médicos devem, portanto, estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas de uma possível reação esofágica, devendo recomendar-se às doentes que interrompam o alendronato e procurem cuidados médicos, no caso de desenvolverem sintomas de irritação esofágica, tais como disfagia, dor ao engolir ou dor retrosternal ou início de azia ou o agravamento desta (ver secção 4.8).

O risco de reações adversas esofágicas graves parece ser maior em doentes que não tomam adequadamente o alendronato e/ou que continuam a tomar alendronato após o desenvolvimento de sintomas sugestivos de irritação esofágica. É muito importante que as instruções completas de utilização sejam prestadas, e sejam compreendidas pelas doentes (ver secção 4.2). As doentes devem ser informadas de que o risco de desenvolverem problemas esofágicos pode aumentar, caso não cumpram estas instruções.

Embora não tenha sido observado um aumento de risco nos ensaios clínicos de grande dimensão com alendronato, têm sido relatados (pós-comercialização) casos raros de úlceras gástricas e duodenais, algumas das quais foram graves e com complicações (ver secção 4.8).

##### *Osteonecrose do maxilar*

Foi notificada osteonecrose do maxilar, geralmente associada a extração dentária e/ou infeção local (incluindo osteomielite), em doentes com cancro a ser tratados com regimes terapêuticos que incluíam principalmente bifosfonatos administrados por via intravenosa. A maioria destes doentes estava também em tratamento com quimioterapia e corticosteroides. Foi também notificada osteonecrose do maxilar em doentes com osteoporose tratados com bifosfonatos por via oral.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados ao avaliar o risco individual de desenvolver osteonecrose do maxilar:

- potência do bifosfonato (maior para o ácido zoledrónico), via de administração (ver atrás) e dose cumulativa
- cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inibidores de angiogénese, hábitos tabágicos
- antecedentes de doença dentária, higiene oral insuficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos e dentaduras mal ajustadas

Deverá considerar-se a realização de um exame dentário com odontologia preventiva apropriada previamente ao tratamento com bifosfonatos por via oral em doentes com má saúde oral.

Durante o tratamento, estes doentes deverão evitar, se possível, procedimentos dentários invasivos. Em doentes que desenvolvam osteonecrose do maxilar durante o tratamento com bifosfonatos, a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação. Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose do maxilar. O plano terapêutico de cada doente deverá ser executado com base na avaliação clínica do médico e de acordo com a avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, a fazer verificações dentárias de rotina e a notificar qualquer sintoma oral tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço.

#### *Osteonecrose do canal auditivo externo*

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido como dor ou corrimento, incluindo infeções crónicas do ouvido.

#### *Dor musculoesquelética*

Foi notificada dor óssea, articular e/ou muscular em doentes a tomar bifosfonatos. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas raramente foram graves e/ou incapacitantes (ver secção 4.8). O tempo para o aparecimento dos primeiros sintomas variou entre um dia e vários meses após o início do tratamento. A maioria das doentes teve um alívio dos sintomas após interrupção do tratamento. Um subgrupo teve uma recorrência dos sintomas quando voltou a tomar o mesmo medicamento ou outro bifosfonato.

#### *Fraturas atípicas do fémur*

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocânter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de fadiga, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contra lateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura do fémur incompleta.

#### *Fraturas atípicas de outros ossos*

Fraturas atípicas de outros ossos, como do cúbito e da tíbia, foram também notificadas em doentes que receberam tratamento prolongado. Tal como acontece com as fraturas atípicas do fémur, estas fraturas ocorrem após um traumatismo mínimo ou sem traumatismo e alguns doentes sentem dor prodrómica antes de apresentarem uma fratura completa. Em casos de fratura do cúbito, pode estar associado à carga de esforço repetitivo associada ao uso prolongado de auxiliares de marcha.

#### *Compromisso renal*

FOSAVANCE não está recomendado para doentes com compromisso renal com uma clearance da creatinina inferior a 35 ml/min (ver secção 4.2).

#### *Metabolismo mineral e ósseo*

Dever-se-ão ter em consideração outras causas da osteoporose, para além da insuficiência estrogénica e do envelhecimento.

A hipocalcemia deve ser corrigida antes de iniciar a terapêutica com FOSAVANCE (ver secção 4.3). Outras perturbações que afetam o metabolismo dos sais minerais (como por exemplo, carência de vitamina D e hipoparatiroidismo) deverão também ser eficazmente tratadas antes de iniciar o tratamento com este medicamento. O teor de vitamina D do FOSAVANCE não é adequado para correção da carência de vitamina D. Em doentes com estas perturbações deverão ser monitorizados o cálcio sérico e os sintomas de hipocalcemia durante a terapêutica com FOSAVANCE.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento da mineralização do osso, podem ocorrer diminuições no cálcio e fosfato séricos especialmente em doentes a tomar glucocorticoides, nos quais a absorção de cálcio pode estar diminuída. Estas diminuições são geralmente pequenas e assintomáticas. Contudo, existiram relatos raros de hipocalcemia sintomática, que foram ocasionalmente graves e que ocorreram geralmente em doentes com predisposição para esta situação (por exemplo, hipoparatiroidismo, carência de vitamina D e com má absorção de cálcio) (ver secção 4.8).

#### Colecalciferol

A vitamina D<sub>3</sub> pode aumentar a hipercalcemia e/ou a hipercalcúria quando administrada a doentes com patologia associada a produção exagerada e desregulada de calcitriol (por ex., leucemia, linfoma, sarcoidose). Nestas doentes, deverão ser monitorizados os níveis de cálcio na urina e cálcio sérico.

As doentes com má absorção podem não absorver a vitamina D<sub>3</sub> de forma adequada.

#### Excipientes

Este medicamento contém lactose e sacarose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, galactose, carência total de lactase, com má absorção de glucose-galactose ou com insuficiência em sacarase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Alendronato

Quando tomados ao mesmo tempo, é provável que os alimentos e bebidas (incluindo água mineral e gaseificada), suplementos de cálcio, antiácidos e outros medicamentos de administração oral interfiram na absorção do alendronato. Por isso, as doentes deverão esperar, pelo menos 30 minutos após a ingestão de alendronato, para poderem tomar outra medicação por via oral (ver secções 4.2 e 5.2).

