



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5826

BUENOS AIRES, 03 OCT 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011444-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y el manual del usuario para la Especialidad Medicinal denominada FORTEO / TERIPARATIDA - ORIGEN ADN RECOMBINANTE 250 µg/ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 µg/ml; aprobada por Certificado Nº 50.884.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

Que a fojas 156 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

J  
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y el manual del usuario presentado para la Especialidad Medicinal denominada FORTEO / TERIPARATIDA - ORIGEN ADN RECOMBINANTE 250 µg/ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 µg/ml, aprobada por Certificado N° 50.884 y Disposición N° 2919/03, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 73 a 86, 95 a 108 y 117 a 130, para los prospectos y de fojas 87 a 93, 109 a 115 y 131 a 137, para el manual del usuario.

g  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2919/03 los prospectos autorizados por las fojas 73 a 86 y el manual del usuario por las fojas 87 a 93, de las aprobadas en el artículo  
de 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.884 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011444-12-9

DISPOSICIÓN N° 5826

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5.826**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.884 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

5,

Nombre comercial / Genérico/s: denominada FORTEO / TERIPARATIDA - ORIGEN ADN RECOMBINANTE 250 µg/ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 µg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2919/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002001-03-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y manual del usuario.-	Anexo de Disposición N° 1081/12.-	Prospectos de fs. 73 a 86, 95 a 108 y 117 a 130, corresponde desglosar de fs. 73 a 86. Manual del usuario de fs. 87 a 93, 109 a 115 y 131 a 137, corresponde desglosar de fs. 87 a 93.-

5)

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

5)



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular  
del Certificado de Autorización N° 50.884 en la Ciudad de Buenos Aires,  
a los días.....03 OCT 2012.....,del mes de.....

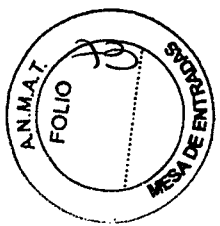
Expediente N° 1-0047-0000-011444-12-9

DISPOSICIÓN N° **5 8 2 6**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

5826



(Proyecto de Prospecto)

**FORTEO®**  
**Teriparatida**  
**(origen ADN recombinante)**  
250 mcg / ml  
Solución inyectable vía subcutánea.

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

**ADVERTENCIA: RIESGO POTENCIAL DE OSTEOSARCOMA**

Consulte la sección "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso" del prospecto para ver la información completa.

- Los estudios en ratas indicaron que Teriparatida causó un aumento en la incidencia de osteosarcoma, un tumor óseo maligno.
- Debido a la relevancia incierta que puedan tener en humanos los hallazgos de osteosarcoma en ratas, FORTEO® debe ser administrado sólo a pacientes para quienes los potenciales beneficios superen los potenciales riesgos.
- FORTEO® no debe administrarse a pacientes que tienen riesgo basal incrementado para osteosarcoma (por ejemplo aquellos con enfermedad de Paget o elevaciones inexplicables de fosfatasa alcalina, pacientes pediátricos o adultos jóvenes con epífisis abiertas, o con radioterapia externa previa o con radioterapia con implantes que comprometan el esqueleto).

**DESCRIPCIÓN**

Teriparatida es el primero de una nueva clase de agentes formadores de hueso. Una administración diaria de Teriparatida estimula la formación de nuevo hueso e incrementa la masa ósea. Teriparatida (rhPTH(1-34)) es idéntico a la secuencia de 34 aminoácidos N-terminal de la hormona paratiroidea humana endógena, y se la elabora utilizando tecnología de ADN recombinante. FORTEO® (Teriparatida) es una solución isotónica estéril, incolora, translúcida para inyección subcutánea que se presenta en cartucho de 3 ml contenido en un inyector (dispositivo) descartable. Este dispositivo libera 20 microgramos por dosis y contiene dosis para 28 días de tratamiento.

**FÓRMULA**

Cada dosis contiene:  
Teriparatida (origen ADN recombinante).....20 mcg.  
Cada ml contiene:  
Teriparatida (origen ADN recombinante)..... 250 mcg.  
Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sodio anhidro, manitol, metacresol, agua para inyección c.s.  
Se pudo haber agregado ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Hormonas paratiroideas y análogos.  
Código ATC: H05A

**INDICACIONES**

FORTEO (Teriparatida) está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura y en las que presentan osteoporosis severa. Esto incluye mujeres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen múltiples factores de riesgo para fracturas o quienes no han respondido o son intolerantes al tratamiento osteoporótico convencional previo. FORTEO (Teriparatida)

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

5

**ROMINA LAURINO** -Confidencial-  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

**MARCELA MAURINO** 1/14  
CO-DIRECTORA TECNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

incrementa la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

FORTEO (Teriparatida) está indicado para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis hipogonadal o primaria que tengan elevado riesgo de fractura, en los que presentan osteoporosis severa y en los que han fallado o son intolerantes a terapias osteoporóticas convencionales previas. FORTEO (Teriparatida) incrementa la densidad mineral ósea en hombres con osteoporosis hipogonadal o primaria. No se han estudiado los efectos de FORTEO (Teriparatida) en la reducción del riesgo de fracturas en hombres.

FORTEO (Teriparatida) está indicado para el tratamiento de la osteoporosis asociada con una terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento en el riesgo de fractura.

FORTEO (Teriparatida) no está indicado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

La hormona paratiroidea (PTH) endógena de 84 aminoácidos es la reguladora principal del metabolismo óseo y renal de calcio y fosfato. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen estimulación de la formación ósea por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos), que incrementan de manera indirecta la absorción intestinal de calcio e incrementan la reabsorción tubular de calcio y la excreción renal de fosfato.

Las acciones biológicas de la PTH están mediadas por la unión a los receptores de superficie celular específicos de la PTH. Teriparatida (rhPTH(1-34)) es el fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea endógena humana, fabricada utilizando tecnología de ADN recombinante. Teriparatida se une a estos receptores con la misma afinidad que la PTH, y tiene acciones óseas y renales idénticas a la PTH. Al igual que la PTH endógena, no se espera acumulación ósea o en otros tejidos de teriparatida.

### Propiedades Farmacodinámicas

#### Propiedades Farmacodinámicas en mujeres posmenopáusicas y hombres con Osteoporosis

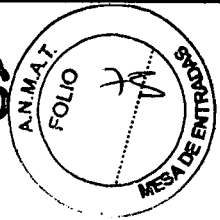
FORTEO® (Teriparatida) es un agente de formación ósea para tratar la osteoporosis. Los efectos esqueléticos de FORTEO® (Teriparatida) dependen del patrón de exposición sistémica. Una sola administración diaria de FORTEO® (Teriparatida) aumenta la aposición de hueso nuevo en las superficies óseas trabecular y cortical (endóstica y perióstica) por estimulación preferencial de la actividad osteoblástica sobre la actividad osteoclástica. Contrariamente, el exceso continuo de PTH endógena puede ser perjudicial para el esqueleto debido a que puede estimularse más la resorción ósea que la formación ósea.

