



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

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

FORTÉO é uma solução estéril, isotônica, transparente e incolor, para administração subcutânea contendo 250 mcg de teriparatida por ml. FORTÉO é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora descartável com cartucho de 3 ml.

### USO ADULTO

### 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 pode ter sido adicionado durante a fabricação para ajuste do pH.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação do medicamento:** FORTÉO forma osso novo, aumenta a densidade mineral óssea e a força do osso, e como resultado, reduz a chance de ter uma fratura.

**Indicações do medicamento:** FORTÉO 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 é indicado para o tratamento de osteoporose associada à exposição prolongada ao tratamento com glicocorticóide sistêmico em homens e mulheres que tenham alto risco para fraturas.

**Riscos do medicamento:** FORTÉO não deve ser usado por: pacientes alérgicos à teriparatida ou a qualquer dos seus excipientes; pacientes com doenças ósseas incluindo Doença de Paget; pacientes com níveis inexplicavelmente altos de fosfatase alcalina no sangue, que pode significar Doença de Paget; crianças ou adultos em crescimento; pacientes que já tiveram diagnóstico de câncer de osso ou outros cânceres que espalharam para o osso (metástases); pacientes submetidos a terapias radioativas envolvendo os ossos; pacientes com altos níveis de cálcio no sangue (hipercalcemia); mulheres grávidas ou amamentando; pacientes que têm dificuldade de auto-aplicação da injeção e que não têm ninguém que possa ajudar. Não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significantes entre FORTÉO e os seguintes medicamentos: raloxifeno, hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, atenolol e preparações de liberação prolongada de diltiazem, nifedipina, felodipina e nisoldipina. Não estão disponíveis informações sobre a eficácia e segurança da injeção intravenosa ou intramuscular de FORTÉO.

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Modo de uso:** FORTÉO é um líquido límpido e incolor. Não use se aparecerem partículas ou se a solução estiver turva ou colorida. Administre FORTÉO em injeção subcutânea uma vez ao dia pelo período que o seu médico prescrever. O uso de FORTÉO por mais de 2 anos não é recomendado. A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia. *Uso da caneta:* Siga corretamente as instruções de uso da caneta presentes no “**Manual do Usuário**” que acompanha o produto, consultando-o toda vez que a prescrição for renovada. É importante que o paciente e as pessoas que farão a administração de FORTÉO recebam orientação adequada sobre as instruções de uso da caneta. Portanto, é importante ler, entender e seguir as instruções de uso da caneta. Falhas podem resultar em dose incorreta. Alguns pacientes sentem tontura ou têm náusea após as primeiras doses. Para as primeiras doses, injete FORTÉO onde você possa sentar-se ou deitar se sentir tontura. Injete FORTÉO uma vez ao dia na sua coxa ou abdome (área abaixo do estômago). Você pode usar FORTÉO com ou sem alimentos e bebidas. Você pode aplicar FORTÉO em qualquer hora do dia. Para ajudá-lo a lembrar-se de injetar FORTÉO, aplique-o aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Caso haja o esquecimento da aplicação de uma dose ou não puder aplicar FORTÉO na hora usual, injete-o tão logo seja possível naquele dia. Não tome mais de uma injeção no mesmo dia. Cada caneta de FORTÉO deve ser usada em até 28 dias após a primeira injeção. Após o período de uso de 28 dias, descarte a caneta de FORTÉO, mesmo se contiver alguma solução não utilizada. **Nunca compartilhe a caneta FORTÉO.** Injete FORTÉO rapidamente após retirar a caneta do refrigerador. Coloque a tampa da caneta e coloque-a de volta no refrigerador logo após o uso (*Ver “Manual do Usuário”*).

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

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. O prazo de validade está impresso na embalagem e no rótulo da caneta.**

**Reações adversas:** A maioria das reações adversas é leve e inclui tontura e câibras nas pernas. Se você sentir tontura ou tiver náusea após sua injeção, sente-se ou deite-se até sentir-se melhor. Se você não se sentir melhor, contate seu médico antes de continuar o tratamento.

Entre em contato com seu médico caso sinta náusea, vômito, prisão de ventre, indisposição, fraqueza muscular e contrações musculares involuntárias. Estes sinais podem indicar que há muito cálcio em seu sangue. Você poderá apresentar um ou mais dos seguintes sintomas no local de aplicação da injeção de FORTÉO: vermelhidão, inchaço, dor, coceira, gotas de sangue e pele descorada. Estes sinais são geralmente leves e duram por um período curto.

Estes não são todos os eventos adversos possíveis com FORTÉO. Para mais informações, converse com o seu médico.

Os pacientes que estiverem utilizando FORTÉO para o tratamento de osteoporose induzida por glicocorticóides poderão apresentar as seguintes reações adversas: náusea, inflamação do estômago (gastrite), infecções que se instalam no pulmão (pneumonia), dificuldade respiratória (dispnéia), insônia, ansiedade e herpes zoster (tipo de infecção provocada por vírus), incontinência do trato urinário, indisposição gástrica (dispepsia), nasofaringite, erupção cutânea e diminuição de peso.

**ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.**

**Conduta em caso de superdose:** Não foram relatados incidentes de superdose durante os estudos clínicos. Os efeitos de superdose que podem ser esperados incluem um atraso no efeito calcêmico e risco de hipotensão ortostática. Náusea, vômito, tontura e dor de cabeça também podem ocorrer. Não há um antídoto específico para a teriparatida. Se suspeitar de superdose, interromper o tratamento e procurar o médico.

