



FORTÉO® Colter Pen
teriparatida

APRESENTAÇÕES

FORTÉO Colter Pen é uma solução injetável, contendo 250 mcg de teriparatida por mL. Cada embalagem contém uma caneta aplicadora descartável acoplada a um refil (carpule) de 2,4 mL, contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

teriparatida.....250 mcg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa

A segurança e eficácia de teriparatida, 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.

Um estudo clínico, fase 4, randomizado, duplo-cego, controlado por risedronato, de 24 meses incluiu 1.360 mulheres na pós-menopausa com osteoporose estabelecida. Dessas mulheres, 680 foram randomizadas para o grupo teriparatida e 680 foram randomizadas para o grupo risedronato oral, 35 mg semanal. No período basal, a média de idade das participantes era de 72,1 anos com média de 2 fraturas vertebrais prevalentes; 57,9% das pacientes receberam terapia prévia com bisfosfonato e 18,8% administraram glicocorticoides concomitantemente durante o estudo. O estudo de seguimento de 24 meses foi completado por 1.013 (74,5%) pacientes. A dose cumulativa média (mediana) de glicocorticoide foi de 474,3 (66,2) mg no braço de teriparatida e de 898,0 (100,0) mg no braço de risedronato. A ingestão média (mediana) de vitamina D, foi de 1.433 UI/dia (1.400 UI/dia) no braço de teriparatida e de 1.191 UI/dia (900 UI/dia) no braço de risedronato. A incidência de novas fraturas vertebrais em pacientes que tiveram radiografias da coluna vertebral no período basal e durante o acompanhamento, foi de 28/516 (5,4%) no braço de teriparatida, e de 64/533 (12,0%) no braço de risedronato, com risco relativo (IC de 95%) = 0,44 (0,29 - 0,68), P < 0,0001. A incidência cumulativa de fraturas clínicas agrupadas (fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais) foi de 4,8% no grupo

teriparatida e de 9,8% no grupo risedronato, com taxa de risco (IC de 95%) = 0,48 (0,32 - 0,74), P = 0,0009.

Efeito sobre a incidência de fraturas

Novas fraturas vertebrais: teriparatida, 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 teriparatida. 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: teriparatida reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura não vertebral de 5,5% no grupo placebo, para 2,6% no grupo com teriparatida ($p < 0,05$), o que significa uma redução absoluta no risco de fraturas de 2,9% e uma redução relativa de 53%.

Efeito sobre a DMO: teriparatida 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 da DMO neste grupo de mulheres foi estatisticamente significativo quando comparado com o valor inicial da DMO.

Histologia óssea: os efeitos de teriparatida sobre a histologia óssea foram avaliados em biópsias da crista íliaca de 35 mulheres na pós-menopausa tratadas por até 2 anos com placebo ou teriparatida 20 mcg ou 40 mcg por dia, cálcio e vitamina D. Os aumentos na DMO e na resistência óssea à fratura alcançados com teriparatida 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 teriparatida 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. teriparatida 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 teriparatida tiveram aumentos significantes na DMO da coluna lombar, colo do fêmur, quadril total e corpo inteiro. teriparatida foi eficaz independentemente da idade, taxa inicial de remodelação óssea e DMO inicial. O tratamento com teriparatida 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 teriparatida para o tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide foi demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego, com comparador ativo, em 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 em 214 pacientes expostos ao teriparatida. No grupo teriparatida, 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.

Efeito sobre a DMO: nos pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide, teriparatida 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 quadril e 3,7% no colo do fêmur ($p < 0,001$ em todos os sítios).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: teriparatida, derivada de ADN recombinante, contém hormônio paratireoideano humano recombinante (1-34) também chamado de PTHrh (1-34). Ele é o primeiro medicamento de uma nova classe de agentes formadores de osso. 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 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 de 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.

Propriedades farmacodinâmicas

Efeitos sobre o metabolismo mineral

Teriparatida 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 teriparatida 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 (aumento mediano de 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 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 teriparatida foi 9,44 mg/dL nos 12 meses.

Excreção urinária de cálcio

Em um estudo com mulheres na pós-menopausa com osteoporose, que receberam suplementação de cálcio e vitamina D, teriparatida 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 hipercalciúria (> 300 mg/dia) foi semelhante em pacientes tratadas com teriparatida e placebo.