#### Propiedades Farmacodinámicas en mujeres y hombres con Osteoporosis inducida por Glucocorticoides

El efecto primario de los glucocorticoides a nivel óseo es inhibir la actividad osteoblástica formadora de hueso. Los glucocorticoides también incrementan la resorción ósea.

En un estudio doble ciego, simulado, controlado por comparador activo, en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides que recibieron FORTEO® (20mcg/día) o alendronato (10mg/día) durante 18 meses de terapia, se encontró que la administración diaria de FORTEO® estimula la formación de nuevo hueso. FORTEO® también estimula la resorción ósea. Los efectos de FORTEO® en los marcadores de recambio óseo en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides fueron cualitativamente similares a los efectos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que no estaban tomando glucocorticoides.

En el estudio de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, los efectos de FORTEO® en el calcio y fósforo sérico fueron similares a los observados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que no estaban tomando glucocorticoides.



### Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la inyección subcutánea (sc), teriparatida tiene una biodisponibilidad absoluta del 95%.

La absorción y la eliminación son rápidas. Después de la inyección subcutánea de una dosis de 20 microgramos, las concentraciones molares pico de teriparatida cuadruplican o quintuplican brevemente el límite máximo normal de PTH endógena (65 pg/ml [7,0 pM]) durante aproximadamente 30 minutos y disminuyen a concentraciones no cuantificables dentro de las 3 horas.

La exposición sistémica media (PTH endógena y teriparatida) en 24 horas no supera el límite máximo normal y se encuentra por debajo de los niveles hallados en pacientes con hiperparatiroidismo leve.

Teriparatida se elimina a través de clearance hepático y extra-hepático (aproximadamente 62 l/hora en mujeres y 94 l/hora en hombres). El volumen de distribución luego de una inyección intravenosa es de alrededor de 0,12 l/kg. La variabilidad interindividual en el clearance sistémico y el volumen de distribución es del 25% al 50%. La vida media de Teriparatida es de aproximadamente 1 hora cuando se lo administra por vía subcutánea. No se han realizado estudios de metabolismo o excreción con teriparatida. Sin embargo, los mecanismos de metabolismo y eliminación de PTH (1-34) y PTH intacta han sido descritos ampliamente. Se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea ocurre predominantemente a nivel hepático y renal.

#### Poblaciones Especiales:

Pacientes Pediátricos: No hay información disponible sobre la farmacocinética en pacientes pediátricos (-Ver ADVERTENCIAS ESPECIALES y PRECAUCIONES-)

Geriátricos: No se detectaron diferencias en la farmacocinética de Teriparatida con respecto a la edad (rango etario de 31 a 85). No se requieren ajustes posológicos por edad.

Sexo: La exposición sistémica a teriparatida es aproximadamente entre un 20% y un 30% más baja en hombres que en mujeres. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los sexos con respecto a seguridad, tolerabilidad, o respuestas farmacodinámicas. No se requiere ajuste posológico por sexo.

Insuficiencia renal: FORTEO® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal severa (ver CONTRAINDICACIONES). FORTEO® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se han realizado estudios que evalúen la seguridad y eficacia a largo plazo en éste tipo de pacientes ni en aquellos que se encuentran bajo diálisis por insuficiencia renal crónica.

Insuficiencia cardíaca: No se detectaron diferencias farmacocinéticas, de presión arterial, de frecuencia del pulso o de seguridad clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia cardíaca estable (Clase I a III según la New York Heart Association y otra evidencia de disfunción cardíaca) después de la administración de dos dosis de 20 microgramos de Teriparatida. No se requiere ajuste de la dosis basado en la presencia de insuficiencia cardíaca leve o moderada. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

Insuficiencia hepática: No se han evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos preclínicos indican que las células hepáticas de Kupffer son el sitio primario de metabolismo para teriparatida, por lo tanto, es improbable que los estados patológicos en los cuales la función de los hepatocitos está deteriorada tengan un efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica a FORTEO® (Teriparatida).

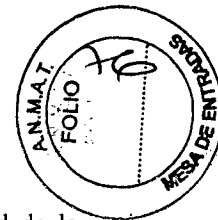
### EFICACIA CLÍNICA

#### Factores de riesgo

Se deben considerar los factores de riesgo independientes como por ejemplo, densidad mineral ósea (DMO) baja, edad, existencia de fracturas previas, historial familiar de fracturas de cadera, remodelado óseo alto e índice de masa corporal bajo con el fin de identificar a las mujeres y a los hombres con riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas y que se podrían beneficiar de este tratamiento.

Las mujeres premenopáusicas con osteoporosis inducida por glucocorticoides deben considerarse con un riesgo elevado de sufrir fracturas si tienen fracturas prevalentes o una combinación de factores de riesgo que confieran un riesgo elevado de sufrir fracturas (e.g., baja densidad ósea, [e.g., T score  $\leq$  -2], terapia con una dosis alta de





glucocorticoides mantenida en el tiempo [e.g.  $\geq 7,5\text{mg/día}$  durante al menos 6 meses], alta actividad de la enfermedad de base, niveles bajos de esteroides sexuales).

### Mujeres posmenopáusicas y hombres con Osteoporosis

El programa clínico incluyó estudios de tratamiento en mujeres posmenopáusicas así como también en hombres con osteoporosis. Las mujeres fueron tratadas durante 24 meses como máximo para evaluar los efectos sobre las fracturas vertebrales. Los hombres fueron tratados durante 14 meses como máximo para evaluar el efecto sobre la DMO. De las mujeres y los hombres que participaron en los estudios de tratamiento con teriparatida, 1.930 fueron observados en forma sistemática durante 18 meses en un estudio de seguimiento postratamiento.

### Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

El estudio central incluyó 1.637 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 69,5 años). El 90% de las pacientes tenía una o más fracturas en el período basal. Todas las pacientes recibieron 1.000 mg de calcio por día y por lo menos 400 UI de vitamina D por día. Los resultados de un período de tratamiento de hasta 24 meses (media 19 meses), con FORTEO® (Teriparatida), demuestran una eficacia antifractura significativa.

*Efecto sobre nuevas fracturas vertebrales:* FORTEO® (Teriparatida) administrado conjuntamente con Calcio y Vitamina D, comparando con la administración de Calcio y Vitamina D solamente, redujo el riesgo de 1 o más nuevas fracturas vertebrales de un 14,3% observado en el grupo placebo a un 5% en el grupo con FORTEO® (Teriparatida). La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La reducción absoluta en riesgo fue de 9,3% y la reducción relativa fue de un 65%. FORTEO® (Teriparatida) fue eficaz en reducir el riesgo de fracturas vertebrales independientemente de la edad, la tasa de recambio óseo o DMO basal.

*Efecto sobre fracturas no vertebrales:* FORTEO® (Teriparatida) reduce significativamente el riesgo de cualquier fractura no vertebral por fragilidad incluyendo muñecas, costillas, tobillo, húmero, cadera, pie, pelvis y otras localizaciones desde un 5,5% en el grupo placebo al 2,6% en el grupo FORTEO® (Teriparatida) ( $P < 0,05$ ). La reducción absoluta de riesgo fue de 2,9% y la reducción relativa fue de 53%.