**Cuidados de conservação e uso:** FORTÉO deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). Durante o período de uso, o tempo de exposição à temperatura ambiente deve ser o menor possível e a dose deve ser administrada imediatamente após a retirada de FORTÉO do refrigerador. **Não congelar. Não usar o FORTÉO se tiver sido congelado.** O prazo de validade do produto é de 2 anos quando mantido sob refrigeração antes do primeiro uso. Após a primeira injeção, o prazo de validade do produto é de 28 dias.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Este medicamento, depois de aberto (primeira injeção), somente poderá ser consumido em 28 dias.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descrição:** FORTÉO, teriparatida (derivada de ADN recombinante) [hormônio paratireoideano humano recombinante (1-34), PTHrh (1-34)], é o primeiro medicamento de uma nova classe de agentes formadores de osso. A administração diária de FORTÉO ativa os osteoblastos e estimula a formação de osso novo. A teriparatida tem peso molecular de 4117,8 daltons e é idêntica ao hormônio paratireoideano humano natural na seqüência dos primeiros 34 aminoácidos da porção N-terminal.

### **Propriedades Farmacológicas**

**Mecanismo de ação:** O hormônio paratireoideano endógeno constituído por 84 aminoácidos (PTH) 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), aumentando a reabsorção tubular renal de cálcio e a excreção do fosfato e aumentando a 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 da teriparatida dependem do parâmetro de exposição sistêmica. A administração de teriparatida uma vez ao dia aumenta a aposição de osso novo nas superfícies trabecular e cortical (endóstio e perióstio) do osso pela estimulação

preferencial da atividade osteoblástica sobre a atividade osteoclástica. Estes efeitos únicos da teriparatida 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.

### **Farmacodinâmica humana:**

#### **Efeitos sobre o metabolismo mineral**

A teriparatida afeta o metabolismo do cálcio e do fósforo em um padrão consistente com as ações conhecidas do PTH endógeno (ex.: aumento no cálcio sérico e diminuição de fósforo sérico).

#### ***Concentrações séricas de cálcio***

Quando FORTÉO é administrado uma vez ao dia, a concentração sérica de cálcio aumenta transitoriamente, começando aproximadamente 2 horas após a administração e atingindo uma concentração máxima entre 4 e 6 horas (aumento mediano 0,4 mg/dl). 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 hipercalcemia mantida em qualquer dose estudada.

Em um estudo clínico de homens com osteoporose primária ou hipogonadal, os efeitos do cálcio sérico foram similares àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. O pico mediano da concentração sérica de cálcio medido 4 a 6 horas após a administração de FORTÉO foi de 2,53 mmol (99,4 mg/dl) em 12 meses. O pico de cálcio sérico permaneceu abaixo de 2,76 mmol/L (11 mg/dl) em 98% dos homens a cada visita. Hipercalcemia prolongada não foi observada.

#### ***Excreção urinária de cálcio***

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

#### ***Fósforo e vitamina D***

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

Em estudos clínicos com administração diária de FORTÉO, o aumento mediano na concentração sérica de 1,25-dihidroxitamina D em 12 meses foi de 19% em mulheres e 14% em homens, comparado a concentração sérica basal. No grupo placebo, esta concentração diminuiu em 2% nas mulheres e aumentou em 5% nos homens. A concentração sérica mediana de 25-hidroxitamina D, em 12 meses, diminuiu em 19% nas mulheres e 10% nos homens, comparado com a concentração sérica basal. No grupo placebo, esta concentração permaneceu inalterada em mulheres e aumentou em 1% nos homens.

#### ***Efeitos sobre os marcadores de remodelação óssea***

A administração diária do FORTÉO a homens e mulheres na pós-menopausa com

osteoporose estimulou a formação óssea, como mostrado pelos rápidos aumentos dos marcadores de formação no soro, fosfatase alcalina ósseo-específica (BSAP) e peptídeo pró-colágeno tipo I carboxi-terminal (PICP). Dados sobre marcadores bioquímicos de remodelação óssea foram disponíveis nos primeiros 12 meses de tratamento. Foram observadas em 1 mês de tratamento concentrações máximas de PICP de aproximadamente 41% acima das iniciais, seguidas por um declínio a valores próximos dos iniciais após 12 meses. As concentrações de BSAP aumentaram em 1 mês de tratamento e continuaram aumentando mais lentamente de 6 a 12 meses. Os aumentos máximos de BSAP atingidos foram de 45% acima dos valores iniciais em mulheres e de 23% em homens. Após a suspensão da terapia, as concentrações de BSAP 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 na BSAP, NTX e DPD foram um pouco menores em homens que em mulheres, possivelmente devido à exposição sistêmica mais baixa à teriparatida em homens.

#### **Farmacodinâmica em homens e mulheres com osteoporse induzida por glicocorticóide:**

##### ***Osteoporose induzida por glicocorticóide***

O efeito primário dos glicocorticóides sobre o osso é a inibição da atividade osteoblástica de formação óssea. Os glicocorticóides também aumentam a reabsorção óssea.