Uma vez que a utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) está associada a irritação gastrointestinal, deve ser usada precaução durante a utilização concomitante com o alendronato.

#### Colecalciferol

O olestra, os óleos minerais, o orlistato e os sequestrantes dos ácidos biliares (por ex., colestiramina, colestipol) podem impedir a absorção de vitamina D. Os anticonvulsivantes, a cimetidina e as tiazidas podem aumentar o catabolismo da vitamina D. Pode considerar-se em cada caso, individualmente analisado, a administração de outros suplementos de vitamina D.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

O FOSAVANCE está indicado apenas em mulheres pós-menopáusicas, por isso não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres a amamentar.

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de alendronato em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. O alendronato administrado durante a gravidez, em ratos, provocou distocia relacionada com hipocalcemia (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram hipercalcemia e toxicidade reprodutiva com doses elevadas de vitamina D (ver secção 5.3). FOSAVANCE não deve ser utilizado durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se o alendronato/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O colecalciferol e alguns dos seus metabolitos ativos passam para o leite materno. FOSAVANCE não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Os bifosfonatos estão incorporados na matriz óssea, da qual são gradualmente libertados durante um período de anos. A quantidade de bifosfonatos incorporados no osso adulto, e consequentemente, a quantidade disponível para ser libertada de volta para a circulação sistémica, está diretamente relacionada com a dose e duração da utilização do bifosfonato (ver secção 5.2). Não há dados sobre risco fetal nos humanos. No entanto, existe um risco teórico de efeitos prejudiciais no feto, predominantemente esqueléticos, se uma mulher engravidar após completar o curso da terapêutica com bifosfonatos. O impacto das variáveis no risco tais como o tempo entre a suspensão da terapêutica com bifosfonatos e a concepção, o bifosfonato específico utilizado e a via de administração (intravenosa versus oral) não foi estudado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de FOSAVANCE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes podem apresentar algumas reações adversas (por exemplo visão turva, tonturas e dor grave nos ossos, músculos ou articulações (ver secção 4.8)) que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são as do trato gastrointestinal superior incluindo dor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, disfagia, distensão abdominal e regurgitação ácida (> 1 %).

#### Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante os estudos clínicos e/ou na utilização pós-comercialização do alendronato.

Não se identificaram reações adversas adicionais para a associação de alendronato e colecalciferol.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	Raros	reações de hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
<b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>	Raros	hipocalcemia sintomática, normalmente em associação com condições predisponentes para esta situação <sup>§</sup>
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	Frequentes	cefaleia, tonturas <sup>†</sup>
	Pouco frequentes	disgeusia <sup>†</sup>
<b><i>Afeções oculares</i></b>	Pouco frequentes	inflamação dos olhos (uveíte, esclerite ou episclerite)
<b><i>Afeções do ouvido e do labirinto</i></b>	Frequentes	vertigens <sup>†</sup>
	Muito raros	osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	Frequentes	dor abdominal, dispepsia, obstipação, diarreia, flatulência, úlcera esofágica*, disfagia*, distensão abdominal, regurgitação ácida
	Pouco frequentes	náuseas, vômitos, gastrite, esofagite*, erosões esofágicas*, melena <sup>†</sup>
	Raros	estenose esofágica*, ulceração orofaríngea*, PUHs (perfurações, úlceras, hemorragias) da porção superior do trato gastrointestinal <sup>§</sup>
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	Frequentes	alopecia <sup>†</sup> , prurido <sup>†</sup>
	Pouco frequentes	exantema, eritema
	Raros	exantema com fotossensibilidade, reações cutâneas graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica <sup>‡</sup>
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo</i></b>	Muito frequentes	dor musculoesquelética (osso, músculo ou articulação) por vezes grave <sup>†§</sup>
	Frequentes	tumefação articular <sup>†</sup>
	Raros	osteonecrose do maxilar <sup>‡§</sup> , fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos)
	Desconhecida	fraturas atípicas de outros ossos
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	Frequentes	astenia <sup>†</sup> , edema periférico <sup>†</sup>
	Pouco frequentes	sintomas transitórios semelhantes a uma resposta de fase aguda (mialgia, mal-estar geral e raramente febre), habitualmente em associação com o início do tratamento <sup>†</sup>

<sup>§</sup>Ver secção 4.4  
<sup>†</sup>Nos Ensaios Clínicos a frequência foi idêntica no grupo de tratamento e no grupo do placebo.  
\*Ver secções 4.2 e 4.4  
<sup>‡</sup>Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização. A frequência rara foi estimada com base nos ensaios clínicos relevantes.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas*

Embora a fisiopatologia seja incerta, evidências consistentes de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas com terapêutica prolongada de bifosfonato para osteoporose pós-menopáusia, particularmente após três a cinco anos

de uso. O risco absoluto de fraturas atípicas subtrocantéricas e diafisárias de ossos longos (reação adversa da classe dos bifosfonatos) permanece raro.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

### Alendronato

#### *Sintomas*

Podem resultar da sobredosagem por via oral: hipocalcemia, hipofosfatemia e reações adversas da porção superior do trato gastrointestinal, tais como indisposição gástrica, azia, esofagite, gastrite ou úlcera.

#### *Tratamento*

Não se dispõe de informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com alendronato. Em caso de sobredosagem com FOSAVANCE, deverão ser administrados leite ou antiácidos como adsorventes do alendronato. Devido ao risco de irritação esofágica, não deve ser induzido o vômito e a doente deve manter-se na posição vertical.

