

FORTÉO[®] Colter Pen

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução

250 mcg/mL

CDS23JAN14



FORTÉO® Colter Pen

teriparatida (derivada de ADN* recombinante)
D.C.B. 08427

APRESENTAÇÕES

FORTÉO Colter Pen é uma solução estéril, isotônica, transparente, incolor, para administração subcutânea contendo 250 mcg de teriparatida por mL. FORTÉO Colter Pen é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora e refil de 2,4 mL, contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

teriparatida.....250 mcg

Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sódio anidro, manitol, metacresol e água para injeção. Ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio podem ter sido adicionado durante a fabricação para ajuste do pH.

*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

FORTÉO Colter Pen é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens. O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica.

FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

A segurança e eficácia de FORTÉO Colter Pen, uma vez ao dia, por um período de exposição mediano de 19 meses, foram demonstradas em um estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado em 1.637 mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Todas as pacientes receberam 1.000 mg de cálcio e, no mínimo 400 UI de vitamina D por dia. Noventa por cento das pacientes no estudo tinham uma ou mais fraturas vertebrais no início. As radiografias da coluna no início e no final do tratamento foram avaliadas em todas as pacientes. A avaliação final de eficácia primária foi a ocorrência de novas fraturas vertebrais.

Efeito sobre a incidência de fraturas

Novas fraturas vertebrais: FORTÉO Colter Pen, quando administrado com cálcio e vitamina D e comparado ao cálcio e vitamina D isolados, reduziu o risco de uma ou mais novas fraturas vertebrais de 14,3% nas mulheres no grupo placebo para 5% no grupo tratado com FORTÉO Colter Pen. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e a redução absoluta no risco foi de 9,3% e a redução relativa foi de 65%. FORTÉO Colter Pen teve eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais independentemente da idade, da taxa de referência de remodelação óssea ou da Densidade Mineral Óssea (DMO).

Fraturas osteoporóticas não vertebrais: FORTÉO Colter Pen reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura não vertebral de 5,5% no grupo placebo, para 2,6% no grupo com FORTÉO Colter Pen, o que significa uma redução absoluta no risco de fraturas de 2,9% e uma redução relativa de 53%.

Efeito sobre a DMO: FORTÉO Colter Pen aumentou a DMO da coluna lombar das mulheres na pós-menopausa em 96%. O aumento estatisticamente significativo foi observado em 3 meses e persistiu durante o período de tratamento. O aumento de DMO neste grupo de mulheres foi estatisticamente significativo quando comparado com o valor inicial de DMO.

Histologia óssea: os efeitos de FORTÉO Colter Pen sobre a histologia óssea foram avaliados em biópsias da crista ilíaca de 35 mulheres na pós-menopausa tratadas por até 2 anos com placebo ou FORTÉO Colter Pen 20 mcg ou 40 mcg por dia. Os aumentos na DMO e na resistência à fratura alcançados com FORTÉO Colter Pen ocorreram sem evidência de toxicidade celular ou efeitos adversos sobre a arquitetura ou mineralização óssea.

Tratamento para aumentar massa óssea em homens com osteoporose primária ou hipogonadal

A eficácia e segurança de FORTÉO Colter Pen uma vez ao dia, com exposição média de 10 meses, foi demonstrada em um estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado em 437 homens com osteoporose idiopática ou secundária ao hipogonadismo. Todos os pacientes receberam 1.000 mg de cálcio e, no mínimo, 400 UI de vitamina D por dia. O objetivo primário de eficácia era uma alteração na DMO da coluna lombar. FORTÉO Colter Pen aumentou a DMO da coluna lombar em homens, com aumentos significativos já nos primeiros 3 meses e que continuaram por todo o período de tratamento. Homens tratados com FORTÉO Colter Pen tiveram aumentos significativos na DMO da coluna lombar, colo do fêmur, quadril total e corpo inteiro. FORTÉO Colter Pen foi eficaz independentemente da idade, taxa inicial de remodelação óssea e DMO inicial. O tratamento com FORTÉO Colter Pen aumentou a DMO da coluna lombar desde o início do tratamento, em 94% dos homens tratados.

Tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide

A eficácia de FORTÉO Colter Pen para o tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide foi demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego, comparador ativo, com 428 pacientes (19% homens e 81% mulheres), idade média de 57 anos (22 até 89 anos), em tratamento com pelo menos 5 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por no mínimo 3 meses. A duração do estudo foi de 18 meses com 214 pacientes expostos ao FORTÉO Colter Pen. No grupo FORTÉO Colter Pen, a média de glicocorticoide em uso era de 7,5 mg/dia e a média de tempo de uso de 1,5 anos. A prevalência de fraturas foi de 30% para fraturas vertebrais e 43% para as não vertebrais. Todos os pacientes receberam 1.000 mg de cálcio e, no mínimo, 800 UI de vitamina D por dia e foram tratados por até 1 ano. O objetivo primário de eficácia foi alterado para DMO da coluna lombar.

Efeito sobre a DMO: nos pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide, FORTÉO Colter Pen aumentou a DMO da coluna lombar comparado com valores iniciais de 3 até 18 meses de tratamento. A média de aumento de DMO foi de 7,2% na coluna lombar, 3,6% no fêmur total e 3,7% no colo do fêmur ($p < 0,001$ em todos os sítios).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: FORTÉO Colter Pen, teriparatida derivada de ADN recombinante, contém hormônio paratireoideano humano recombinante (1-34) e também é chamado PTHrh (1-34). Ele é o primeiro medicamento de uma nova classe de agentes formadores de osso. A administração diária de FORTÉO Colter Pen ativa os osteoblastos e estimula a formação de osso novo para aumentar a massa óssea. A teriparatida tem peso molecular de 4.117,8 daltons e é idêntica ao hormônio paratireoideano humano natural na sequência dos primeiros 34 aminoácidos da porção N-terminal.

Propriedades farmacológicas

Mecanismo de ação: o hormônio paratireoideano endógeno (PTH) constituído por 84 aminoácidos é o regulador primário do metabolismo de cálcio e fosfato no osso e no rim. As ações fisiológicas do PTH abrangem a estimulação de formação óssea por efeitos diretos nas células formadoras de osso (osteoblastos), e indiretos no aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, na excreção do fosfato e no aumento da absorção intestinal de cálcio. As ações biológicas do PTH são mediadas através da ligação aos receptores PTH-específicos na superfície da célula. A teriparatida liga-se a esses receptores com a mesma afinidade do PTH e

com as mesmas ações no osso e no rim. Como o PTH endógeno, a teriparatida não se acumula nos ossos ou em outros tecidos.

Os efeitos esqueléticos de FORTÉO Colter Pen dependem do parâmetro de exposição sistêmica. A administração de FORTÉO Colter Pen uma vez ao dia aumenta a aposição de osso novo nas superfícies trabecular e cortical (endósteeo e periósteeo) do osso pela estimulação preferencial da atividade osteoblástica sobre a atividade osteoclástica. Estes efeitos únicos de FORTÉO Colter Pen são manifestados por aumentos rápidos na massa óssea e dos marcadores de remodelação óssea.

Ao contrário, o excesso constante do PTH endógeno, como ocorre no hiperparatireoidismo, pode ser prejudicial ao esqueleto, pois a reabsorção óssea pode ser estimulada mais do que a formação óssea.

Propriedades farmacodinâmicas

Efeitos sobre o metabolismo mineral

FORTÉO Colter Pen afeta o metabolismo do cálcio e do fósforo em um padrão consistente com as ações conhecidas do PTH endógeno (por exemplo: aumento no cálcio sérico e diminuição de fósforo sérico).

Concentrações séricas de cálcio

Quando 20 mcg de FORTÉO Colter Pen são administrados uma vez ao dia, a concentração sérica de cálcio aumenta transitoriamente, começando aproximadamente 2 horas após a administração e atingindo uma concentração máxima 4 a 6 horas após a administração. A concentração sérica de cálcio começa a decair aproximadamente 6 horas após a administração e retorna às concentrações iniciais em 16 a 24 horas após cada dose. Não foi observada hipercalemia mantida em qualquer dose estudada.

Em um estudo clínico de homens com osteoporose primária ou secundária ao hipogonadismo, os efeitos sobre o cálcio sérico foram similares àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. A concentração máxima mediana de cálcio sérico medida 4 a 6 horas após a administração de FORTÉO Colter Pen foi 9,44 mg/dL.

Excreção urinária de cálcio

Em um estudo com mulheres na pós-menopausa com osteoporose, que receberam suplementação de cálcio e vitamina D, FORTÉO Colter Pen aumentou a excreção urinária de cálcio. A excreção urinária mediana de cálcio foi de 190 mg/dia nos 6 meses e 170 mg/dia nos 12 meses. Os valores medianos nos meses 6 e 12 foram 30 mg/dia e 12 mg/dia mais altos, respectivamente, do que aqueles de pacientes tratadas com placebo. A incidência de hipercalemiúria (> 300 mg/dia) foi semelhante em pacientes tratadas com FORTÉO Colter Pen e placebo.