##### ***Efeitos sobre os marcadores de reabsorção óssea***

Durante os 18 meses de tratamento em um estudo duplo-cego, *double-dummy*, controlado com comparador ativo de pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide que receberam FORTÉO 20 mcg/dia ou alendronato 10 mg/dia, a administração diária de FORTÉO estimulou a formação de osso novo, conforme demonstrado pelo aumento inicial na concentração sérica dos marcadores bioquímicos de formação óssea incluindo BSAP, PICP e peptídeos amino terminal do colágeno tipo I (PINP) (*ver* tabela abaixo). FORTÉO também estimulou a reabsorção óssea, conforme apresentado pelo aumento nas concentrações séricas do telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX). O alendronato 10 mg/dia induziu diminuições iniciais na concentração sérica de BSAP, PICP, PINP e CTX (*ver* tabela abaixo). Os efeitos de FORTÉO sobre os marcadores de reabsorção óssea em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide foram qualitativamente similares aos efeitos em mulheres na pós-menopausa que não tomaram glicocorticóides.

## Alterações Percentuais Medianas<sup>a,b</sup> iniciais nos biomarcadores ósseos em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide

Duração do Tratamento	PINP mcg/L		BSAP mcg/L		PICP mcg/L		CTX pmol/L	
	FORTÉO	ALN	FORTÉO	ALN	FORTÉO	ALN	FORTÉO	ALN
1 mês	64	-17	19	-5	36	-12	11	-46
6 meses	70	-50	31	-20	0	-27	45	-56
18 meses	35	-48	16	-21	-11	-28	9	-64

<sup>a</sup> As alterações percentuais medianas em pacientes tratadas com FORTÉO foram significativamente diferentes ( $p < 0,01$ ) comparado com pacientes tratadas com alendronato (ALN) para cada biomarcador em todos os períodos.

<sup>b</sup> Os valores representam as alterações percentuais medianas com  $n = 54$  a  $99$  entre os 4 biomarcadores em diferentes períodos.

### Concentrações de Cálcio e Fósforo

Nos estudos de pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide, os efeitos de FORTÉO sobre o cálcio e fósforo séricos foram similares àqueles observados em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e que não tomaram glicocorticóides.

**Farmacocinética humana:** A teriparatida é amplamente absorvida após injeção subcutânea; 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 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.

### Populações especiais:

#### Geriátricos:

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

#### Sexo:

A exposição sistêmica à teriparatida é de 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 à densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar em resposta ao peptídeo. Não é necessário ajuste de dose baseado no sexo.

#### Raça:

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

#### Pediátricos:

A farmacocinética da teriparatida não foi avaliada em populações pediátricas (*ver ADVERTÊNCIAS*).

**Insuficiência renal:** Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas ou de segurança clinicamente relevantes em pacientes com insuficiência renal crônica leve, moderada ou grave quando a teriparatida foi administrada em dose única. 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 a 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 teriparatida. Não é necessário o ajuste de dose baseado na presença de insuficiência cardíaca leve ou moderada.

**Insuficiência hepática:** As células hepáticas de Kuppfer são 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. Evidências *in vitro* sugerem que os hepatócitos não desempenham um papel significativo no metabolismo do PTH. Entretanto, não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

A segurança e eficácia de FORTÉO uma vez ao dia, por um período de exposição mediano de 19 meses, foram demonstradas em um grande estudo clínico, duplo-cego, internacional, multicêntrico, placebo-controlado em 1637 mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Todas as pacientes receberam 1000 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 quando administrado com cálcio e vitamina D e quando comparado ao cálcio e vitamina D isolados, reduziu o risco de 1 ou mais novas fraturas vertebrais de 14,3 % nas mulheres no grupo placebo para 5 % no grupo tratado com FORTÉO. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), a redução absoluta no risco foi de 9,3 % e a redução relativa foi de 65 %.

#### **Efeitos sobre fraturas não-vertebrais por fragilidade**

FORTÉO reduziu significativamente a incidência de todas as fraturas não-vertebrais por fragilidade em 53% (placebo, 5,5% *versus* FORTÉO, 2,6%, redução de risco absoluto, 2,9%,  $p = 0,015$ ).

#### **Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO)**

FORTÉO aumentou rapidamente a DMO da coluna vertebral. Aumentos significantes da DMO ocorreram já nos 3 meses e continuaram por todo o período de tratamento. Pacientes tratadas com FORTÉO também tiveram aumentos significantes na DMO do colo do fêmur e do quadril total, de 3,5% e 3,6%, respectivamente, comparado com

placebo. FORTÉO foi eficaz independentemente da idade, taxa inicial de remodelação óssea e DMO inicial. O tratamento com FORTÉO aumentou a DMO da coluna vertebral desde o início do tratamento em 96% das mulheres tratadas.

### **Histologia óssea**

Os efeitos da teriparatida sobre a histologia óssea foram avaliados em biópsias da crista ilíaca de 61 mulheres na pós-menopausa tratadas por até 2 anos com placebo ou teriparatida 20 mcg ou 40 mcg por dia. Os aumentos na DMO e na resistência à fratura alcançados com FORTÉO ocorreram sem evidência de toxicidade celular ou efeitos adversos sobre a arquitetura ou mineralização óssea.

### **Tratamento da osteoporose em homens**

A eficácia de FORTÉO uma vez ao dia foi demonstrada em um estudo clínico duplo-cego, internacional, multicêntrico, placebo-controlado em 437 homens com osteoporose idiopática ou hipogonadal. Todos os pacientes receberam 1000 mg de cálcio e no mínimo 400 UI de vitamina D por dia e foram tratados por até 1 ano. O objetivo primário de eficácia foi alterado para DMO da coluna vertebral.

### **Efeitos sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO)**

FORTÉO aumentou rapidamente a DMO da coluna vertebral em homens, com aumentos significantes já nos primeiros 3 meses e que continuaram por todo o período de tratamento.