### Colecalciferol

Não foi documentada toxicidade da vitamina D durante a terapêutica crónica em adultos, geralmente saudáveis, em doses inferiores a 10.000 UI/dia. Num estudo clínico com adultos saudáveis, uma dose diária de 4.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> administrada num período até cinco meses, não foi associada a hipercalcúria ou hipercalcemia.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para o tratamento de doenças ósseas, Bifosfonatos, associações, Código ATC: M05BB03

#### Mecanismo de ação

##### *Alendronato*

O alendronato sódico é um bifosfonato que inibe a reabsorção óssea osteoclástica, sem afetar diretamente a formação óssea. Estudos pré-clínicos demonstraram a localização preferencial do alendronato nos locais de reabsorção ativa. A atividade dos osteoclastos é inibida, mas a sua mobilização ou capacidade de ligação não são afetadas. O osso formado durante o tratamento com alendronato é de qualidade normal.

##### *Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)*

A vitamina D<sub>3</sub> é produzida na pele por conversão do 7-dihidrocolesterol em vitamina D<sub>3</sub> por ação de luz ultravioleta. Na ausência de exposição adequada à luz solar, a vitamina D<sub>3</sub> é um nutriente essencial da dieta. A vitamina D<sub>3</sub> é convertida em 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> no fígado, e armazenada até ser necessária. A conversão em hormona ativa mobilizadora de cálcio, 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) no rim, é estreitamente regulada. A principal ação da 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> é o aumento da absorção intestinal de cálcio e de fosfato, assim como a regulação do cálcio sérico, da excreção renal de cálcio e de fosfato e formação e reabsorção ósseas.

A vitamina D<sub>3</sub> é necessária para a formação normal do osso. Desenvolve-se insuficiência em vitamina D quando são inadequadas, quer a exposição à luz solar, quer a dieta. A insuficiência está associada ao

balanço negativo de cálcio, a perda óssea, e ao aumento do risco de fratura óssea. Em casos graves, a deficiência resulta em hiperparatiroidismo secundário, hipofosfatemia, fraqueza muscular proximal e osteomalacia, com aumento adicional do risco de quedas e de fraturas em indivíduos com osteoporose. A administração suplementar de Vitamina D reduz estes riscos e a suas consequências.

A osteoporose é definida como uma densidade mineral óssea (DMO) na coluna ou na anca de 2,5 desvios padrão (DP) abaixo do valor médio de uma população jovem normal, ou como prévia fratura de fragilidade, independentemente da DMO.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Estudos com FOSAVANCE*

O efeito da dose mais baixa de FOSAVANCE (70 mg de alendronato/2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub>) no estágio de vitamina D foi demonstrado num estudo multinacional de 15 semanas, que envolveu 682 mulheres com osteoporose pós-menopáusicas (valor inicial de 25-hidroxivitamina D sérica: média, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; intervalo, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). As doentes receberam a dose mais baixa (70 mg/2.800 UI) de FOSAVANCE (n=350) ou 70 mg de FOSAMAX (alendronato) (n=332) uma vez por semana; foi proibida a utilização de outros suplementos de vitamina D. Após 15 semanas de tratamento, a média dos valores de 25-hidroxivitamina D sérica foi significativamente mais elevada (26 %) no grupo do FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) que no grupo do alendronato em monoterapia (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). A percentagem de doentes com insuficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) foi significativamente reduzida em 62,5 % com FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) vs. alendronato em monoterapia (respetivamente, 12 % vs 32 %), até à semana 15. A percentagem de doentes com carência de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) foi significativamente reduzida em 92 % com FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) vs. alendronato em monoterapia (respetivamente, 1 % vs 13 %). Neste estudo, os valores médios iniciais de 25-hidroxivitamina D sérica em doentes com insuficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 22,5 a 37,5 nmol/l [9 a < 15 ng/ml]) aumentaram de 30 nmol/l (12,1 ng/ml) para 40 nmol/l (15,9 ng/ml) até à semana 15, no grupo do FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=75) e diminuíram do valor inicial de 30 nmol/l (12,0 ng/ml) para 26 nmol/l (10,4 ng/ml) até à semana 15, no grupo do alendronato em monoterapia (n=70). Não houve diferenças nos valores médios do cálcio e do fosfato séricos, ou no cálcio na urina às 24 horas entre os grupos de tratamento.

Foi demonstrado o efeito da dose mais baixa de FOSAVANCE (70 mg de alendronato/2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub>) mais uma dose adicional de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> num total de 5.600 UI (a quantidade de vitamina D<sub>3</sub> da dose mais alta de FOSAVANCE) uma vez por semana, numa extensão de 24 semanas de um estudo, que envolveu 619 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. As doentes no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 2.800 receberam FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=299) e as doentes no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 5.600 receberam FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) mais uma dose adicional de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> (n=309) uma vez por semana; foram permitidos suplementos adicionais de vitamina D. Após 24 semanas de tratamento, a média dos valores de 25-hidroxivitamina D sérica foi significativamente mais elevada no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 5.600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) do que no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 2.800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). A percentagem de doentes com insuficiência de vitamina D foi de 5,4 % no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 2.800 vs. 3,2 % no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 5.600 ao longo da extensão de 24 semanas. A percentagem de doentes com carência de vitamina D foi de 0,3 % no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 2.800 vs. zero no grupo da vitamina D<sub>3</sub> 5.600. Não houve diferenças nos valores médios do cálcio e do fosfato séricos, ou no cálcio na urina às 24 horas entre os grupos de tratamento. A percentagem de doentes com hipercalciúria no fim da extensão de 24 semanas não foi estatisticamente diferente entre os grupos de tratamento.

#### *Estudos com alendronato*

Foi demonstrada a equivalência terapêutica da dose semanal de alendronato 70 mg (n=519) e da dose de 10 mg por dia de alendronato (n=370) num estudo multicêntrico, com duração de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Os aumentos médios em relação aos valores iniciais da DMO da coluna lombar, ao fim do primeiro ano, foram de 5,1 % (IC 95 %: 4,8; 5,4 %) no grupo a tomar 70 mg uma vez por semana e de 5,4 % (IC 95 %: 5,0; 5,8 %) no grupo a tomar 10 mg diários.