*Efecto sobre la DMO:* FORTEO® (Teriparatida) aumentó rápidamente la DMO de la espina lumbar. Ya a los 3 meses se observaron aumentos significativos, los cuales continuaron a lo largo del período de tratamiento. Después de un período de tratamiento medio de 19 meses, la DMO había aumentado 9% y 4% en la espina lumbar y la cadera, respectivamente, en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). FORTEO® (Teriparatida) fue eficaz independientemente de la edad, la tasa basal de recambio óseo, y la DMO basal.

*Histología ósea:* Los efectos de FORTEO® (Teriparatida) sobre la histología ósea fueron evaluados en biopsias de la cresta iliaca de 35 mujeres posmenopáusicas tratadas durante 24 meses como máximo con placebo o 20 microgramos o 40 microgramos de FORTEO® (Teriparatida) por día. Los aumentos en la DMO y resistencia a la fractura obtenidos con FORTEO® (Teriparatida) tuvieron lugar sin observarse toxicidad celular o efectos adversos sobre la arquitectura ósea o mineralización. Los hallazgos en las muestras óseas humanas fueron análogos a los observados en los estudios preclínicos realizados en primates.

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 1

Incidencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas:			
	Placebo (N=544) (%)	FORTEO® (N=541) (%)	Riesgo relativo (IC 95%) vs. Placebo
Fractura vertebral nueva ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22 - 0,55)
Fracturas vertebrales múltiples ( $\geq 2$ ) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09 - 0,60)
Fracturas no vertebrales por fragilidad <sup>c</sup>	5,5	2,6 <sup>d</sup>	0,47 (0,25 - 0,87)
Fracturas mayores no vertebrales por fragilidad <sup>c</sup> (cadera, radio, húmero, costillas y pelvis)	3,9	1,5 <sup>d</sup>	0,38 (0,17 - 0,86)

<sup>a</sup> La incidencia de fracturas vertebrales fue evaluada en 448 pacientes tratados con placebo y en 444 pacientes tratados con FORTEO® quienes tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento.

<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  comparado con placebo

<sup>c</sup> No se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera

<sup>d</sup>  $p \leq 0,025$  comparado con placebo

#### Eficacia postratamiento sobre fracturas:

Luego del tratamiento con FORTEO® (Teriparatida), 1.262 mujeres posmenopáusicas del estudio central se incorporaron en el estudio de seguimiento postratamiento. Después de 18 meses, aproximadamente el 50% de las mujeres de cada grupo terapéutico anterior había iniciado un tratamiento antiosteoporosis aprobado (que no incluía teriparatida) a criterio de su médico. Todas las mujeres recibieron 1.000 mg de calcio por día y por lo menos 400 UI de vitamina D por día.

Durante un período medio de 18 meses luego de la discontinuación del tratamiento con FORTEO® (Teriparatida), se observó una reducción significativa del 40% en el riesgo relativo para fracturas vertebrales nuevas en mujeres tratadas anteriormente con FORTEO® (Teriparatida), en comparación con placebo. La reducción del riesgo relativo fue similar para mujeres que recibían o no tratamiento contra la osteoporosis, del 41% y 37%, respectivamente). Durante el mismo período de observación, se observó una reducción del riesgo del 42% para fracturas no vertebrales por fragilidad en mujeres tratadas previamente con FORTEO® (Teriparatida), en comparación con placebo. Los datos de este estudio demuestran que independientemente de las opciones del tratamiento de seguimiento, el riesgo de fractura disminuyó en las mujeres tratadas previamente con FORTEO® (Teriparatida).

En un ensayo abierto, 503 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa y fractura por fragilidad que en los 3 años anteriores (83 %) habían recibido una terapia previa para la osteoporosis, fueron tratadas con FORTEO® (Teriparatida) durante un máximo de 24 meses. A los 24 meses, el incremento medio de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, con respecto al inicio del tratamiento, fue del 10,5 %, 2,6 % y 3,9 % respectivamente. El incremento medio de la DMO desde 18 hasta 24 meses fue del 1,4 %, 1,2 %, y 1,6 % en la espina lumbar, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

### Osteoporosis en el hombre

La eficacia de FORTEO® (Teriparatida) administrado una vez al día fue demostrada en un ensayo clínico doble ciego, controlado por placebo realizado en 437 hombres (edad media 58,7 años) con osteoporosis hipogonadal o idiopática. Todos los pacientes recibieron 1.000 mg de calcio por día y por lo menos 400 UI de vitamina D por día durante un período de hasta 14 meses.

En este ensayo FORTEO® (Teriparatida) aumentó rápidamente la DMO de la espina lumbar en hombres, con incrementos significativos ya a los 3 meses, los cuales se continuaron a lo largo del período de tratamiento. Luego de un período de tratamiento promedio de 12 meses, la DMO de la espina lumbar había aumentado (en promedio) un 5% y en la cadera 1%, en comparación con el placebo. Los aumentos en la DMO fueron similares en hombres con osteoporosis hipogonadal o idiopática. Teriparatida fue efectivo independientemente de la edad, la tasa basal de recambio óseo y la DMO basal.

### **Mujeres y hombres con Osteoporosis inducida por Glucocorticoides**

La osteoporosis inducida por glucocorticoides afecta tanto a mujeres como a hombres. La pérdida de la DMO ocurre temprano después de iniciar la terapia con glucocorticoides y puede continuar durante la terapia de mantenimiento con éstos.

En la primera fase de 18 meses del ensayo doble ciego, aleatorizado, con comparador activo (alendronato 10 mg/día) y de 36 meses de duración, se ha demostrado la eficacia de FORTEO® en hombres y mujeres (N=428) tratados con una terapia sistémica mantenida con glucocorticoides (equivalente a una dosis de 5 mg o mayor de prednisona durante al menos 3 meses). Al inicio del ensayo, el 28 % de los pacientes tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente. A todos los pacientes se les administraron 1.000 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D al día.

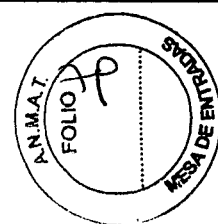
Este ensayo incluyó mujeres posmenopáusicas (N=277), mujeres premenopáusicas (N=67), y hombres (N=83). Al inicio del ensayo, las mujeres posmenopáusicas tenían una media de edad 61 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,7, una mediana de 7,5 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 34 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; las mujeres premenopáusicas tenían una media de edad de 37 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,5, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 9 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; y los hombres tenían una media de edad de 57 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,2, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona y el 24 % de los pacientes tenía una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente.

El 69 % de los pacientes completó la primera fase de 18 meses. Al final de los 18 meses, FORTEO® había incrementado de forma significativa la DMO en la columna lumbar (7,2 %) en comparación con alendronato (3,4 %) ( $p < 0,001$ ). FORTEO® incrementó también la DMO en cadera total (3,6 %) comparado con alendronato (2,2 %) ( $p < 0,01$ ) así como la del cuello femoral (3,7 %) en comparación con alendronato (2,1%) ( $p < 0,05$ ). En pacientes tratados con teriparatida, desde los 18 a 24 meses se produjo un incremento adicional de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral de 1,7 %, 0,9 % y 0,4 %, respectivamente.