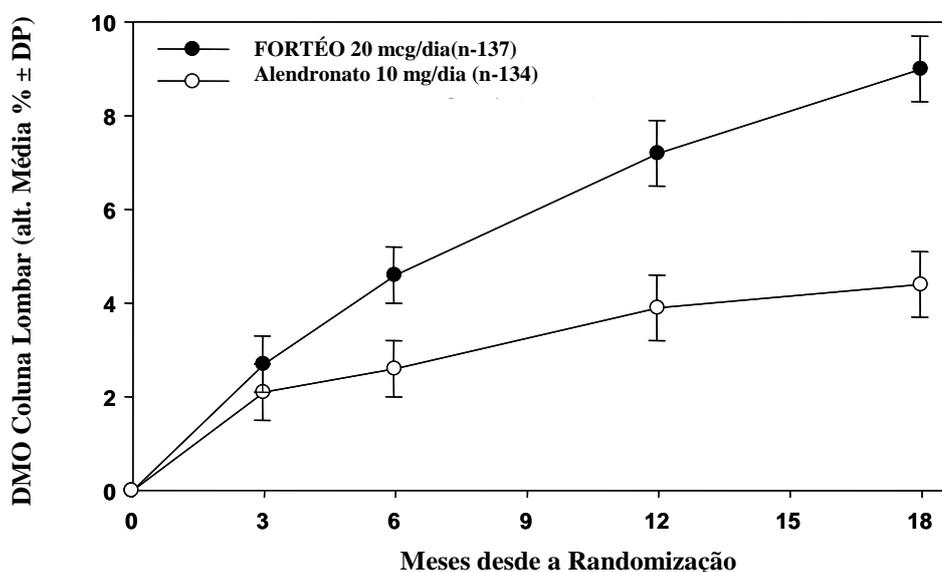
Homens tratados com FORTÉO tiveram aumentos significantes na DMO da coluna vertebral, colo do fêmur, quadril total e corpo inteiro. FORTÉO foi eficaz independentemente da idade, taxa inicial de remodelação óssea e DMO inicial. O tratamento com FORTÉO por até 1 ano aumentou a DMO da coluna vertebral desde o início do tratamento em 94% dos homens tratados.

### **Tratamento de homens e mulheres com osteoporose induzida por glicocorticóide**

A osteoporose induzida por glicocorticóide afeta homens e mulheres. A perda de DMO ocorre após o início do tratamento com glicocorticóide e pode continuar durante a terapia prolongada com glicocorticóide. A segurança e eficácia da dose diária de FORTÉO foram examinadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, controlado, com comparador ativo, de 83 homens e 345 mulheres tomando medicamentos do tipo glicocorticóide sistêmico (prednisona equivalente  $\geq 5$  mg/dia por  $\geq 3$  meses consecutivos antes da triagem) e que tiveram T-score de DMO  $\leq -2$  no quadril total, colo do fêmur ou coluna lombar ou que tiveram  $\geq 1$  fraturas por fragilidade e um T-score de DMO  $\leq -1$  no quadril total, colo do fêmur ou coluna lombar. Os pacientes receberam 20 mcg/dia de FORTÉO mais placebo oral (N=214) ou 10 mg/dia de alendronato mais placebo injetável (N=214). Os pacientes receberam 1000 mg/dia de suplementação de cálcio e 800 UI/dia de vitamina D.

A idade média dos pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide foi de 57 anos (intervalo de 22 - 89). A dose basal mediana de glicocorticóide (equivalente a prednisona) foi de 7,5 mg e a duração mediana do uso de glicocorticóide foi de 1,3 anos. A DMO basal mediana da coluna lombar foi de  $0,85 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup> e o T-score foi de  $-2,5 \pm 1$ . Um total de 27% dos pacientes tiveram fratura(s) vertebral(is) prévia(s) e 43% tiveram fratura(s) não-vertebral(is) prévia(s). Os pacientes tiveram doenças crônicas, necessitando de tratamento prolongado com glicocorticóide, incluindo 73% com doenças reumatológicas ou outros distúrbios articulares e músculo-esqueléticos, e 14% com doenças respiratórias. Não houve diferenças significantes nas características basais entre os grupos de FORTÉO e alendronato.

Nos pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide, tanto FORTÉO quanto o alendronato aumentaram significativamente a DMO da coluna lombar comparado com a DMO basal dos 3 meses até os 18 meses de tratamento. A figura abaixo mostra as alterações percentuais médias iniciais na DMO da coluna lombar em pacientes tratados com FORTÉO ou alendronato que tiveram DMO medidas em cada período. O aumento na DMO da coluna lombar induzida por FORTÉO foi significativamente maior, comparado ao alendronato, após 6, 12 e 18 meses de terapia ( $p < 0,001$  do FORTÉO *versus* alendronato). Os efeitos relacionados ao tratamento de FORTÉO e alendronato foram consistentes nos subgrupos definidos por sexo, idade, região geográfica, índice de massa corporal, doença subjacente, fratura vertebral prévia, dose inicial de glicocorticóide, uso prévio de bisfosfonatos e descontinuação do glicocorticóide durante o estudo clínico.



**Alteração percentual na DMO da coluna lombar [Média ± DP (Desvio Padrão)] em homens e mulheres com osteoporose induzida por glicocorticóide**

A tabela abaixo mostra a alteração média da DMO da coluna lombar, quadril total e colo do fêmur em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóide tratados com FORTÉO ou alendronato. As análises incluíram todos os pacientes com uma medida basal de DMO e, pelo menos, uma medida pós-basal (a análise foi conduzida até a última observação).