Nos grupos a tomar 70 mg semanais e 10 mg diários, os aumentos médios da DMO foram, respetivamente, de 2,3 % e de 2,9 % no colo do fémur e de 2,9 % e de 3,1 % na totalidade da anca. Os dois grupos de tratamento foram também semelhantes no que respeita aos aumentos da DMO noutros locais do esqueleto.

Os efeitos de alendronato na massa óssea e na incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas foram examinados em dois estudos iniciais sobre eficácia de conceção semelhante (n=994), bem como no estudo “Fracture Intervention Trial” (FIT: n=6.459).

Nos estudos iniciais sobre eficácia, os aumentos médios da DMO com 10 mg por dia de alendronato, ao fim de três anos, foram, respetivamente, de 8,8 %, 5,9 % e 7,8 %, na coluna, colo do fémur e trocânter, em relação ao placebo. A DMO corporal total também aumentou significativamente. Houve uma diminuição de 48 % (3,2 % para o alendronato vs 6,2 % para o placebo) na proporção de doentes tratadas com alendronato, que tiveram uma ou mais fraturas vertebrais, em relação às que receberam placebo. Na extensão de dois anos destes estudos, a DMO na coluna e no trocânter continuou a aumentar e a DMO no colo do fémur e na totalidade do corpo manteve-se.

O ensaio clínico FIT consistiu em dois estudos, controlados com placebo, utilizando alendronato diariamente (5 mg diários durante dois anos e 10 mg diários durante um ano ou durante mais dois anos):

- FIT 1: Um estudo de três anos, em 2.027 doentes, que tinham já, pelo menos, uma fratura (compressão) vertebral. Neste estudo o alendronato diário reduziu a incidência de  $\geq 1$  nova fratura vertebral, em cerca de 47 % (7,9 % para o alendronato vs. 15,0 % para o placebo). Adicionalmente, foi observada uma redução estatisticamente significativa na incidência das fraturas da anca (1,1 % vs. 2,2 %, uma redução de 51 %).
- FIT 2: Um estudo de quatro anos, em 4.432 doentes com baixa massa óssea mas sem fratura vertebral inicial. Neste estudo, foi observada uma diferença significativa na análise do subgrupo de mulheres osteoporóticas (37 % da população global que corresponde à anterior definição de osteoporose) na incidência das fraturas da anca (1,0 % para o alendronato vs. 2,2 % para o placebo, uma redução de 56 %) e na incidência de  $\geq 1$  fratura vertebral (2,9 % vs. 5,8 %, uma redução de 50 %).

#### *Resultados dos testes laboratoriais*

Foram observadas, em estudos clínicos, diminuições transitórias, ligeiras e assintomáticas do cálcio e do fosfato séricos em aproximadamente 18 % e 10 %, respetivamente, das doentes a tomar 10 mg/dia de alendronato *versus* aproximadamente 12 % e 3 % das que receberam placebo. Contudo, as incidências das diminuições do cálcio sérico para valores  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) e do fosfato sérico para valores  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

#### População pediátrica

O alendronato de sódio foi estudado num pequeno número de doentes com idade inferior a 18 anos com osteogénese imperfeita. Os resultados são insuficientes para suportar a sua utilização na população pediátrica com osteogénese imperfeita.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Alendronato

#### *Absorção*

Relativamente a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral média do alendronato, nas mulheres, foi de 0,64 % para doses entre 5 e 70 mg, quando administradas após jejum noturno e duas horas antes de um pequeno-almoço padronizado. Quando o alendronato foi administrado uma hora ou meia hora antes do pequeno-almoço padronizado, a biodisponibilidade diminuiu igualmente para valores estimados de 0,46% e 0,39%. Nos estudos de osteoporose, o alendronato foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida do dia.

O componente alendronato no comprimido da associação medicamentosa FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) e FOSAVANCE (70 mg/5.600 UI) é bioequivalente ao alendronato do comprimido de 70 mg.

A biodisponibilidade revelou-se insignificante, quer o alendronato tenha sido administrado com o pequeno-almoço padronizado, quer até duas horas após esta refeição. A administração concomitante de alendronato com café ou sumo de laranja reduziu-lhe a biodisponibilidade em aproximadamente 60 %.

Em indivíduos saudáveis, a prednisona por via oral (20 mg três vezes por dia, durante cinco dias), não produziu uma alteração clinicamente significativa na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio que variou entre 20 % e 44 %).

#### *Distribuição*

Estudos em ratos mostram que o alendronato se distribui transitoriamente pelos tecidos moles, após a administração intravenosa de 1 mg/kg, mas depois é rapidamente redistribuído para o osso ou excretado na urina. O volume de distribuição médio no estado estacionário, exclusivo do osso, é de pelo menos 28 litros, no ser humano. As concentrações do alendronato no plasma, após administração de doses terapêuticas orais, são demasiado baixas para deteção laboratorial (< 5 ng/ml). A ligação às proteínas plasmáticas no homem é de aproximadamente 78 %.

#### *Biotransformação*

Não existem evidências de que o alendronato seja metabolizado, nos animais ou nos seres humanos.

#### *Eliminação*

Após a administração de uma dose única intravenosa de [<sup>14</sup>C]-alendronato, cerca de 50 % da radioatividade foi excretada na urina, em 72 horas, e pouca ou nenhuma radioatividade foi detetada nas fezes. Após a administração de uma dose única intravenosa de 10 mg de alendronato, a sua depuração renal foi de 71 ml/min e a depuração sistémica não excedeu 200 ml/min. As concentrações plasmáticas desceram mais de 95 %, em seis horas, após administração intravenosa. A semivida terminal, no ser humano, está estimada como excedendo 10 anos, refletindo a libertação do alendronato, a partir do esqueleto. O alendronato não é excretado através dos sistemas de transporte ácido ou alcalino do rim no rato, não se prevendo assim que, no ser humano, interfira na excreção de outros medicamentos, através desses sistemas.