A los 36 meses, el análisis de las radiografías de columna de 169 pacientes tratados con alendronato y de 173 pacientes tratados con FORTEO®, mostraron que 13 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,7 %) habían experimentado una nueva fractura vertebral frente a 3 pacientes del grupo tratado con FORTEO® (1,7 %) ( $p=0,01$ ). Asimismo se vio que 15 de los 214 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,0 %) habían experimentado una fractura no vertebral frente a los 16 de los 214 pacientes del grupo tratado con FORTEO® (7,5 %) ( $p=0,84$ ).

En mujeres premenopáusicas, el incremento de la DMO desde el inicio del ensayo a los 18 meses, fue significativamente mayor en el grupo tratado con FORTEO® en comparación con el de alendronato en columna lumbar (4,2 % frente a -1,9 %;  $p < 0,001$ ) y en cadera total (3,8 % frente a 0,9 %;  $p = 0,005$ ). De cualquier modo, no se ha demostrado un efecto significativo sobre la tasa de fracturas.

Los efectos relativos del tratamiento con FORTEO® y alendronato fueron consistentes en los subgrupos definidos por sexo, edad, región geográfica, índice de masa corporal, enfermedad subyacente, fractura vertebral



prevalente, dosis basal de glucocorticoide, uso anterior de bifosfonatos y discontinuación del glucocorticoide durante el estudio.

### CONTRAINDICACIONES

FORTEO® (Teriparatida) no deberá ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a teriparatida o a cualquiera de sus excipientes.

FORTEO® (Teriparatida) también está contraindicado en pacientes con Hipercalcemia preexistente, con Insuficiencia renal severa, en aquellos que hayan recibido anteriormente radioterapia sobre el esqueleto, que tengan elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina, y en aquellos con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria (enfermedad de Paget, Hiperparatiroidismo -Ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES y PRECAUCIONES**-) u osteoporosis inducida por glucocorticoides. Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con FORTEO® (Teriparatida).

### ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO ESPECIALES

Úse solo por indicación y bajo supervisión médica.

**Osteosarcoma:** Los estudios en ratas indicaron que Teriparatida causó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) que fue dependiente de la dosis y duración del tratamiento. El efecto fue observado con exposiciones sistémicas de teriparatida de 3 a 60 veces la dosis humana de 20 mcg. Debido a la relevancia incierta que puedan tener estos hallazgos en humanos, teriparatida debe ser administrada sólo a pacientes para quienes los potenciales beneficios superan los potenciales riesgos. Teriparatida no debe ser administrada a pacientes que tienen riesgo basal incrementado para osteosarcoma (incluyendo aquellos con enfermedad de Paget o elevaciones inexplicables de fosfatasas alcalinas, epífisis abierta o terapia de radiación que involucre el esqueleto).

**Pacientes pediátricos:** No se administre en niños. Teriparatida no ha sido estudiada en poblaciones pediátricas. La Teriparatida no deberá ser utilizada en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas.

**Hipercalcemia:** Teriparatida no ha sido estudiado en pacientes con hipercalcemia preexistente. Se deberá excluir a estos pacientes del tratamiento con Teriparatida debido a la posibilidad de exacerbación de la hipercalcemia. En pacientes normocalcémicos, se han observado aumentos leves y transitorios de las concentraciones séricas de calcio luego de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas de calcio alcanzan un máximo entre las 4 y las 6 horas y vuelven al valor basal 16 a 24 horas después de cada dosis de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Si se toman muestras de sangre de un paciente, ésta debe realizarse al menos 16 horas después de la última inyección de Teriparatida. FORTEO® (Teriparatida) puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hiper calciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.


**Trastornos óseos además de osteoporosis:** En general, los pacientes con osteopatías metabólicas que no sea la osteoporosis primaria (incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget de los huesos) y los que tienen aumentos por lo demás inexplicables de la fosfatasa alcalina deberán ser excluidos del tratamiento con Teriparatida.

Los pacientes con malignidades esqueléticas o metástasis óseas, con radioterapia externa previa o con radioterapia con implantes (braquiterapia) que comprometa el esqueleto, también deberán ser excluidos del tratamiento con Teriparatida.

**Urolitiasis Activa (sintomática):** La frecuencia de urolitiasis fue similar en pacientes tratados con Teriparatida que en aquellos tratados con placebo. La Teriparatida no ha sido estudiada en pacientes con urolitiasis activa, por lo tanto, deberá ser utilizada con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial que tiene la Teriparatida de exacerbar dicha condición. Si se sospecha de urolitiasis activa o hiper calciuria, debe considerarse una medición de la excreción de calcio úrico.

**Hipotensión:** En estudios clínicos de corto plazo realizados con Teriparatida, se observaron episodios aislados de hipotensión ortostática transitoria. Típicamente, un evento comenzaba dentro de las 4 horas de la

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

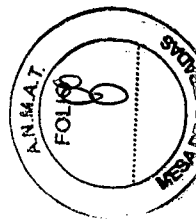
  
**ROMINA LAURINO**  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

  
**MARCELA MAURIÑO**  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

7/14

5826



administración y se resolvía en forma espontánea en el lapso de unos pocos minutos a unas horas. Cuando ocurría hipotensión ortostática transitoria, ésta tenía lugar durante las primeras dosis, era aliviada colocando a los pacientes en posición reclinada, y no impedía continuar con el tratamiento.

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

### **Embarazo y lactancia**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de la lactancia. El uso de Teriparatida está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

No se ha estudiado el efecto del tratamiento con Teriparatida sobre el desarrollo fetal en humanos. No se han realizado estudios para determinar si Teriparatida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no deberá administrarse Teriparatida a mujeres embarazadas o que están dando de lactar.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con FORTEO debe interrumpirse.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**

No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias. Sin embargo, en algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareos transitorios. Estos pacientes deben de evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis y alteración de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

Teriparatida no produjo efectos teratogénicos en ratas, ratones ni conejos.

En un estudio inicial, ratas tratadas durante casi toda su vida (dos años) con inyecciones diarias de Teriparatida se observó formación ósea exagerada e incidencia elevada de osteosarcoma dependientes de la dosis. Teriparatida no incrementó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas.

Un segundo estudio (de hasta 2 años de duración) sobre carcinogenicidad confirmó que la ocurrencia de osteosarcoma era dependiente de la dosis y la duración del tratamiento. Ratas hembra esqueléticamente maduras a las que se administró Teriparatida en dosis de 5 mcg/kg por 6 o 20 meses no desarrollaron osteosarcoma. Este nivel de no observación de efecto (sus siglas en Inglés; NOEL = non-observed-effect-level) para neoplasmas óseos corresponde a una exposición tres veces la exposición en mujeres posmenopáusicas y hombres a los que se administró 20 mcg de dosis (aproximadamente 0,3 mcg/kg), basados en el área bajo la curva (ABC).