**Alteração média na DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) do início ao término em homens e mulheres com osteoporose induzida por glicocorticóide<sup>a</sup>**

	FORTÉO 20 mcg/dia		Alendronato 10 mg/dia	
	N	Alteração da DMO (%)	N	Alteração da DMO (%)
Coluna Lombar	198	0,059 (7,2%) <sup>b</sup>	195	0,028 (3,4%)
Quadril Total	185	0,026 (3,6%) <sup>c</sup>	176	0,017 (2,2%)
Colo do Fêmur	185	0,024 (3,7%) <sup>d</sup>	176	0,014 (2,1%)

<sup>a</sup> Alterações dentro do grupo na DMO do início ao término na coluna lombar, quadril total e colo do fêmur foram significantes ( $p < 0,01$ ) com FORTÉO e alendronato.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , FORTÉO *versus* alendronato

<sup>c</sup>  $p < 0,001$ , FORTÉO *versus* alendronato

<sup>d</sup>  $p < 0,05$ , FORTÉO *versus* alendronato

## INDICAÇÕES

FORTÉO 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 é indicado para o tratamento de osteoporose associada à exposição prolongada ao tratamento com glicocorticóide sistêmico em homens e mulheres que tenham alto risco para fraturas.

## CONTRA-INDICAÇÕES

FORTÉO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE À TERIPARATIDA OU A QUALQUER DOS SEUS EXCIPIENTES.

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

FORTÉO 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 do refrigerador. **Não congelar. Não usar o FORTÉO se tiver sido congelado.** 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. O produto deve ser injetado por via subcutânea nas coxas ou abdômen uma vez ao dia. Para o correto uso da caneta de aplicação, ler e seguir atentamente as instruções contidas no “**Manual do Usuário**” que acompanha o produto.

## POSOLOGIA

FORTÉO 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 por período superior a 2 anos.

Caso haja o esquecimento da aplicação de uma dose 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.

FORTÉO é um líquido límpido e incolor. Não use se aparecerem partículas ou se a solução estiver turva ou colorida. Não estão disponíveis informações sobre a eficácia e segurança da injeção intravenosa ou intramuscular de FORTÉO.

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

## ADVERTÊNCIAS

FORTÉO NÃO FOI ESTUDADO EM PACIENTES COM HIPERCALCEMIA. ESTES PACIENTES DEVEM SER EXCLUÍDOS DO TRATAMENTO COM FORTÉO DEVIDO À POSSIBILIDADE DE EXACERBAÇÃO DA HIPERCALCEMIA. A HIPERCALCEMIA DEVE SER EXCLUÍDA ANTES DO TRATAMENTO COM

FORTÉO, MAS NÃO É NECESSÁRIA A MONITORAÇÃO DE ROTINA DO CÁLCIO SÉRICO DURANTE O TRATAMENTO COM FORTÉO.

PACIENTES COM MALIGNIDADES ESQUELÉTICAS OU METÁSTASES ÓSSEAS DEVEM SER EXCLUÍDOS DO TRATAMENTO COM FORTÉO.

PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA EXTERNA OU IMPLANTES ENVOLVENDO O ESQUELETO DEVEM SER EXCLUÍDOS DO TRATAMENTO COM FORTÉO.

PACIENTES COM OUTRAS DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS DIFERENTES DA OSTEOPOROSE PRIMÁRIA (INCLUINDO HIPERPARATIREOIDISMO E DOENÇA DE PAGET DO OSSO) E AQUELES PACIENTES COM ELEVAÇÕES INEXPLICADAS DA FOSFATASE ALCALINA SÉRICA GERALMENTE DEVEM SER EXCLUÍDOS DO TRATAMENTO COM FORTÉO.

FORTÉO NÃO FOI ESTUDADO EM POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS. FORTÉO NÃO DEVE SER USADO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS OU EM ADULTOS JOVENS COM EPÍFISE ABERTA.

FORTÉO NÃO FOI ESTUDADO EM PACIENTES COM UROLITÍASE ATIVA; CONTUDO, NENHUM AUMENTO EM UROLITÍASE FOI OBSERVADO NOS ESTUDOS CLÍNICOS. SE HOVER SUSPEITA DE UROLITÍASE ATIVA OU HIPERCALCIÚRIA PREEEXISTENTE, DEVE SER CONSIDERADA A MEDIDA DA EXCREÇÃO DE CÁLCIO URINÁRIO. FORTÉO 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. TÍPICAMENTE, 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.

**IMUNOGENICIDADE:** EM UM GRANDE ESTUDO CLÍNICO, OS ANTICORPOS COM REAÇÃO CRUZADA COM A TERIPARATIDA FORAM DETECTADOS EM 2,8% DAS PACIENTES RECEBENDO FORTÉO. GERALMENTE, ANTICORPOS FORAM DETECTADOS PRIMEIRO APÓS 12 MESES DO TRATAMENTO E DIMINUÍRAM APÓS A RETIRADA DA TERAPIA. NÃO HOVE EVIDÊNCIAS DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, REAÇÕES ALÉRGICAS, EFEITOS SOBRE O CÁLCIO SÉRICO OU EFEITOS SOBRE A RESPOSTA DE DMO.