#### Colecalciferol

##### *Absorção*

Em indivíduos adultos saudáveis (homens e mulheres) após a administração de FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos após jejum noturno e duas horas antes de uma refeição padrão, a área média sob a curva concentração-sélica-tempo ( $AUC_{0-120\text{ h}}$ ) para a vitamina D<sub>3</sub> (não ajustada para valores endógenos de vitamina D<sub>3</sub>) foi de 296,4 ng-h/ml. A concentração sélica máxima média ( $C_{\text{max}}$ ) de vitamina D<sub>3</sub> foi de 5,9 ng/ml e a mediana do tempo para a concentração sélica máxima ( $T_{\text{max}}$ ) foi de 12 horas. A biodisponibilidade de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> do FOSAVANCE é semelhante à de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> administrada em monoterapia.

Em indivíduos adultos saudáveis (homens e mulheres), após a administração de FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI após jejum noturno e duas horas antes de uma refeição padrão, a área média sob a curva concentração-sélica-tempo ( $AUC_{0-80\text{ h}}$ ) para a vitamina D<sub>3</sub> (não ajustada para valores endógenos de vitamina D<sub>3</sub>) foi de 490,2 ng-h/ml. A concentração sélica máxima média ( $C_{\text{max}}$ ) de vitamina D<sub>3</sub> foi de 12,2 ng/ml e a mediana do tempo para a concentração sélica máxima ( $T_{\text{max}}$ ) foi de 10,6 horas. A biodisponibilidade de 5.600 UI de vitamina D<sub>3</sub> do FOSAVANCE é semelhante à de 5.600 UI de vitamina D<sub>3</sub> administrada em monoterapia.

### *Distribuição*

Após a absorção, a vitamina D<sub>3</sub> entra na corrente sanguínea como parte dos quilomícrons. A vitamina D<sub>3</sub> é rapidamente distribuída principalmente para o fígado, onde é metabolizada em 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, a principal forma de armazenamento. Menores quantidades são distribuídas para os tecidos adiposo e muscular, sendo armazenados como vitamina D<sub>3</sub> nestes locais, para serem mais tarde libertados para a circulação. A vitamina D<sub>3</sub> circulante liga-se à proteína de ligação da vitamina D.

### *Biotransformação*

A vitamina D<sub>3</sub> é rapidamente metabolizada por hidroxilação no fígado em 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, e subsequentemente metabolizada no rim em 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, que representa a sua forma biologicamente ativa. Antes da eliminação ocorre ainda outra hidroxilação. Uma pequena percentagem de vitamina D<sub>3</sub> sofre glucoronidação antes da eliminação.

### *Eliminação*

Quando se administrou vitamina D<sub>3</sub> radioativa a indivíduos saudáveis, a excreção urinária média de radioatividade após 48 horas foi de 2,4 %, e a excreção fecal média de radioatividade após 4 dias foi de 4,9 %. Em ambos os casos, a radioatividade foi excretada quase exclusivamente na forma de metabolitos do fármaco original. A semivida média da vitamina D<sub>3</sub> no soro após a administração de uma dose oral de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) é de, aproximadamente, 24 horas.

### *Compromisso renal*

Os estudos pré-clínicos mostram que o alendronato não depositado no osso é rapidamente excretado na urina. Não se encontrou evidência de saturação da captação óssea após medicação crónica com doses intravenosas cumulativas até 35 mg/kg, em animais. Embora não haja informação clínica disponível, é provável que, tal como nos animais, a eliminação do alendronato por via renal esteja diminuída em doentes com insuficiência renal. Por isso, poderá esperar-se uma acumulação algo maior de alendronato nos ossos, em doentes insuficientes renais (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos não-clínicos com a associação de alendronato e colecalciferol.

### Alendronato

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os estudos em ratos demonstraram que o tratamento com alendronato durante a gravidez, estava associado a distocia nas progenitoras durante o parto, a qual estava relacionada com hipocalcemia. Em estudos, demonstrou-se o aumento da incidência de ossificação fetal incompleta em ratos aos quais foram administradas doses elevadas. É desconhecida a relevância para o ser humano.

### Colecalciferol

Em doses muito acima do intervalo terapêutico, foi observada toxicidade reprodutiva nos estudos em animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina (E460)  
Lactose anidra  
Triglicéridos de cadeia média  
Gelatina  
Croscarmelose sódica  
Sacarose  
Dióxido de sílica coloidal

Estearato de magnésio (E572)  
Butil-hidroxitolueno (E321)  
Amido modificado (milho)  
Silicato de sódio e alumínio (E554)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

Blisters de alumínio/alumínio em embalagens exteriores contendo 2, 4, 6 ou 12 comprimidos.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

Blisters de alumínio/alumínio em embalagens exteriores contendo 2, 4 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

EU/1/05/310/001 – 2 comprimidos

EU/1/05/310/002 – 4 comprimidos

EU/1/05/310/003 – 6 comprimidos

EU/1/05/310/004 – 12 comprimidos

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos

EU/1/05/310/006 – 2 comprimidos

EU/1/05/310/007 – 4 comprimidos

EU/1/05/310/008 – 12 comprimidos

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2005

Data da última renovação: 24 de abril de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu..>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela liberação do lote

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Países Baixos

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CARTONAGEM – FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos  
ácido alendrónico/colecalciferol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 70 microgramas (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: lactose e sacarose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos  
4 comprimidos  
6 comprimidos  
12 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Dose semanal.  
Para administração oral.

**Tome um comprimido uma vez por semana**

Marque o dia da semana que melhor se adapta à sua rotina diária:

SEG  
TER  
QUA  
QUI  
SEX  
SÁB  
DOM

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/310/001 (2 comprimidos)  
EU/1/05/310/002 (4 comprimidos)  
EU/1/05/310/003 (6 comprimidos)  
EU/1/05/310/004 (12 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
2.800 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER - FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos  
ácido alendrónico/colecalciferol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Organon

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CARTONAGEM - FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos  
ácido alendrónico/colecalciferol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 140 microgramas (5.600 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: lactose e sacarose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos  
4 comprimidos  
12 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Dose semanal.  
Para administração oral.