Fósforo e vitamina D

Em estudos de dose única, FORTÉO Colter Pen provocou fosfatúria transitória e reduções leves transitórias na concentração de fósforo sérico. Entretanto, não foi observada hipofosfatemia em estudos clínicos com FORTÉO Colter Pen.

Em estudos clínicos com a administração diária de FORTÉO Colter Pen, o aumento mediano na concentração sérica de 1,25-dihidroxitamina D aos 12 meses foi de 19% em mulheres, e de 14% em homens. A concentração sérica de 25-hidroxitamina D em 12 meses reduziu 19% nas mulheres e 10% nos homens.

Efeitos sobre os marcadores de remodelação óssea

A administração diária do FORTÉO Colter Pen a mulheres na pós-menopausa e a homens, ambos com osteoporose, estimulou a formação óssea, como mostrado pelos rápidos aumentos dos marcadores no soro, fosfatase alcalina ósseo-específica (FAOS) e peptídeo pró-colágeno tipo I carboxi-terminal (PICP). Dados sobre marcadores bioquímicos de remodelação óssea foram disponibilizados nos primeiros 12 meses de tratamento. Foram observadas em 1 mês de tratamento concentrações máximas de PICP aproximadamente 41% acima das iniciais, seguidas por um declínio a valores próximos dos iniciais após 12 meses. As concentrações de FAOS aumentaram em 1 mês de tratamento e continuaram aumentando mais lentamente de 6 a 12 meses. Os aumentos máximos de FAOS atingidos foram de 45% acima dos valores iniciais em mulheres e de 23% em homens. Após a suspensão da terapia, as concentrações de FAOS voltaram ao valor inicial. Os aumentos nos marcadores de formação foram acompanhados por

aumentos secundários nos marcadores de reabsorção óssea: N-telopeptídeo (NTX) e deoxipiridinolina (DPD) urinário, consistentes com o processo de acoplamento fisiológico de formação e reabsorção óssea na remodelação óssea. As alterações de FAOS, NTX e DPD foram um pouco menores em homens que em mulheres, possivelmente devido à exposição sistêmica mais baixa ao FORTÉO Colter Pen em homens.

Propriedades farmacocinéticas

A teriparatida é amplamente absorvida após injeção subcutânea e a biodisponibilidade absoluta é de 95%. As velocidades de absorção e eliminação são rápidas. O peptídeo atinge concentrações séricas máximas cerca de 30 minutos após injeção subcutânea de uma dose de 20 mcg e decai para concentrações não quantificáveis dentro de 3 horas. As concentrações molares máximas de teriparatida excedem ligeiramente o limite normal superior para o PTH endógeno em 4 a 5 vezes.

O *clearance* sistêmico da teriparatida (aproximadamente 62 L/h em mulheres e 94 L/h em homens) excede a velocidade do fluxo plasmático hepático normal consistente com ambos os *clearances*: hepático e extra-hepático. O volume de distribuição, após injeção intravenosa, é de aproximadamente 0,12 L/Kg. A variabilidade entre indivíduos no *clearance* sistêmico e no volume de distribuição é de 25% a 50%. A meia-vida da teriparatida no plasma é de 5 minutos quando administrada por via intravenosa e aproximadamente 1 hora quando administrada por via subcutânea. A meia-vida mais longa após a administração subcutânea reflete o tempo necessário para a absorção no local da injeção.

De acordo com estudos de fase 4, os pacientes começam apresentar benefício na incidência de fraturas com 6 a 9 meses de tratamento com teriparatida.

Populações especiais

Sexo: a exposição sistêmica à teriparatida é aproximadamente 20% a 30% menor em homens do que em mulheres. Entretanto, nos estudos clínicos não houve diferenças quanto ao sexo com relação à segurança, tolerabilidade ou respostas farmacodinâmicas. Não é necessário ajuste de dose baseado no sexo.

Raça: as populações incluídas nas análises farmacocinéticas foram 98,5% de caucasianos. A influência da raça não pode ser determinada.

Geriátricos: não foram detectadas diferenças na farmacocinética da teriparatida com relação à idade (31 a 85 anos).