Tampoco se observaron tumores óseos en monos hembra ovariectomizados tratados con Teriparatida en dosis de 5 mcg/kg durante 18 meses. Dicha dosis corresponda a una exposición seis veces la exposición en humanos a los que se administró una dosis subcutánea de 20 mcg (basados en una comparación de área bajo la curva - ABC).

Si bien se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos, no se observaron casos de osteosarcoma en los ensayos clínicos ni durante el estudio de seguimiento postratamiento.

Los estudios realizados en animales demostraron que un flujo sanguíneo hepático severamente reducido disminuye la exposición de la PTH al sistema de clivaje (segmentación) principal y, por consiguiente, el clearance de PTH (1-84). Los ensayos in vitro demostraron que las células fagocitarias hepáticas específicas de alta capacidad en los capilares sinusoidales hepáticos, las células hepáticas de Kupffer, más que los hepatocitos, constituyen el principal sitio para el clivaje de PTH (1-34) y de PTH(1-84) en fragmentos que posteriormente son eliminados de la circulación por vía renal. El aumento crónico de los niveles sanguíneos de PTH, como ocurre clínicamente en el hiperparatiroidismo primario o secundario, no está asociado con un riesgo elevado de osteosarcoma.

#### Mutagénesis

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

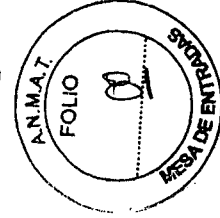
  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC.  
BUENOS AIRES, ARGENTINA

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

8/14

-Confidencial-

8



Teriparatida no fue genotóxico en ninguno de los sistemas de prueba enumerados a continuación: prueba de Ames para mutagénesis bacteriana con activación metabólica y sin ella, ensayo en linfoma de ratón para mutación celular en mamíferos, ensayos de aberración cromosómica en células de ovario de hámster hembra chino, y prueba de micronúcleo de ratón in vivo.

#### Alteración de la fertilidad

Teriparatida no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra con dosis de hasta 300 mcg/kg.

### **INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando, incluyendo aquellos que Ud. ha adquirido sin receta.

#### Hidroclorotiazida

La administración concomitante de 25 mg de hidroclorotiazida con teriparatida no afectó la respuesta de calcio sérico a la teriparatida 40 mcg. El efecto de la coadministración de una dosis mayor de hidroclorotiazida con teriparatida sobre los niveles de calcio sérico, no han sido estudiados.

#### Furosemida

La administración concomitante de furosemida intravenosa (20 a 100 mg) con 40 mcg de teriparatida en personas sanas y pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina 13 a 72 ml / min) conllevó a pequeños aumentos en los niveles de calcio sérico (2%) y de calcio en orina de 24-horas (37%), respuestas a teriparatida que no parecen ser clínicamente importantes.

#### Digoxina

Una dosis única de FORTEO no alteró el efecto de la digoxina en el intervalo de tiempo sistólico (en un electrocardiograma la onda Q inicia el cierre de la válvula aórtica, una medida del efecto cardiaco del calcio la digoxina). Sin embargo, FORTEO puede aumentar transitoriamente el calcio sérico, FORTEO debería usarse con precaución en pacientes que toman digoxina.

En un estudio en 15 voluntarios sanos a los que se administró diariamente digoxina hasta que se alcanzó el equilibrio, una dosis única de FORTEO® (Teriparatida) no alteró el efecto de la digoxina sobre el corazón. Sin embargo, informes de casos esporádicos han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a toxicidad digital. Debido a que FORTEO® (Teriparatida) incrementa de forma transitoria el calcio sérico, FORTEO® (Teriparatida) debe usarse con precaución en pacientes a los que se les administre digital.

La administración concomitante de raloxifeno o HRT con Teriparatida no alteró los efectos de Teriparatida sobre el calcio en suero u orina o sobre los eventos adversos clínicos.


Teriparatida puede inducir pequeños aumentos transitorios en el calcio sérico. FORTEO® (Teriparatida) incrementa transitoriamente el calcio sérico, con un efecto máximo observado aproximadamente entre las 4 a 6 horas posteriores a su administración. Los niveles de calcio sérico medidos por lo menos 16 horas después de la administración de FORTEO® (Teriparatida) no fueron diferentes de los niveles observados antes del tratamiento, por esa razón, si se tomase alguna muestra sanguínea de un paciente, ésta deberá ser efectuada por lo menos 16 horas después de la inyección de Teriparatida más reciente.

Teriparatida puede causar pequeños aumentos en la excreción urinaria de calcio, pero la incidencia de hipercalciuria no difirió de la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios clínicos. La hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

### **INCOMPATIBILIDADES**

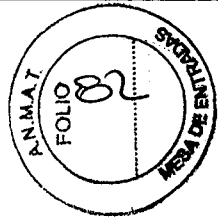
Debido a que no se han realizado estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA 9/14

5 8 2 6



## REACCIONES ADVERSAS

### Mujeres posmenopáusicas y hombres con Osteoporosis

En los ensayos clínicos con Teriparatida, un 82,8% de los pacientes que recibieron FORTEO® (Teriparatida) y un 84,5% de los pacientes que recibieron placebo comunicaron al menos un acontecimiento adverso.

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente en pacientes tratados con FORTEO® (Teriparatida) fueron náusea, dolor en miembros, cefalea y mareo.

La siguiente lista resume las reacciones adversas asociadas al uso de Teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de su comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Exploraciones complementarias**

*Poco frecuentes:* Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

### **Trastornos cardíacos**

*Frecuentes:* Palpitaciones

*Poco frecuentes:* Taquicardia

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*Frecuentes:* Anemia

### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes:* Mareo, cefalea, ciática

*Frecuencia desconocida:* Síncope

### **Trastornos del oído y del laberinto**

*Frecuentes:* Vértigo

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Frecuentes:* Disnea

*Poco frecuentes:* Enfisema

### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico

*Poco frecuentes:* Hemorroides

### **Trastornos renales y urinarios**

*Poco frecuentes:* Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional

*Frecuencia desconocida:* Falla / insuficiencia renal.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* Aumento de la sudoración

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Muy frecuentes:* Dolor en las extremidades

*Frecuentes:* Calambres musculares

*Poco frecuentes:* Mialgia, artralgia

*Frecuencia desconocida:* Calambres/ dolor de espalda\*

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**


*Frecuentes:* Hipercolesterolemia

*Poco frecuentes:* Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia

*Raras:* Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/L

### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* Hipotensión

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

10/14

-Confidencial-

21



### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Frecuentes:* Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección

*Poco frecuentes:* Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección.

*Raras:* Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)

### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* Depresión

\* Se han notificado casos serios de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia  $\geq$  1 % comparado con placebo: Vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

FORTEO® (Teriparatida) aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8 % de los pacientes tratados con FORTEO® tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7 % para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un estudio clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con Teriparatida en un 2.8% de las mujeres que recibieron FORTEO® (Teriparatida). Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de retirado el mismo. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO) relacionados con la formación de dichos anticuerpos.