**Tome um comprimido uma vez por semana**

Marque o dia da semana que melhor se adapta à sua rotina diária:

SEG  
TER  
QUA  
QUI  
SEX  
SÁB  
DOM

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/310/006 (2 comprimidos)  
EU/1/05/310/007 (4 comprimidos)  
EU/1/05/310/008 (12 comprimidos)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
5.600 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER - FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos  
ácido alendrónico/colecalciferol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Organon

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO (CARTONAGEM)

### Cartão de instruções

#### Informação importante

#### Como tomar FOSAVANCE comprimidos

1. **Tome um comprimido uma vez por semana.**
2. **Escolha o dia da semana que melhor se adapta à sua rotina diária.** Após levantar-se de manhã, no dia que escolheu, e antes de tomar a sua primeira refeição, ou bebida, ou outros medicamentos, engula (não parta ou mastigue o comprimido, nem deixe que se dissolva na sua boca) um comprimido de **FOSAVANCE** com um copo cheio de água (não mineral).
3. **Continue com as suas atividades matinais.** Permaneça totalmente na posição vertical – pode sentar-se, ficar em pé ou caminhar. Não se deite, não coma, não beba nem tome quaisquer outros medicamentos durante pelo menos 30 minutos. Não se deite até tomar a sua primeira refeição do dia.
4. **Lembre-se** de tomar **FOSAVANCE uma vez** por semana no mesmo dia todas as semanas, durante o tempo que o seu médico indicar.

**Se se esquecer de tomar uma dose,** tome apenas um comprimido de **FOSAVANCE** na manhã seguinte ao dia que se recordar. *Não tome dois comprimidos no mesmo dia.* Volte a tomar um comprimido semanal, no dia escolhido, conforme previamente planeado.

No folheto informativo que se encontra no interior da embalagem existe informação adicional importante em como tomar **FOSAVANCE**. Por favor leia-o atentamente.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos**

**FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos**

ácido alendrónico/colecalciferol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- É particularmente importante que compreenda a informação da secção 3 antes de tomar este medicamento.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é FOSAVANCE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar FOSAVANCE
3. Como tomar FOSAVANCE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar FOSAVANCE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é FOSAVANCE e para que é utilizado**

#### **O que é o FOSAVANCE?**

O FOSAVANCE é um comprimido que contém duas substâncias ativas, ácido alendrónico (frequentemente chamado alendronato) e colecalciferol conhecido por vitamina D<sub>3</sub>.

#### **O que é o alendronato?**

O alendronato pertence a um grupo de medicamentos não-hormonais chamados bifosfonatos. O alendronato previne a perda de massa óssea que ocorre nas mulheres após a menopausa e ajuda a reconstruir o osso. Reduz o risco de fraturas da coluna vertebral e da anca.

#### **O que é a vitamina D?**

A vitamina D é um nutriente essencial, necessário para a absorção do cálcio e para a saúde dos ossos. O organismo só pode absorver adequadamente o cálcio dos alimentos, caso estes contenham quantidade suficiente de vitamina D. Muito poucos alimentos contêm vitamina D. A principal fonte é a através da exposição à luz solar, que provoca a formação de vitamina D na pele. À medida que envelhecemos, a nossa pele produz menos vitamina D. Uma pequena quantidade de vitamina D pode levar à perda de massa óssea e a osteoporose. A carência grave em vitamina D pode causar fraqueza muscular, que pode provocar quedas e aumentar o risco de fraturas.

#### **Para que é utilizado FOSAVANCE?**

O seu médico receitou-lhe FOSAVANCE para tratar a sua osteoporose e porque está em risco de insuficiência em vitamina D. Reduz o risco de ocorrerem fraturas vertebrais e da anca em mulheres após a menopausa.

#### **O que é a osteoporose?**

A osteoporose é a transformação do osso normal em osso rendilhado e enfraquecido. A osteoporose é frequente nas mulheres após a menopausa. Na menopausa, os ovários deixam de produzir a hormona feminina, estrogénio, que ajuda a manter saudável o esqueleto da mulher. Isto resulta na perda de

massa óssea, o que torna os ossos mais fracos. Quanto mais cedo a mulher atingir a menopausa, maior é o risco de osteoporose.

De início, a osteoporose não dá sintomas, mas se não for tratada podem ocorrer fraturas dos ossos. Embora as fraturas geralmente causem dor, se ocorrerem nos ossos da coluna vertebral (vértebras), podem passar despercebidas até causarem perda da altura da doente. As fraturas podem ocorrer durante a atividade diária normal, por exemplo, ao levantar um peso, ou podem resultar de uma pequena pancada ou queda, que em situação normal não provocaria qualquer fratura. Normalmente, as fraturas ocorrem na anca, na coluna vertebral (vértebras) ou no punho, e podem não só provocar dor, como também ser responsáveis por consideráveis problemas (por exemplo, corcunda provocada pela curvatura da coluna vertebral) e dificuldade de movimentação.

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

Adicionalmente ao seu tratamento com FOSAVANCE, o seu médico poderá aconselhá-lo a fazer algumas alterações no seu estilo de vida, tais como:

<i>Parar de fumar</i>	O tabaco parece aumentar o índice de perda de massa óssea e, portanto, pode aumentar os riscos de fratura dos ossos.
<i>Exercício físico</i>	Tal como os músculos, os ossos também precisam de exercício para se manterem fortes e saudáveis. Peça conselho ao seu médico antes de iniciar o exercício.
<i>Fazer uma dieta equilibrada</i>	O seu médico aconselhá-la-á a escolher uma alimentação adequada ou a tomar suplementos dietéticos.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar FOSAVANCE**

### **Não tome FOSAVANCE**

- se tem alergia ao ácido alendrónico, ao colecalciferol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tem certos problemas no esófago (o canal que liga a boca ao estômago) tais como estreitamento ou dificuldade em engolir,
- se não for capaz de se manter na posição vertical ou sentada durante pelo menos 30 minutos,
- se o seu médico lhe detetou recentemente um valor baixo de cálcio no sangue (hipocalcemia).