Pediátricos: a farmacocinética da teriparatida não foi avaliada em populações pediátricas (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Insuficiência renal: não foram identificadas diferenças farmacocinéticas ou de segurança clinicamente relevantes em pacientes com insuficiência renal crônica leve, moderada ou grave quando FORTÉO Colter Pen foi administrado em dose única.

Não houve estudos em pacientes renais crônicos em diálise. Pacientes com insuficiência renal tiveram respostas calcêmicas e calciúricas reduzidas. Não é necessário o ajuste de dose baseado na função renal. Não foram avaliadas a segurança e eficácia a longo prazo em pacientes com insuficiência renal significativa.

Insuficiência cardíaca: não foram identificadas diferenças de segurança clinicamente relevantes em relação à farmacocinética, pressão sanguínea e pulsação de pacientes com insuficiência cardíaca estável (Classe I a III da “New York Heart Association” e evidência adicional de disfunção cardíaca) após a administração de duas doses de 20 mcg de FORTÉO Colter Pen. Não é necessário o ajuste de dose baseado na presença de insuficiência cardíaca leve ou moderada.

Insuficiência hepática: as células hepáticas de Kupffer são possivelmente os locais principais para a clivagem do PTH (1-34) e do PTH (1-84) em fragmentos que são eliminados da circulação principalmente pelos rins. Entretanto, não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

CONTRAINDICAÇÕES

FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer um dos seus excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com hipercalcemia. Estes pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen devido à possibilidade de exacerbação da hipercalcemia. A hipercalcemia deve ser excluída antes do tratamento com FORTÉO Colter Pen, mas não é necessária a monitoração de rotina do cálcio sérico durante o tratamento.

Os seguintes grupos de pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen:

- pacientes com malignidades esqueléticas ou metástases ósseas;
- pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou por implante envolvendo o esqueleto;
- pacientes com outras doenças osteometabólicas diferentes da osteoporose (incluindo hiperparatireoidismo e Doença de Paget do osso) e aqueles pacientes com elevações inexplicadas da fosfatase alcalina sérica.

FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com urolitíase ativa; contudo, nenhum aumento em urolitíase foi observado nos estudos clínicos. Se houver suspeita de urolitíase ativa ou hipercalcúria preexistente, deve ser considerada a medida da excreção de cálcio urinário. FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cuidado em pacientes com urolitíase ativa ou recente devido ao potencial de exacerbação desta condição.

Hipotensão: em estudos clínicos a curto prazo com teriparatida, foram observados episódios isolados de hipotensão ortostática transitória. Tipicamente, o evento iniciou nas 4 horas após a administração e desapareceu espontaneamente dentro de alguns minutos a poucas horas. Quando ocorreu hipotensão ortostática transitória, aconteceu nas primeiras doses, sendo aliviada pelo posicionamento dos pacientes em uma posição reclinada, e não impediu a continuação do tratamento.

Testes de laboratório

Cálcio sérico: FORTÉO Colter Pen pode induzir aumentos pequenos e transitórios do cálcio sérico com efeito máximo observado em aproximadamente 4 a 6 horas pós-dose.

Caso o cálcio sérico seja avaliado, amostras de sangue devem ser coletadas pelos menos 16 horas após a administração de FORTÉO Colter Pen para que haja tempo suficiente para ocorrer a diminuição dos efeitos da teriparatida.

Cálcio urinário: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos na excreção urinária de cálcio, mas a incidência de hipercalcúria não diferiu dos pacientes tratados com placebo em estudos clínicos (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacodinâmicas**).

Ácido úrico sérico: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos nas concentrações séricas de ácido úrico. Em estudos clínicos, 3% dos pacientes tratados com FORTÉO Colter Pen tiveram uma concentração de ácido úrico elevada comparado a 1% dos pacientes tratados com placebo. Entretanto, a hiperuricemia não resultou em um aumento de gota, urolitíase ou artralgia.

Função renal: não foram observados eventos adversos renais significativos em estudos clínicos. As avaliações incluíram *clearance* de creatinina, medidas de ureia no sangue, creatinina e eletrólitos no soro, densidade e pH da urina e exame do sedimento urinário. Não foi realizada avaliação a longo prazo de pacientes com insuficiência renal grave, pacientes em diálise crônica ou pacientes que tenham um transplante renal.