### Mujeres y hombres con Osteoporosis inducida por Glucocorticoides

Durante la fase primaria (18 meses) del estudio doble ciego, simulado, controlado por comparador activo en mujeres y hombres con osteoporosis inducida por glucocorticoides, se reportó una discontinuación temprana debido a eventos adversos emergentes del tratamiento en 31 (15%) pacientes asignados a FORTEO® (N=214) y en 25 (12%) pacientes asignados a alendronato (N=214).

La tabla 2 resume todos los eventos adversos observados durante el estudio clínico en mujeres y hombres con osteoporosis inducida por glucocorticoides que pudieron tener una relación causal con FORTEO® o que ocurrieron con una diferencia  $\geq$  a 2% entre el grupo tratado con FORTEO® y el tratado con alendronato.

**Tabla 2**

Eventos adversos<sup>1</sup> de estudio clínico principal en mujeres y hombres con osteoporosis inducida por glucocorticoides

EVENTO	FORTEO® (N=214) %	Alendronato (N=214) %
<b>Porcentaje mayor en grupo de FORTEO®</b>		
Náuseas	14	7
Gastritis	7	3
Neumonía	6	3
Disnea	6	3
Insomnio	5	1



5826



Ansiedad	4	1
Herpes Zoster	3	1
<b>Porcentaje mayor en grupo de Alendronato</b>		
Infección del tracto urinario	6	9
Dispepsia	3	7
Naso faringitis	3	5
Rash	1	5
Disminución de peso	0	4

<sup>1</sup> Eventos adversos que pudieron tener una relación causal con FORTEO<sup>®</sup> o que ocurrieron con una diferencia  $\geq$  a 2% entre el grupo tratado con FORTEO<sup>®</sup> y el tratado con alendronato.

Desde la introducción de FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) al mercado también se han reportado los siguientes eventos adversos:

- Posibles (menos de 1 de cada 1000 pacientes tratados con Teriparatida) eventos alérgicos presentados justo después de la inyección como: disnea aguda, edema oro / facial, urticaria generalizada y dolor de pecho.
- Hipercalemia mayor a 2.76 mmol/L (11 mg/dL) en menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Teriparatida e hipercalemia mayor a 3.25 mmol/L (13 mg/dL) en menos de 1 de cada 1000 pacientes tratados con Teriparatida.
- Eventos relacionados con el sitio y técnicas de inyección incluyen dolor, hinchazón, eritema, moretón localizado, prurito y sangrado menor en la zona de inyección (menos de 1 de cada 30 pacientes tratados con Teriparatida). Todos ellos fueron moderados y transitorios.
- Espasmos musculares, por ejemplo en piernas o espalda, fueron reportados comúnmente ( $\geq$  de 1 en 100 y  $<$  de 1 en 10) en pacientes tratados con FORTEO<sup>®</sup>; algunas veces poco después de la primera dosis. Espasmos serios a nivel de espalda han sido reportados muy raramente ( $<$  de 1 en 10,000) en pacientes tratados con FORTEO<sup>®</sup>.

FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) incrementa transitoriamente el calcio sérico, con un efecto máximo observado aproximadamente entre las 4 a 6 horas posteriores a su administración. Los niveles de calcio sérico medidos por lo menos 16 horas después de la administración de FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) no fueron diferentes de los niveles observados antes del tratamiento. En estudios clínicos, la frecuencia de por lo menos 1 episodio de hipercalemia transitoria entre las 4 a 6 horas posteriores a la administración de FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) fue incrementada de 1,5% en mujeres tratadas con placebo a 11,1% en mujeres tratadas con FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) y de 0% en hombres tratados con placebo a 6,0% en hombres tratados con FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida). El número de pacientes tratados con FORTEO<sup>®</sup> (Teriparatida) en los cuales se verificó, a través de medidas consecutivas, una hipercalemia transitoria fue de 3,0% en mujeres y 1,3% en hombres.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura.-La dosis recomendada es de 20 microgramos administrada por vía subcutánea una vez al día.

Aumento de la masa ósea en hombres con osteoporosis hipogonadal o primaria de alto riesgo de fractura.- La dosis recomendada es de 20 microgramos administrada por vía subcutánea una vez al día.

Tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis inducida por glucocorticoides, con alto riesgo de fractura.- La dosis recomendada es de 20 microgramos administrada por vía subcutánea una vez al día.

FORTEO<sup>®</sup> debe ser administrado como una inyección subcutánea en el muslo o la pared abdominal. No hay datos disponibles sobre la seguridad o eficacia sobre la administración de la inyección intravenosa o intramuscular de FORTEO<sup>®</sup>.

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

  
MARCELA MAURINO 12/14  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-

5826



FORTEO® debería administrarse inicialmente en el paciente sentado o acostado por si aparecen síntomas de hipotensión ortostática.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. FORTEO® es un líquido transparente e incoloro. No use el producto si presenta partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.

Duración del tratamiento.-La seguridad y eficacia del FORTEO® no han sido evaluadas más allá de 2 años (24 meses) de tratamiento. En consecuencia, no se recomienda el uso del medicamento durante más de 2 años (24 meses). El ciclo de 24 meses de tratamiento con FORTEO® no debe de repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida, los pacientes pueden continuar con otros tratamientos contra la osteoporosis.

Se debe enseñar a los pacientes el uso de técnicas de inyección correctas. Por favor, remítase al Manual del Usuario para instrucciones de uso del dispositivo.

### **SOBREDOSIS**

Signos y síntomas: No se informaron casos de sobredosis durante la realización de los ensayos clínicos. Teriparatida ha sido administrada en forma segura en dosis únicas de hasta 100 microgramos y en dosis repetidas de hasta 60 microgramos / día durante 6 semanas.

Los efectos de una sobredosis que podrían esperarse incluyen hipercalcemia retardada y riesgo de hipotensión ortostática. También pueden ocurrir náuseas, vómitos, mareos, y cefalea.

Experiencia en sobredosis basada en notificaciones espontáneas después de la comercialización: En reportes espontáneos post-mercadeo, han habido casos de error en la medicación en los cuales todo el contenido (hasta 800 microgramos) que se encontraba en el dispositivo de inyección fue administrado como una dosis simple. Eventos adversos transitorios reportados incluyeron náuseas, debilidad / letargo e hipotensión. En algunos casos no ocurrieron eventos adversos como resultado de una sobredosis. No se han reportado fatalidades relacionadas con sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis: No existe antídoto específico para Teriparatida. El tratamiento de la sospecha de sobredosis deberá incluir interrupción de la administración de Teriparatida, control del nivel sérico de calcio e implementación de medidas de apoyo apropiadas, como hidratación.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar entre 2°C y 8°C (en refrigerador).

No congelar. No utilizar el producto si se ha congelado

Después de utilizar el dispositivo por primera vez, puede ser usado hasta 28 días si se conserva a una temperatura entre 2°C y 8°C. Luego de este lapso, el dispositivo deberá ser desechado aunque quede solución dentro de él.

### **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

Para las instrucciones de uso del dispositivo prellenado que contiene Teriparatida, remítase al Manual del Usuario.

El aspecto de FORTEO® (Teriparatida) deberá ser translúcido e incoloro. No utilizarlo si se observan partículas sólidas o si la solución se ha vuelto turbia o ha cambiado de color.