Se pensa que alguma destas situações se aplica si, não tome estes comprimidos. Contacte primeiro o seu médico e siga as instruções que ele lhe der.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar FOSAVANCE se:

- sofre de doença dos rins,
- tem, ou teve recentemente, dificuldades em engolir ou de digestão,
- o seu médico lhe disse que tem esófago de Barrett (uma situação associada a alterações nas células do esófago inferior),
- lhe foi dito que tem dificuldades na absorção de minerais no seu estômago ou intestinos (síndrome de mal-absorção),
- tem má saúde oral, doença nas gengivas, planeou uma extração dentária ou não recebe cuidados dentários regularmente,
- tem doença cancerígena,
- está a fazer quimioterapia ou radioterapia,
- está a tomar inibidores de angiogénese (tais como bevacizumab ou talidomida) que são usados no tratamento do cancro,
- está a tomar corticosteroides (tais como prednisona ou dexametasona) que são usados no tratamento de doenças como asma, artrite reumatoide e alergias graves,

- é ou foi fumadora (o que pode aumentar o risco de problemas dentários).

Pode ser aconselhada a fazer uma verificação dentária antes de iniciar o tratamento com FOSAVANCE.

É importante manter uma boa higiene oral quando está em tratamento com FOSAVANCE. Deve fazer verificações dentárias de rotina durante o tratamento e consultar o seu médico ou dentista se apresentar qualquer problema na boca ou dentes tais como perda de dentes, dor ou inchaço.

Podem ocorrer irritação, inflamação ou ulceração do esófago (o canal que liga a boca ao estômago), habitualmente com sintomas de dor no peito, azia, dificuldade ou dor ao engolir, especialmente se as doentes não beberem um copo cheio de água e/ou se se deitarem antes de 30 minutos após tomarem FOSAVANCE. Estes efeitos indesejáveis podem agravar-se se as doentes continuarem a tomar FOSAVANCE após desenvolverem estes sintomas.

### **Crianças e adolescentes**

FOSAVANCE não deve ser dado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e FOSAVANCE**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É provável que os suplementos de cálcio, os antiácidos e alguns medicamentos que toma por via oral, possam interferir com a absorção do FOSAVANCE, se tomados ao mesmo tempo. Assim, é importante que cumpra as recomendações da secção 3 e espere pelo menos 30 minutos antes de tomar quaisquer outros medicamentos ou suplementos orais.

Alguns medicamentos para o reumatismo ou para a dor de longa duração chamados AINEs (por exemplo ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno) podem causar problemas digestivos. Por isso, deve ser utilizada precaução quando estes medicamentos são tomados ao mesmo tempo do FOSAVANCE.

É provável que alguns medicamentos ou aditivos alimentares possam evitar que a vitamina D do FOSAVANCE seja absorvida pelo seu organismo, incluindo os substitutos artificiais da gordura, os óleos minerais, o medicamento para a perda de peso orlistato e os medicamentos para baixar o colesterol, a colestiramina e o colestipol. Os medicamentos para tratamento da epilepsia (convulsões) (tais como fenitoína ou fenobarbital) podem diminuir a eficácia da vitamina D. Suplementos de vitamina D adicionais podem ser considerados de acordo com a avaliação individual de cada caso.

### **FOSAVANCE com alimentos e bebidas**

É provável que os alimentos e as bebidas (incluindo água mineral) tornem o FOSAVANCE menos eficaz se tomados ao mesmo tempo. Assim, é importante que cumpra as recomendações da secção 3. Deve esperar pelo menos 30 minutos antes de tomar qualquer alimento e bebida com exceção da água.

### **Gravidez e amamentação**

O FOSAVANCE está indicado apenas em mulheres pós-menopáusicas. Não deve tomar FOSAVANCE se está ou suspeita que pode estar grávida, ou se está a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Foram comunicados efeitos indesejáveis (como visão turva, tonturas e dor óssea, muscular ou das articulações grave) com FOSAVANCE que podem afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. (ver secção 4). Se tiver alguns destes efeitos indesejáveis não deve conduzir até se sentir melhor.

### **FOSAVANCE contém lactose e sacarose.**

Se lhe foi dito pelo médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **FOSAVANCE contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar FOSAVANCE**

Tome FOSAVANCE exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Tome FOSAVANCE uma vez por semana.**

Siga estas instruções cuidadosamente.

- 1) Escolha o dia da semana que melhor se adapte à sua rotina diária. Todas as semanas, tome um comprimido de FOSAVANCE no dia escolhido por si.

É muito importante que siga os passos 2), 3), 4) e 5) para ajudar o comprimido de FOSAVANCE a chegar rapidamente ao estômago e assim diminuir a possibilidade de irritação do esófago (o canal que liga a boca ao estômago).

- 2) Após se levantar de manhã, e antes de tomar a sua primeira refeição, bebida ou outra medicação, engula inteiro o comprimido de FOSAVANCE com um copo cheio (pelo menos 200 ml) de água (não mineral), de modo a que FOSAVANCE seja absorvido adequadamente.
  - Não tome com águas minerais ou gaseificadas.
  - Não tome com café nem com chá.
  - Não tome com sumos ou com leite.

Não parta ou mastigue nem deixe que o comprimido se dissolva na boca devido à possibilidade de ulceração na boca.

- 3) Após engolir o comprimido de FOSAVANCE não se deite - permaneça totalmente na posição vertical (sentada, em pé ou a caminhar) durante pelo menos 30 minutos. Não se deite até tomar a primeira refeição do dia.
- 4) Não tome FOSAVANCE ao deitar nem antes de se levantar.
- 5) Caso sinta dificuldade ou dor ao engolir, dor no peito, ou novos sintomas de azia ou agravamento destes, pare de tomar FOSAVANCE e consulte o seu médico.
- 6) Após engolir o comprimido de FOSAVANCE, espere pelo menos 30 minutos antes de tomar a primeira refeição, beber, ou tomar outra medicação diária, incluindo medicamentos antiácidos, suplementos de cálcio e vitaminas. FOSAVANCE só é eficaz quando tomado em jejum.