Imunogenicidade: em um estudo clínico, os anticorpos com reação cruzada com a teriparatida foram detectados em 3,0% das pacientes recebendo FORTÉO Colter Pen. Geralmente, anticorpos foram detectados primeiro após 12 meses do tratamento e diminuíram após a retirada da terapia. Não houve evidências de reações de hipersensibilidade e de reações alérgicas entre estes pacientes. A formação de anticorpo não teve efeito aparente sobre o cálcio sérico ou sobre a resposta de DMO.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade

Carcinogênese: foram conduzidos dois ensaios de carcinogenicidade em 344 ratos. No primeiro estudo, machos e fêmeas de 2 meses de idade foram tratados com injeções diárias de FORTÉO Colter Pen de até 75 mcg/Kg/dia, por 24 meses. Essas dosagens são até 60 vezes maiores que a exposição sistêmica de humanos à FORTÉO Colter Pen com injeções subcutâneas de 20 mcg. O

tratamento com FORTÉO Colter Pen resultou em aumento na incidência de marcadores de osteossarcoma, um tumor ósseo maligno raro, tanto em machos, quanto em fêmeas, e o aumento foi proporcional à dose administrada. FORTÉO Colter Pen também aumentou a incidência de osteoblastoma e osteoma em ambos os sexos, e proporcionalmente à dose. Estes marcadores não foram observados no grupo controle. O segundo estudo com ratos (com duração de 2 anos) foi realizado para avaliar se a ocorrência de osteossarcoma foi dependente da dose e duração do tratamento. Este estudo foi realizado para determinar o efeito da duração do tratamento e da idade do animal no desenvolvimento de tumores ósseos. Ratos fêmeas foram tratados por períodos diferentes entre 2 e 26 meses de idade com doses subcutâneas de 5 e 30 mcg/Kg (equivalente a 3 e 20 vezes a exposição humana a uma dose de 20 mcg, baseada na comparação da AUC). O estudo mostrou que a ocorrência de osteossarcoma, osteoblastoma e osteoma foi dependente da dose e duração da exposição. Tumores ósseos foram observados em ratos imaturos de 2 meses de vida tratados com 30 mcg/Kg/dia por 24 meses ou com 5 ou 30 mcg/Kg/dia por 6 meses. O fenômeno também foi observado em ratos maduros de 6 meses de vida quando tratados com doses de 30 mcg/Kg/dia por 6 ou 20 meses. Os resultados não demonstraram uma diferença na susceptibilidade à formação de tumor ósseo, associada ao tratamento com FORTÉO Colter Pen, entre ratos maduros e imaturos. A relevância desses achados para os humanos é incerta.

Mutagênese: a teriparatida não foi genotóxica em quaisquer dos seguintes sistemas de teste: teste de Ames para mutagênese bacteriana com e sem ativação metabólica, teste de linfoma de camundongo para mutação de células de mamíferos, teste de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês e teste de micronúcleos *in vivo* em camundongos.

Danos à fertilidade: a teriparatida não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas em doses subcutâneas de até 300 mcg/Kg.

Gravidez: Categoria C - FORTÉO Colter Pen não produziu efeitos teratogênicos em fêmeas de ratos, camundongos ou coelhos. O efeito do tratamento com FORTÉO Colter Pen sobre o desenvolvimento do feto humano não foi estudado. FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado em mulheres grávidas.

Lactantes: FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando, pois não houve estudos clínicos para determinar se a teriparatida é secretada no leite materno.

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

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de FORTÉO Colter Pen não foram estudadas em populações pediátricas. FORTÉO Colter Pen não é indicado para uso em pacientes pediátricos ou adultos jovens com epífise aberta.

Uso geriátrico: das pacientes recebendo FORTÉO Colter Pen no estudo clínico de tratamento da osteoporose de 1.637 mulheres na pós-menopausa, 75% tinham 65 anos ou mais e 23% tinham 75 anos ou mais. A segurança e eficácia de FORTÉO Colter Pen foram similares independente da idade.

Dos pacientes recebendo FORTÉO Colter Pen no estudo clínico do tratamento da osteoporose de 437 homens, 39% tinham 65 anos ou mais e 13% tinham 75 anos ou mais. A segurança e eficácia de FORTÉO Colter Pen foram similares independente da idade.

Alguns pacientes podem sentir tontura após a administração de FORTÉO Colter Pen. Caso o paciente sinta este sintoma, ele não deve dirigir ou operar máquinas até que se sinta melhor.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significantes em estudos farmacodinâmicos agudos realizados entre FORTÉO Colter Pen e os seguintes medicamentos: hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, atenolol e preparações de liberação prolongada de diltiazem, nifedipina, felodipina e nisoldipina.