**TESTES DE LABORATÓRIO:**

**CÁLCIO URINÁRIO:** FORTÉO PODE CAUSAR PEQUENOS AUMENTOS NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE CÁLCIO, MAS A INCIDÊNCIA DE HIPERCALCIÚRIA NÃO DIFERIU DOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO EM ESTUDOS CLÍNICOS (*VER FARMACODINÂMICA HUMANA*).

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO:** FORTÉO AUMENTA AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE ÁCIDO ÚRICO. EM ESTUDOS CLÍNICOS, 2,8% DOS PACIENTES TRATADOS COM FORTÉO TIVERAM UMA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE

ÁCIDO ÚRICO ACIMA DO LIMITE NORMAL SUPERIOR COMPARADO A 0,7% DOS PACIENTES TRATADOS COM PLACEBO. ENTRETANTO, A HIPERURICEMIA NÃO RESULTOU EM UM AUMENTO DE GOTA, UROLITÍASE OU ARTRALGIA.

**CÁLCIO SÉRICO:** FORTÉO PODE INDUZIR AUMENTOS PEQUENOS E TRANSITÓRIOS DO CÁLCIO SÉRICO COM EFEITO MÁXIMO OBSERVADO EM APROXIMADAMENTE 4 A 6 HORAS PÓS-DOSE. HIPERCALCEMIA PERSISTENTE NÃO FOI OBSERVADA NOS ESTUDOS CLÍNICOS COM FORTÉO, NÃO SENDO NECESSÁRIA A MONITORAÇÃO DE ROTINA DO CÁLCIO SÉRICO DURANTE O TRATAMENTO COM FORTÉO. SE O CÁLCIO SÉRICO FOR AVALIADO, AS AMOSTRAS DE SANGUE DEVEM SER OBTIDAS, NO MÍNIMO, 16 HORAS APÓS A INJEÇÃO MAIS RECENTE DE FORTÉO PARA PERMITIR A DIMINUIÇÃO DO EFEITO DO FORTÉO ADMINISTRADO. SE HIPERCALCEMIA FOR DETECTADA, O TRATAMENTO COM FORTÉO DEVE SER INTERROMPIDO PARA AVALIAÇÃO DA CAUSA DA HIPERCALCEMIA.

**FUNÇÃO RENAL:** NÃO FORAM OBSERVADOS EVENTOS ADVERSOS RENAI SIGNIFICATIVOS EM ESTUDOS CLÍNICOS. AS AVALIAÇÕES INCLUÍRAM *CLEARANCE* DE CREATININA, MEDIDAS DE URÉIA 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 AGUDA OU PACIENTES QUE TENHAM UM TRANSPLANTE RENAL.

#### **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, DANOS À FERTILIDADE**

**CARCINOGENESE:** EM UM ESTUDO INICIAL DE CARCINOGENICIDADE, RATAS TRATADAS COM INJEÇÕES DE TERIPARATIDA DIÁRIAS DURANTE TODA A VIDA (2 ANOS) TIVERAM FORMAÇÃO ÓSSEA EXAGERADA DOSE-DEPENDENTE E AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE OSTEOSSARCOMA. A TERIPARATIDA NÃO AUMENTOU A INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA EM OUTROS TECIDOS. EM UM SEGUNDO ESTUDO COM RATOS (COM DURAÇÃO DE 2 ANOS) A OCORRÊNCIA DE OSTEOSSARCOMA FOI DEPENDENTE DA DOSE E DURAÇÃO DO TRATAMENTO. FOI IDENTIFICADO UM NÍVEL EFETIVO NÃO-OBSERVADO (NOEL) QUE É 3 VEZES A EXPOSIÇÃO EM PACIENTES RECEBENDO UMA DOSE DE 20 mcg BASEADO NA AUC. 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, OSTEOLASTOMA 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, ASSOCIADO AO TRATAMENTO COM TERIPARATIDA, ENTRE RATOS MADUROS E IMATUROS. A RELEVÂNCIA DESSES ACHADOS PARA OS HUMANOS É INCERTA. NÃO FOI OBSERVADO OSTEOSSARCOMA EM ESTUDOS CLÍNICOS COM TERIPARATIDA. A ELEVAÇÃO CRÔNICA DOS NÍVEIS DE PTH NO SANGUE, COMO OCORRE CLINICAMENTE NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO, NÃO ESTÁ ASSOCIADA COM UM AUMENTO DO RISCO DE OSTEOSSARCOMA.

**MUTAGÊNESE:** A TERIPARATIDA NÃO FOI GENOTÓXICA EM QUAISQUER DOS SEGUINTE 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 MICRONÚCLEO *IN VIVO* EM CAMUNDONGOS.

**DANOS À FERTILIDADE:** A TERIPARATIDA NÃO TEVE EFEITOS SOBRE A FERTILIDADE DE RATOS MACHOS OU FÊMEAS EM DOSES DE ATÉ 300 mcg/kg.

**GRAVIDEZ:** *GRAVIDEZ CATEGORIA C* – A TERIPARATIDA NÃO PRODUZIU EFEITOS TERATOGÊNICOS EM FÊMEAS DE RATOS, CAMUNDONGOS OU COELHOS. O EFEITO DO TRATAMENTO COM TERIPARATIDA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DO FETO HUMANO NÃO FOI ESTUDADO. FORTÉO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO EM MULHERES GRÁVIDAS.

**MÃES LACTANTES:** FORTÉO NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A MULHERES QUE ESTEJAM AMAMENTANDO. NÃO HOUE ESTUDOS CLÍNICOS PARA DETERMINAR SE A TERIPARATIDA É SECRETADA NO LEITE MATERNO.