#### **Se tomar mais FOSAVANCE do que deveria**

Se tomar comprimidos a mais por engano, beba um copo cheio de leite e contacte o seu médico imediatamente. Não induza o vômito e não se deite.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar FOSAVANCE**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome um comprimido de FOSAVANCE na manhã seguinte ao dia em que se recordar. *Não tome dois comprimidos no mesmo dia.* Volte a tomar um comprimido semanal, no dia escolhido, conforme previamente planeado.

#### **Se parar de tomar FOSAVANCE**

É importante que tome FOSAVANCE durante o tempo recomendado pelo seu médico. Uma vez que não é conhecido por quanto tempo deverá tomar FOSAVANCE, deverá falar com o seu médico

periodicamente acerca da necessidade de continuar a tomar este medicamento, de modo a determinar se o FOSAVANCE continua a ser o medicamento indicado para si.

Está incluído na cartongem de FOSAVANCE um Cartão de Instruções. Este contém informação importante lembrando-o de como tomar corretamente o FOSAVANCE.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Consulte o seu médico imediatamente** se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, que podem ser graves e para os quais pode necessitar de tratamento médico urgente:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- azia; dificuldade em engolir; dor ao engolir; úlceras no esófago (canal que liga a boca ao estômago) que pode causar dor no peito, azia ou dificuldade ou dor ao engolir.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- reações alérgicas tais como urticária; inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, com possibilidade de causarem dificuldade a respirar ou a engolir; reações graves na pele,
- dor na boca e/ou no maxilar, inchaço ou feridas no interior da boca, adormecimento ou sensação de peso no maxilar, ou perda de um dente. Estes podem ser sinais de danos no osso do maxilar (osteonecrose) geralmente associados a atrasos na cicatrização e infeções, habitualmente após extração de dentes. Contacte o seu médico e dentista se apresentar estes sintomas,
- fratura atípica do osso da coxa, especialmente em doentes em tratamento prolongado para a osteoporose. Informe o seu médico se sentir dor, fraqueza ou desconforto na sua anca, coxa ou virilha, uma vez que pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa,
- dores ósseas, musculares e/ou nas articulações, as quais são graves.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- fratura invulgar noutros locais que não o osso da coxa.

#### **Outros efeitos indesejáveis incluem**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dores ósseas, musculares e/ou nas articulações que são por vezes graves.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- inchaço nas articulações,
- dor abdominal; sensação de desconforto no estômago ou arroto após as refeições; prisão de ventre; sensação de inchaço ou enfartamento no estômago; diarreia; gases intestinais,
- perda de cabelo; comichão,
- dor de cabeça; tonturas,
- cansaço; inchaço nas mãos ou pernas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- náuseas; vômitos,
- irritação ou inflamação do esófago (canal que liga a boca ao estômago) ou do estômago,
- fezes escuras,
- visão turva, dor ou vermelhidão no olho,
- erupções da pele; vermelhidão da pele,
- sintomas transitórios semelhantes a gripe, tais como músculos doridos, mal-estar geral e por vezes febre, habitualmente no início do tratamento,

- distúrbio no paladar.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- sintomas de níveis baixos de cálcio no sangue, incluindo câibras ou espasmos musculares e/ou sensação de formigamento nos dedos ou à volta da boca,
- úlceras estomacais ou pépticas (por vezes graves, com sangramento),
- estreitamento do esófago (canal que liga a boca ao estômago),
- erupções na pele que se agravam com a luz solar,
- úlceras na boca.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesões ósseas no ouvido.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar FOSAVANCE**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de FOSAVANCE**

As substâncias ativas são o ácido alendrónico e o colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). Cada comprimido de FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 70 microgramas (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). Cada comprimido de FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI contém 70 mg de ácido alendrónico (na forma de sódio tri-hidratado) e 140 microgramas (5.600 UI) de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), lactose anidra (ver secção 2), triglicéridos de cadeia média, gelatina, croscarmelose sódica, sacarose (ver secção 2), dióxido de sílica coloidal, estearato de magnésio (E572), butil-hidroxitolueno (E321), amido modificado (milho) e silicato de sódio e alumínio (E554).

### **Qual o aspeto de FOSAVANCE e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI encontram-se disponíveis como comprimidos brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula modificada, com a gravação do contorno da imagem de um osso numa face e “710” na outra. FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos está disponível em embalagens contendo 2, 4, 6 ou 12 comprimidos.

Os comprimidos de FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI encontram-se disponíveis como comprimidos brancos a esbranquiçados, em forma de retângulo modificado, com a gravação do contorno da imagem de um osso numa face e “270” na outra. FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI comprimidos está disponível em embalagens contendo 2, 4 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Países Baixos

**Fabricante**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: +370 52041693  
dpoc.lithuania@organon.com

**България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpoc.bulgaria@organon.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 233 010 300  
dpoc.czech@organon.com

**Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpoc.hungary@organon.com

**Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
info.denmark@organon.com

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpoc.cyprus@organon.com

**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: 0800 3384 726 (+49(0) 89 2040022 10)  
infocenter.germany@organon.com

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123  
(+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpoc.estonia@organon.com

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
info.norway@organon.com

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr

**Österreich**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: +49 (0) 89 2040022 10  
dpoc.austria@organon.com

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
organon\_info@organon.com

**France**

Organon France  
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 638 4530  
dpoc.croatia@organon.com

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 105 50 01  
organonpolska@organon.com

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
dpoc.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica  
Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpoc.slovakia@organon.com

**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520  
dpoc.finland@organon.com

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
dpoc.sweden@organon.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Organon Pharma (UK) Limited  
Tel: +44 (0) 208 159 3593  
medicalinformationuk@organon.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.