A coadministração de raloxifeno com FORTÉO Colter Pen não alterou os efeitos de FORTÉO Colter Pen sobre o cálcio sérico ou urinário ou sobre os eventos adversos.

FORTÉO Colter Pen pode ser administrado com alimento.

Não foram conduzidos estudos para avaliar a interação de FORTÉO Colter Pen com plantas medicinais, álcool, nicotina e exames não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FORTÉO Colter Pen deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). Durante o período de uso, o tempo de exposição à temperatura ambiente deve ser minimizado e a dose deve ser administrada imediatamente após a retirada de FORTÉO Colter Pen do refrigerador. **Não congelar. Não usar o FORTÉO Colter Pen se tiver sido congelado.**

O prazo de validade do produto é de 24 meses quando mantido sob refrigeração antes do primeiro uso. Após a primeira injeção, o produto deve ser usado em até 28 dias. Após esse período a caneta deve ser descartada mesmo se ainda contiver produto.

FORTÉO Colter Pen é um líquido transparente e incolor. Não use se aparecerem partículas ou se a solução estiver turva ou colorida.

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.

Após aberto, válido por 28 dias.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

FORTÉO Colter Pen deve ser administrado como uma injeção subcutânea na coxa ou abdome. A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia. Não é recomendado o uso de FORTÉO Colter Pen por período superior a 2 anos.

Se o produto não for ou não puder ser aplicado no horário habitual, deve-se aplicá-lo assim que possível no mesmo dia. Não administrar mais que uma dose ao dia.

Não estão disponíveis informações sobre a eficácia e segurança da injeção intravenosa ou intramuscular de FORTÉO Colter Pen.

Para uso da caneta injetora, seguir cuidadosamente os passos descritos no “**Manual do Usuário**” que acompanha o produto.

Ajuste de dose para grupos de risco: não é necessário ajuste de dose baseado na idade, sexo, função renal, presença de insuficiência cardíaca leve ou moderada. Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática (ver **Populações especiais** em **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estatisticamente significantes relatados em estudos clínicos comparando FORTÉO Colter Pen com o placebo foram:

	Dose de 20 mcg	Placebo
Músculo esquelético Câimbra nas pernas	2,6%	1,3%
Sistema digestivo Náusea	8,5%	6,7%
Valores laboratoriais Hiperuricemia	2,8%	0,7%

Eventos adversos espontâneos

Desde a introdução de FORTÉO Colter Pen no mercado, os eventos adversos incluíram:

Reação comum (> 1% e < 10%): espasmos musculares, tanto nas pernas como na região dorso-lombar, às vezes logo após a primeira dose.

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): hipercalemia maior que 2,76 mmol/L (11 mg/dL).

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): eventos alérgicos possíveis logo após a injeção: dispneia aguda, edema oro-facial, urticária generalizada, dor no peito, anafilaxia e hipercalemia maior que 3,25 mmol/L (13 mg/dL).

Reação muito rara (< 0,01%): espasmos musculares graves na região dorso-lombar.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não foram relatados incidentes de superdose durante os estudos clínicos. FORTÉO Colter Pen foi administrado em doses únicas de até 100 mcg e em doses repetidas de até 60 mcg/dia por 6 semanas. Os efeitos de superdose que podem ser esperados incluem um atraso no efeito calcêmico e risco de hipotensão ortostática. Náusea, vômito, tontura e cefaleia também podem ocorrer.

Nos relatos espontâneos pós-lançamento de FORTÉO Colter Pen houve casos de erro de medicação, onde conteúdos completos da caneta de FORTÉO Colter Pen (até 800 mcg) foram administrados como uma dose única. Eventos transitórios relatados incluíram náusea, fraqueza/letargia e hipotensão. Em alguns casos, não ocorreram eventos adversos como resultado de superdose. Não foram relatadas fatalidades associadas à superdose de FORTÉO Colter Pen.

Tratamento da superdose: não há um antídoto específico para FORTÉO Colter Pen. O tratamento da suspeita de superdose deve incluir a interrupção de FORTÉO Colter Pen, monitorando o cálcio sérico e implementação de medidas de apoio apropriadas, assim como hidratação.

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

Registro MS - 1.1260.0079

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19189

Fabricado por: LILLY FRANCE S.A.S. - Fegersheim - França

Importado e Registrado por: ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil
CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2014	--	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2014	--	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2014	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta injetora de 2,4 mL de solução contendo 250 mcg/mL de teriparatida