Fósforo e vitamina D

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

Em estudos clínicos com a administração diária de teriparatida, 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 de teriparatida 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 teriparatida 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 seção 5. 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 teriparatida foi administrado 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. Não houve estudos em pacientes renais crônicos em diálise.

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 NYHA, “*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 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com hipercalemia. Estes pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen devido à possibilidade de exacerbação da hipercalemia. A hipercalemia 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 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 deve ser usado com cautela em pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou radioterapia por implante envolvendo os ossos, uma vez que estes pacientes possuem um risco basal aumentado para osteossarcoma (ver Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade).

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 hipercalemiúria 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 pelo 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 hipercalemiúria não diferiu dos pacientes tratados com placebo em estudos clínicos. (ver seção 3. 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: no 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 primeiramente após 12 meses de 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 da DMO.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade

Carcinogênese: um estudo inicial de carcinogenicidade, em ratos com tempo de vida próximo a 2 anos, tratados com injeções diárias de FORTÉO Colter Pen, apresentaram formação óssea exagerada e aumento na incidência de marcadores de osteossarcoma dependentes da dose administrada. FORTÉO Colter Pen não ocasionou aumento da incidência de neoplasia em outros tecidos.

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. O nível sem efeito observado (NOEL) foi identificado e é equivalente a 3 vezes a exposição humana a uma dose de 20 mcg, baseada na comparação da Área sob a Curva (AUC). A relevância desses achados para os humanos é incerta.

Um estudo de longo prazo em macacos, macacas maduras do ponto de vista esquelético foram tratadas por 18 meses com teriparatida diária, em exposições de aproximadamente 6 vezes maior do que observados em humanos e então foram observados por um período adicional de 3 anos. Não foram detectados tumores ósseos.

Um aumento do risco de osteossarcoma não foi observado no tratamento com teriparatida em estudos observacionais. A ocorrência de osteossarcoma não foi observada nos estudos clínicos com FORTÉO Colter Pen.

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.

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

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.

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

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: dos 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 independentemente 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 independentemente 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.

6. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Não congelar. Não usar FORTÉO Colter Pen se tiver sido congelado.

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 da geladeira.

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.

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.

FORTÉO Colter Pen é uma solução injetável, isotônica, transparente e incolor. Não use se aparecerem partículas ou se a solução estiver turva ou colorida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. 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.

É necessário adquirir 28 agulhas compatíveis com canetas aplicadoras para administração subcutânea.

Para evitar possíveis transmissões de doenças, cada caneta só pode ser utilizada por um único paciente, mesmo que a agulha seja trocada.

Para uso da caneta injetora, seguir cuidadosamente os passos descritos na “**Instrução de Uso**” que acompanha o produto.

Ajuste de dose para grupos de risco: não é necessário ajuste de dose baseado na idade. Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações especiais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

	Dose de 20 mcg	Placebo
Corpo como um todo		
Dor	21,3%	20,5%
Cefaleia	7,5%	7,4%
Astenia	8,7%	6,8%
Dor no pescoço	3,0%	2,7%
Cardiovascular		
Hipertensão	7,1%	6,8%
Sistema digestivo		
Náusea	8,5%	6,7%
Constipação	5,4%	4,5%
Dispepsia	5,2%	4,1%
Distúrbio gástrico	2,3%	2,0%
Distúrbios dentários	2,0%	1,3%
Músculo esquelético		
Câimbra nas pernas	2,6%	1,3%

Artralgia	10,1%	8,4%
Sistema nervoso		
Tontura	8,0%	5,4%
Depressão	4,1%	2,7%
Insônia	4,3%	3,6%
Vertigem	3,8%	2,7%
Sistema respiratório		
Pneumonia	3,9%	3,3%
Pele e anexos		
Sudorese	2,2%	1,7%
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, dor no local da injeção e equimose no local da injeção.

Reação incomum (> 0,1% e ≤ 1%): hipercalcemia 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 hipercalcemia 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0079

Produzido por:

Lilly France S.A.S. - Fegersheim - França

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.
Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/11/2025.