**AJUSTE DE DOSE PARA GRUPOS DE RISCO:** NÃO É NECESSÁRIO O AJUSTE DE DOSE BASEADO NA IDADE, SEXO, FUNÇÃO RENAL, PRESENÇA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LEVE OU MODERADA. NÃO FORAM ESTUDADOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA.

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

**USO PEDIÁTRICO:** A SEGURANÇA E EFICÁCIA DE FORTÉO NÃO FORAM ESTUDADAS EM POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS. FORTÉO NÃO É INDICADO PARA USO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS OU ADULTOS JOVENS COM EPÍFISE ABERTA (*VER ADVERTÊNCIAS*).

**USO GERIÁTRICO:** DAS PACIENTES RECEBENDO FORTÉO NO ESTUDO CLÍNICO DE TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DE 1637 MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA, 75% TINHAM 65 ANOS OU MAIS E 23% TINHAM 75 ANOS OU MAIS. DOS PACIENTES RECEBENDO FORTÉO NO ESTUDO CLÍNICO DO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE DE 437 HOMENS, 39% TINHAM 65 ANOS OU MAIS E 13% TINHAM 75 ANOS OU MAIS. NÃO HOUE DIFERENÇAS SIGNIFICANTES NA RESPOSTA ÓSSEA OU NAS REAÇÕES ADVERSAS VISTAS EM PACIENTES GERIÁTRICOS RECEBENDO FORTÉO QUANDO

COMPARADOS A PACIENTES MAIS JOVENS. ENTRETANTO, UMA SENSIBILIDADE MAIOR DE ALGUNS INDIVÍDUOS MAIS IDOSOS NÃO PODE SER DESCONSIDERADA.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

NÃO FORAM IDENTIFICADAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE SIGNIFICANTES EM ESTUDOS FARMACODINÂMICOS AGUDOS REALIZADOS ENTRE A TERIPARATIDA E OS SEGUINTE MEDICAMENTOS: HIDROCLOROTIAZIDA, FUROSEMIDA, DIGOXINA, ATENOLOL E PREPARAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE DILTIAZEM, NIFEDIPINA, FELODIPINA E NISOLDIPINA.

A CO-ADMINISTRAÇÃO DE RALOXIFENO COM TERIPARATIDA NÃO ALTEROU OS EFEITOS DA TERIPARATIDA SOBRE O CÁLCIO SÉRICO OU URINÁRIO OU SOBRE OS EVENTOS ADVERSOS.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

**EVENTOS ADVERSOS RELATADOS EM ESTUDOS CLÍNICOS:** A SEGURANÇA DA TERIPARATIDA FOI AVALIADA EM 24 ESTUDOS CLÍNICOS QUE INCLUÍRAM MAIS DE 2800 MULHERES E HOMENS. QUATRO ESTUDOS FASE 3 DE LONGO PRAZO INCLUÍRAM UM GRANDE ESTUDO MULTINACIONAL DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO COM 1637 MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA, UM ESTUDO MULTINACIONAL DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO COM 437 HOMENS, E DOIS ESTUDOS ATIVO-CONTROLADOS INCLUINDO 393 MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA. AS DOSES DE TERIPARATIDA VARIAVAM DE 5 A 100 mcg/dia EM ESTUDOS A CURTO PRAZO E DE 20 A 40 mcg/dia EM OUTROS ESTUDOS. UM TOTAL DE 1943 DOS PACIENTES ESTUDADOS RECEBERAM TERIPARATIDA, INCLUINDO 815 PACIENTES COM 20 mcg/dia E 1107 PACIENTES COM 40 mcg/dia. NOS ESTUDOS CLÍNICOS, UM TOTAL DE 1432 PACIENTES FORAM TRATADOS COM TERIPARATIDA POR 3 MESES A 2 ANOS, DOS QUAIS 1137 PACIENTES FORAM TRATADOS POR MAIS DE 1 ANO (500 PACIENTES NA DOSE DE 20 mcg/dia E 637 NA DOSE DE 40 mcg/dia). A DURAÇÃO MÁXIMA DE EXPOSIÇÃO À TERIPARATIDA FOI DE 2 ANOS. EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS COM FORTÉO FORAM GERALMENTE LEVES E NÃO NECESSITARAM SUSPENSÃO DO TRATAMENTO.

NOS DOIS ESTUDOS CLÍNICOS PLACEBOS-CONTROLADOS FASE 3 EM HOMENS E EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA, A SUSPENSÃO PRECOCE DEVIDO A UM EVENTO ADVERSO OCORREU EM 5,6% DOS PACIENTES QUE RECEBERAM PLACEBO E EM 7,1% DOS PACIENTES QUE RECEBERAM FORTÉO. OS EVENTOS ADVERSOS RELATADOS QUE PARECERAM SER AUMENTADOS PELO TRATAMENTO COM FORTÉO FORAM TONTURA E CÃIBRAS NAS PERNAS.