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

CDS18ABR07 -SmPC29AUG09  
v1.0 (31MAY12)

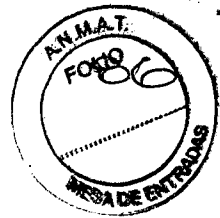
**ROMINA LAURINC-Confidencial-**

APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

*Marcela Mauriño* 13/14  
**MARCELA MAURIÑO**  
CO-DIRECTORA TECNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

81

5826



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**PRESENTACION**

Cartuchos de vidrio tipo I siliconados cerrados herméticamente con tapón de goma y tapas de aluminio. Cada envase contiene un inyector (dispositivo) prellenado, descartable de 2,4 con 250 mcg/ml de Teriparatida. Este dispositivo es adecuado para ser utilizado con agujas Becton Dickinson. No se incluyen agujas.

Elaborado por Lilly France, F-67640 Fegersheim, Francia

**Argentina:** Venta bajo receta Médica. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50884 Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

  
**ROMINA LAURINO**  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
**MARCELA MAURIÑO**  
CO-DIRECTORA TECNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



**FORTEO®**  
**Teriparatida inyectable (de origen ADNr)**  
**Inyector (Dispositivo) prellenado, descartable de 2,4 ml**

**Manual del usuario**

Logo Lilly

## Instrucciones de uso

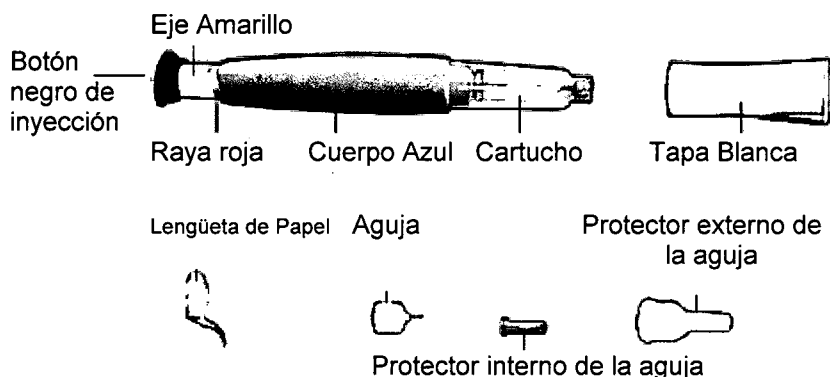
**Antes de usar su nuevo dispositivo de FORTEO®, por favor lea completamente la sección anterior y posterior de éste Manual de Uso. Siga cuidadosamente las instrucciones cuando use su nuevo dispositivo de FORTEO®**

**No comparta su dispositivo ni sus agujas toda vez que una infección o enfermedad puede ser propagada de una persona a otra.**

**Su dispositivo contiene una cantidad de FORTEO® suficiente para 28 días de tratamiento. Descarte su dispositivo 28 días después del primer uso, incluso si no está completamente vacío. No inyecte más de una dosis de FORTEO® en el mismo día.**

**No transfiera FORTEO® a una jeringa.**

### Partes del Dispositivo\*



\* Agujas no incluidas. Agujas Becton, Dickinson and Company para inyector descartables número 29 ó 31 pueden ser usadas con su dispositivo.


**Lávese siempre las manos antes de cada inyección. Prepare la zona de aplicación siguiendo las instrucciones dadas por su profesional de la salud.**

CM29OCT10  
v2.0 (30MAY11)


**ROMINA LAURINO**  
 APODERADA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC  
 SUC ARGENTINA


**MARCELA MAURINO**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

**1**  
**Retire la Tapa Blanca del dispositivo**



**2**  
**Coloque una nueva aguja**






Retire la lengüeta de papel del protector externo de la aguja

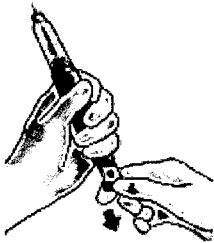
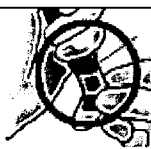

Presione la aguja **directamente** contra el cartucho que contiene FORTEO®.

Enrosque la aguja hasta que quede firmemente ajustada.

Retire la cubierta protectora externa de la aguja y **consérvela.**

Cubierta protectora externa

**3**  
**Marque la dosis**

Tire el botón negro de inyección **hasta que éste se detenga.**

Asegúrese de que se vea la **raya roja.**


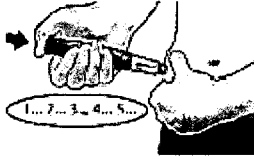
Retire la cubierta protectora interna de la aguja y descártela.

Si Ud. no puede tirar del botón negro de inyección vea *Solución de Problemas, Problema E* en la parte posterior de éste Manual.

Raya Roja

Cubierta protectora interna de la aguja

**4**  
**Inyecte la dosis**

Pellizque ligeramente una porción de piel de su muslo o abdomen e introduzca la aguja directamente bajo su piel.

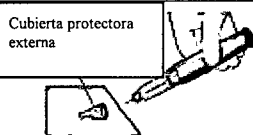
Presione el botón negro de inyección hasta que éste se detenga. Manténgalo presionado y **cuente hasta 5 l-e-n-t-a-m-e-n-t-e.** Luego retire la aguja de la piel.

**IMPORTANTE****5  
Confirme  
la dosis**

**Luego de completar la inyección:**  
Una vez la aguja es retirada de la piel, **asegúrese** de que el botón negro de inyección haya sido presionado en su totalidad. Si no se ve el eje amarillo, Ud. ha completado los pasos para inyectarse su dosis correctamente.



Ud. **NO** debe ver ninguna parte del eje Amarillo. Si Ud. lo hace y ya se ha inyectado la dosis, no se inyecte una segunda vez en el mismo día. Sin embargo, **Ud. DEBE reconfigurar su dispositivo de FORTEO®** (vea Solución de Problemas, Problema A en la parte posterior de éste Manual).

**6  
Retire  
la  
aguja**

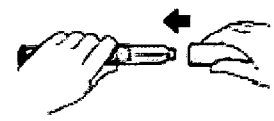
Vuelva a colocar la cubierta protectora externa de la aguja.



Desenrosque la aguja en su totalidad dando unas 3 a 5 vueltas completas a la cubierta protectora externa.



Retire la aguja y descártela de acuerdo con las instrucciones de su profesional de la salud.



Vuelva a colocar la Tapa blanca. Coloque su dispositivo de FORTEO® en refrigeración inmediatamente después de su uso.

**Para mayor información, o si tiene alguna pregunta, consulte por favor la parte posterior de éste Manual.**

Lilly

  
**ROMINA LAURINO**  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC.  
SUC ARGENTINA

  
**MARCELA MAURIÑO**  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA



**FORTEO®**  
**Teriparatida inyectable (de origen ADNr)**  
*Inyector (Dispositivo) prellenado, descartable de 2,4 ml*

### Solución de Problemas

#### Problema

**A.** El eje Amarillo aún se ve luego de haber presionado el botón negro de inyección. Como puedo reconfigurar mi dispositivo de FORTEO®?