O EVENTO ADVERSO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE RELATADO EM ESTUDOS CLÍNICOS COMPARADO COM O PLACEBO FOI:

	DOSE DE 20 mcg	PLACEBO
<u>MÚSCULO ESQUELÉTICO</u>		
CÃIBRAS NAS PERNAS	2,6%	1,3%
<u>SISTEMA DIGESTIVO</u>		
NÁUSEA	8,5%	6,7%
<u>VALORES LABORATORIAIS</u>		
HIPERURICEMIA	2,8%	0,7%

DURANTE A FASE PRIMÁRIA DE 18 MESES DE UM ESTUDO DUPLO-CEGO, *DOUBLE-DUMMY*, CONTROLADO COM COMPARADOR ATIVO EM HOMENS E MULHERES COM OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICÓIDE, A DESCONTINUAÇÃO PRECOCE DEVIDO AOS EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES AO TRATAMENTO OCORREU EM 31 PACIENTES (15%) DESIGNADOS AO TRATAMENTO COM FORTÉO E EM 25 PACIENTES (12%) DESIGNADOS AO TRATAMENTO COM ALENDRONATO (N=214)

A TABELA ABAIXO LISTA OS EVENTOS ADVERSOS DESTES ESTUDOS CLÍNICOS EM HOMENS E MULHERES COM OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICÓIDE QUE PODEM ESTAR CASUALMENTE RELACIONADOS AO FORTÉO OU QUE OCORRERAM COM UMA DIFERENÇA  $\geq 2\%$  ENTRE OS GRUPOS DE FORTÉO E DE ALENDRONATO.

**Eventos Adversos<sup>a</sup> de um Estudo Clínico Principal em Homens e Mulheres com Osteoporose Induzida por Glicocorticoide.**

	<b>FORTÉO</b> N=214 (%)	<b>ALENDRONATO</b> N=214 (%)
<b>Porcentagem elevada no grupo de FORTÉO</b>		
Náusea	14	7
Gastrite	7	3
Pneumonia	6	3
Dispnéia	6	3
Insônia	5	1
Ansiedade	4	1
Herpes Zoster	3	1
<b>Porcentagem elevada no grupo de Alendronato</b>		
Incontinência do trato urinário	6	9
Dispepsia	3	7
Nasofaringite	3	5
Erupção cutânea	1	5
Diminuição de peso	0	4

<sup>a</sup> Eventos adversos que podem estar casualmente relacionados ao FORTÉO ou que ocorreram com uma diferença  $\geq 2\%$  entre os grupos de FORTÉO e de alendronato.

**EVENTOS ADVERSOS ESPONTÂNEOS:** DESDE A INTRODUÇÃO DE FORTÉO NO MERCADO, OS EVENTOS ADVERSOS INCLUÍRAM:

- EVENTOS ALÉRGICOS POSSÍVEIS LOGO APÓS A INJEÇÃO: DISPNEIA AGUDA, EDEMA ORO-FACIAL, URTICÁRIA GENERALIZADA, DOR NO PEITO (MENOS QUE 1 EM 1000 PACIENTES TRATADOS COM FORTÉO).
- HIPERCALCEMIA MAIOR QUE 2,76 mmol/L (11 mg/dl) (MENOS QUE 1 EM 1000 PACIENTES TRATADOS COM FORTÉO); HIPERCALCEMIA MAIOR QUE 3,25 mmol/L (13 mg/dl) (MENOS QUE 1 EM 1000 PACIENTES TRATADOS COM FORTÉO).
- ESPASMOS MUSCULARES, TANTO NAS PERNAS COMO NA REGIÃO DORSO-LOMBAR, FORAM FREQUENTEMENTE RELATADOS ( $\geq 1$  EM 100 PACIENTES E  $< 1$  EM 10 PACIENTES TRATADOS), OCASIONALMENTE LOGO APÓS A PRIMEIRA DOSE. FORAM RELATADOS RARAMENTE ESPASMOS MUSCULARES GRAVES NA REGIÃO DORSO-LOMBAR (MENOS DE 1 EM 10.000 PACIENTES TRATADOS).

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO**

## **CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.**

### **SUPERDOSE**

Não foram relatados incidentes de superdose durante os estudos clínicos. A teriparatida foi administrada 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 cefaléia também podem ocorrer.

Nos relatos espontâneos pós-lançamento de FORTÉO houve casos de erro de medicação, onde conteúdos completos da caneta de FORTÉO (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.

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

### **ARMAZENAGEM**

O produto deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). Não deve ser congelado. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 2 anos.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- NEER, R.M. et al *Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis*, NEJM, 2001; 344(19): 1434-41.
- REEVE, J. *Recombinant Human Parathyroid Hormone* BMJ, 2002; 23:324(7335): 435-36.
- DEMPSTER, D.W. et al *Effects of Daily Treatment with Parathyroid Hormone on Bone Micro architecture and Turnover in Patients with Osteoporosis: A Paired Biopsy Study*, J Bone Miner Res, 2001; 16(10): 1846-1853
- ORWOLL, E. et al *The Effects of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men with Osteoporosis*, J Bone Miner Res; 2003; 18(1): 9-17.
- MARCUS R. et al *The Skeletal Response To Teriparatide Is Largely Independent Of Age, Initial Bone Mineral Density, And Prevalent Vertebral Fractures In Postmenopausal Women With Osteoporosis*, J Bone Miner Res: 2003; 18(1): 18-23
- ZANCHETTA JR. et al *Effects Of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] On Cortical Bone In Postmenopausal Women With Osteoporosis* J Bone Miner Res; 2003; 18(3): 539-543.

Registro MS - 1.1260.0079

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP Nº 19189  
Fabricação, validade e número do lote: vide rótulo e cartucho.

**Fabricado e Embalado por:** LILLY FRANCE S.A.S., Fegersheim, França  
**Distribuído por:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA.  
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil  
CNPJ 43.940.618/0001-44.

**Logo Vigente do Lilly SAC**