#### Solución

Para reconfigurar su dispositivo, siga los pasos descritos a continuación:

- 1) **Si Ud ya se ha inyectado. NO se inyecte una segunda vez en el mismo día.**
- 2) Retire la aguja.
- 3) Inserte una nueva aguja, retire la cubierta protectora externa de la aguja y consérvela.
- 4) Tire del botón negro para inyección hasta que éste se detenga. Asegúrese de que vea la raya roja.
- 5) Retire la cubierta protectora interna de la aguja y descártela.
- 6) Apunte la aguja hacia abajo dentro de un recipiente vacío. Presione el botón negro de inyección hasta que éste se detenga. Manténgalo presionado y cuente hasta 5 l-e-n-t-a-m-e-n-t-e. Ud. Puede ver un pequeño chorro o una gota de líquido. **Cuando haya terminado, el botón negro de inyección debe estar presionado en su totalidad.**
- 7) Si Ud. aún ve el eje amarillo, por favor contacte a la afiliada de Lilly en su país o a su profesional de la salud.
- 8) Vuelva a colocar el protector externo de la aguja. Desenrosque la aguja en su totalidad dando unas 3 a 5 vueltas completas a la cubierta protectora externa. Retire la aguja y descártela de acuerdo con las instrucciones de su profesional de la salud. Vuelva a colocar la tapa blanca y coloque su dispositivo en refrigeración.

Ud. puede prevenir éste problema si **siempre usa una aguja NUEVA para cada inyección y presiona el botón negro de inyección en su totalidad y cuenta hasta 5 l-e-n-t-a-m-e-n-t-e.**


**B.** Como puedo saber si mi dispositivo de FORTEO® funciona?



El dispositivo de FORTEO® está diseñado para inyectar una dosis completa cada vez que éste es usado siguiendo las *Instrucciones de Uso* descritas en éste Manual. El botón negro de inyección estará presionado en su totalidad demostrando que una dosis completa ha sido inyectada desde su dispositivo.

Recuerde usar una aguja nueva cada vez que se inyecte para asegurarse que su dispositivo de FORTEO® trabajará adecuadamente.

CM29OCT10  
v2.0 (30MAY11)

  
**ROMINA LAURINO**  
 APODERADA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC  
 SUC ARGENTINA

  
**MARCELA MAURINO**  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-



**C. Veo un a burbuja de aire en mi dispositivo de FORTEO®.** →

Una pequeña burbuja de aire no afectará su dosis ni le causará daño alguno. Ud. puede continuar con la inyección de sus dosis tal como lo hace habitualmente.

**D. No puedo retirar la aguja.** →

- 1) Coloque la cubierta protectora externa de la aguja.
- 2) Utilice la cubierta protectora externa de la aguja para retirarla.
- 3) Desenrosque la aguja en su totalidad dando unas 3 a 5 vueltas completas a la cubierta protectora externa.
- 4) Si Ud. aún no puede retirar la aguja, pida ayuda a alguien.

**E. Que debo hacer si no puedo tirar del botón negro para inyección?** →

**Cámbiense a un nuevo dispositivo de FORTEO® para recibir su dosis según lo indicado por su profesional de la salud.**

Esto indicará que Ud. ha utilizado ahora toda la cantidad de medicamento que puede ser inyectada en forma exacta incluso si Ud. aún puede ver algo de medicamento en el cartucho.

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



## Limpieza y Almacenamiento

### Limpieza de su nuevo dispositivo de FORTEO®

- Limpie la parte externa de su nuevo dispositivo de FORTEO® con un paño húmedo.
- No coloque su dispositivo de FORTEO® en el agua ni lo lave o limpie con algún líquido.

### Almacenamiento de su nuevo dispositivo de FORTEO®

- Coloque su dispositivo de FORTEO® en refrigeración inmediatamente después de su uso. Lea y siga las instrucciones sobre como almacenar el producto en el inserto que viene dentro de la caja de su dispositivo.
- No almacene el dispositivo de FORTEO® con la aguja colocada ya que esto puede provocar la formación de burbujas de aire en el cartucho.
- Almacene el dispositivo de FORTEO® con la tapa blanca colocada.
- Nunca almacene el dispositivo de FORTEO® en la congeladora.
- Si el producto ha sido congelado, descarte el dispositivo y use uno nuevo.
- Si su dispositivo de FORTEO® ha sido dejado fuera de refrigeración, no lo descarte. Coloque el dispositivo de nuevo en refrigeración y contacte a la afiliada de Lilly en su país.

## Eliminación de las agujas y del dispositivo de FORTEO®

### Eliminación de las agujas y del dispositivo de FORTEO®

- Antes de descartar el dispositivo de FORTEO®, asegúrese de retirar la aguja del dispositivo.
- Descarte su dispositivo de FORTEO® y las agujas utilizadas según las instrucciones de su profesional de la salud y las políticas locales e institucionales.
- Descarte el dispositivo 28 días después del primer uso.

## Otras notas importantes

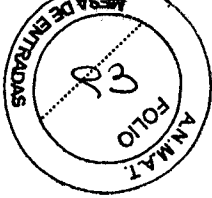
- El dispositivo de FORTEO® contiene producto para 28 días de tratamiento.
- No transfiera el producto a una jeringa.
- Escriba la fecha de su primera inyección en un calendario.
- Lea y siga las *instrucciones para el uso del producto* incluidas en el inserto que viene dentro de la caja del dispositivo.
- Revise la etiqueta de su dispositivo de FORTEO® para asegurarse que Ud. tiene el producto correcto y que éste no ha expirado.
- Contacte a la afiliada de Lilly en su país si Ud. nota lo siguiente:
  - El dispositivo de FORTEO® aparece dañado.
  - El contenido del cartucho NO está claro, incoloro y libre de partículas.
- Use una nueva aguja para cada inyección.
- Durante la inyección Ud. puede oír uno o más 'clicks'. Esto es parte de la operación normal de su dispositivo.
- No se recomienda el uso del dispositivo de FORTEO® en personas ciegas o con deterioro de la visión sin la ayuda de una persona capacitada en el uso correcto del producto.
- Mantenga el dispositivo de FORTEO® lejos del alcance de los niños.

  
 ROMINA LAURINO  
 APODERADA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC  
 SUC ARGENTINA

  
 MARCELA MAURIÑO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CM29OCT10  
 v2.0 (30MAY11)

5826



### Información de Contacto

Si Ud. tiene alguna pregunta o necesita ayuda con el uso de su dispositivo de FORTEO<sup>®</sup>, contacte a la afiliada de Lilly en su país o a su profesional de la salud.

Fabricado por Lilly France, F-67640 Fegersheim, Francia.

Importado por:

**ARGENTINA:** Venta bajo receta. Industria Francesa. MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 50.884. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Livio Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas. Fecha última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_

FORTEO<sup>®</sup> es una marca registrada de Eli Lilly and Company.  
Copyright © 2007, 2011 Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

Ultima revisión: DD/MMM/AAAA

Lilly

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC.  
SUC ARGENTINA

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA