

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Preotact 100 microgramas pó e solvente para solução injectável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia com 1,61 mg de hormona paratiroideia, correspondente a 14 doses.

Após reconstituição, cada dose de 71.4 microlitros contém 100 microgramas de hormona paratiroideia produzida em *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

Pó branco a esbranquiçado e solvente transparente incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Preotact é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fracturas (ver secção 5.1).

Demonstrou-se haver uma redução significativa da incidência de fracturas vertebrais, mas não da anca.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 100 microgramas de hormona paratiroideia, administrada uma vez ao dia.

Os doentes devem tomar suplementos de cálcio e de vitamina D caso a ingestão na dieta seja insuficiente.

Os dados suportam um tratamento contínuo com Preotact até 24 meses (ver secção 4.4).

Após tratamento com Preotact, os doentes podem ser tratados com um bisfosfonato para aumento adicional da densidade mineral óssea (ver secção 5.1).

Populações especiais

Compromisso Renal

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30 a 80 ml/min). Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal grave. Por esta razão, Preotact não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Afecção hepática

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com afecção hepática ligeira ou moderada (*score* total de 7 a 9 na escala de Child-Pugh). Não existem dados disponíveis para doentes com afecção hepática

grave. Por esta razão, Preotact não deve ser utilizado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Preotact não foram estudadas em doentes com menos de 18 anos de idade. Não existe utilização relevante de Preotact em doentes pediátricos para o tratamento de osteoporose com elevado risco de fracturas.

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose com base na idade (ver secção 5.2).

Modo de administração

A dose é administrada por injeção subcutânea no abdómen.

Os doentes devem ser ensinados a utilizar técnicas adequadas de injeção (ver secção 6.6). Na embalagem é incluído um manual do utilizador para ensinar os doentes a utilizar correctamente a caneta.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Preotact está contra-indicado em doentes

- com hipersensibilidade à hormona paratiroideia ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1)
- que estejam sujeitos ou tenham previamente sido sujeitos a radioterapia óssea
- com neoplasias ou metástases ósseas
- com hipercalcemia pré-existente e outros distúrbios do metabolismo fosfo-cálcico
- com doenças ósseas metabólicas para além da osteoporose primária (incluindo hiperparatiroidismo e doença de Paget dos ossos)
- com aumentos inexplicados da fosfatase alcalina específica dos ossos
- com insuficiência renal grave
- com insuficiência hepática grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização dos doentes durante o tratamento

Os doentes que iniciam a terapêutica com Preotact devem ser monitorizados aos meses 1, 3 e 6 para detecção de níveis elevados de cálcio sérico e/ou urinário. A monitorização para além dos 6 meses não está recomendada em doentes cujo cálcio sérico total esteja dentro dos limites normais aos 6 meses.

Foi observado um aumento do cálcio sérico durante o tratamento com Preotact. As concentrações séricas de cálcio atingem um máximo entre as 6 e as 8 horas após a administração da dose e voltam aos valores basais às 20 a 24 horas após cada administração de hormona paratiroideia. Por esta razão, caso sejam colhidas amostras de sangue aos doentes para monitorização dos níveis de cálcio, tal deve ser realizado pelo menos 20 horas após a última injeção.

Tratamento de níveis séricos de cálcio elevados

Os doentes com cálcio sérico elevado persistente (acima do limite superior normal) devem ser avaliados quanto a doenças subjacentes (por ex. hiperparatiroidismo). Caso não se encontre qualquer condição subjacente, devem ser seguidos os seguintes procedimentos de controlo:

- Os suplementos de cálcio e de vitamina D devem ser retirados
- A frequência da posologia de Preotact deve ser alterada para 100 microgramas dia sim, dia não
- Caso se mantenham os níveis elevados, deve-se interromper a terapêutica com Preotact e o doente deve ser monitorizado até que os valores alterados voltem ao normal

Precauções a ter em conta em

doentes com hipercalcúria pré-existente

Preotact foi estudado em doentes com hipercalcúria pré-existente. Nestes doentes, a probabilidade do tratamento com Preotact de exacerbar a hipercalcúria subjacente foi maior.

doentes com urolitíase

Preotact não foi estudado em doentes com urolitíase activa. Preotact deve ser utilizado com precaução em doentes com urolitíase activa ou prévia.

doentes sob terapêutica com glicosídeos cardíacos

Deve-se ter precaução com doentes sob terapêutica com glicosídeos cardíacos devido ao risco de toxicidade por digitálicos em caso de desenvolvimento de hipercalcemia (ver secção 4.5).

Duração do tratamento

Estudos em ratos indicam uma incidência aumentada de osteosarcoma com a administração prolongada de Preotact (ver secção 5.3). A ocorrência de osteosarcoma apenas ocorreu com doses que originavam exposições sistémicas mais de 27 vezes superiores às observadas no ser humano com a dose de 100 microgramas. Até que estejam disponíveis mais dados clínicos, o período de tratamento recomendado de 24 meses não deve ser ultrapassado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A hormona paratiroideia é um péptido natural que não é metabolizado pelas enzimas microsomáticas hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ex. isoenzimas do citocromo P450) e também não as inibe. Além disso, a hormona paratiroideia não se liga às proteínas e possui um reduzido volume de distribuição. Por esta razão, não se espera uma interacção com outros medicamentos e não foram realizados estudos específicos de interacção medicamentosa. Não foi identificado um potencial para interacção medicamentosa no programa clínico.

A partir do conhecimento do mecanismo de acção, a utilização concomitante de Preotact e glicosídeos cardíacos pode predispor os doentes a toxicidade digitálica caso ocorra hipercalcemia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de hormona paratiroideia em mulheres com potencial para engravidar, durante a gravidez e o aleitamento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais são incompletos (ver secção 5.3).

A hormona paratiroideia não deve ser utilizada em mulheres com potencial para engravidar, durante a gravidez nem o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Uma vez que foram descritos alguns episódios de tonturas em doentes tratados com Preotact, os doentes devem abster-se de conduzir ou de utilizar máquinas até que os sintomas tenham desaparecido.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes dados de reacções adversas (RAM) baseiam-se em dois ensaios controlados por placebo que envolveram 2,642 mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, das quais 1,341 receberam hormona paratiroideia. Cerca de 71,4% das doentes tratadas com hormona paratiroideia notificaram pelo menos uma RAM.

A hipercalcemia e/ou hipercaleiúria reflectem as acções farmacodinâmicas conhecidas da hormona paratiroideia sobre o tracto gastrointestinal, os rins e os ossos. Foi notificada hipercalcemia em 25,3% das doentes e hipercaleiúria em 39,3% das doentes tratadas com Preotact. A hipercalcemia foi transitória e foi notificada com mais frequência nos 3 primeiros meses de tratamento. Foi controlada durante o programa clínico através da monitorização dos valores laboratoriais e da utilização de um algoritmo de controlo pré-especificado (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

A outra RAM notificada com muita frequência foi náuseas.

A tabela seguinte mostra de forma geral as RAMs cuja incidência é, pelo menos, 0,5 % superior no grupo que recebeu hormona paratiroideia em comparação com o placebo. São utilizadas as seguintes categorias para classificar as reacções adversas por frequência de ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); e muito raros ($< 1/10,000$), incluindo comunicações isoladas.

Classes de sistemas de órgãos	Hormona paratiroideia N=1341 (%)
Infecções e infestações	
<i>Pouco frequentes</i>	
Gripe (<i>Influenza</i>)	0,5
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Muito frequentes</i>	
Hipercalcemia	25,3
<i>Frequentes</i>	
Aumento dos níveis sanguíneos de cálcio	3,1
<i>Pouco frequentes</i>	
Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina	0,8
Anorexia	0,6
Aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico	0,6
Doenças do sistema nervoso	
<i>Frequentes</i>	
Cefaleias	9,3
Tonturas	3,9
<i>Pouco frequentes</i>	
Disgeusia	0,8
Parosmia	0,7
Cardiopatias	
<i>Frequentes</i>	
Palpitações	1,0
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	
Náuseas	13,5

<i>Frequentes</i>	
Vómitos	2,5
Obstipação	1,8
Dispepsia	1,3
Diarreia	1,0
<i>Pouco frequentes</i>	
Dor abdominal	0,8

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

<i>Frequentes</i>	
Cãibras musculares	1,1
Dor nas extremidades	1,1
Lombalgias	1,0

Doenças renais e urinárias

<i>Muito frequentes</i>	
Hipercaleiúria	39,3
<i>Frequentes</i>	
Aumento da razão cálcio/creatinina na urina	2,9
Aumento dos níveis de cálcio na urina	2,2

Perturbações gerais e alterações no local de administração

<i>Frequentes</i>	
Eritema no local da injeção	2,6
Fadiga	1,8
Astenia	2
<i>Pouco frequentes</i>	
Irritação no local da injeção	0,9

Preotact aumenta as concentrações séricas de ácido úrico. De todos os indivíduos que receberam 100 microgramas de hormona paratiroideia, foi notificado aumento do ácido úrico no sangue em 8 indivíduos (0,6%) e hiperuricémia em 5 indivíduos (0,4%). Apesar de ter sido notificado gota, artralgia e nefrolitíase como RAMs, a relação entre o aumento do ácido úrico e a administração de Preotact não foi completamente estabelecida.

Anticorpos contra a hormona paratiroideia

Num grande ensaio clínico de fase III, foram detectados anticorpos contra a hormona paratiroideia em 3% das mulheres tratadas com Preotact em comparação com 0,2% das que receberam o placebo. Nestas mulheres com título positivo, não houve evidência de reacções de hipersensibilidade, reacções alérgicas, efeitos sobre a resposta da densidade mineral óssea, nem efeitos sobre o cálcio sérico.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

No programa clínico de Preotact, foi notificada sobredosagem acidental.

Preotact foi administrado em doses únicas até 5 microgramas/kg e em doses repetidas até 3 microgramas/kg/dia durante 3 dias e até 2,5 microgramas/kg/dia durante 7 dias. Os efeitos de uma sobredosagem que se podem esperar incluem hipercalcemia retardada, náuseas, vómitos, tonturas e cefaleias.

Tratamento da sobredosagem

Não existe um antídoto específico para Preotact. O tratamento de uma sobredosagem suspeita deve incluir uma descontinuação temporária de Preotact, monitorização do cálcio sérico e implementação

de medidas apropriadas de suporte, tais como hidratação. Devido à relativamente curta duração da acção farmacológica de Preotact, não devem ser necessárias medidas adicionais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Homeostase do Cálcio: hormonas da paratiroide e análogas, código ATC: H05AA03

Mecanismo de acção

Preotact contém hormona paratiroideia humana recombinante que é idêntica ao polipéptido fisiológico de 84 aminoácidos de comprimento.

As acções fisiológicas da hormona paratiroideia incluem a estimulação da formação óssea através de efeitos directos sobre as células formadoras dos ossos (osteoblastos), aumento indirecto da absorção intestinal de cálcio e aumento da reabsorção tubular de cálcio e da excreção de fosfato pelos rins.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos da hormona paratiroideia sobre os ossos dependem do padrão de exposição sistémica. Os aumentos transitórios dos níveis de hormona paratiroideia após injeção subcutânea de Preotact estimulam a formação de osso novo nas superfícies trabeculares e corticais (periosteais e/ou endosteais) dos ossos através de uma estimulação preferencial da actividade osteoblástica sobre a actividade osteoclástica.

Efeitos sobre as concentrações séricas de cálcio

A hormona paratiroideia é o principal regulador da homeostase sérica de cálcio. Em resposta às doses subcutâneas de Preotact (100 microgramas de hormona paratiroideia), os níveis séricos de cálcio total aumentam gradualmente e atingem a concentração máxima (aumento médio em 129 doentes, 0,15 mmol/l) cerca das 6 a 8 horas após a administração. No geral, os níveis séricos de cálcio voltam aos valores basais às 24 horas após a administração.

Com base em dois ensaios controlados com placebo que envolveram 2,642 mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas, foi notificada hipercalcemia em 25,3% das doentes tratadas com Preotact em comparação com 4,5% das doentes tratadas com placebo. A hipercalcemia foi transitória e foi notificada com mais frequência nos 3 primeiros meses de tratamento. Foi controlada durante o programa clínico através da monitorização dos valores laboratoriais e da utilização de um algoritmo de controlo pré-especificado. (ver secções 4.3 e 4.4).

Eficácia clínica

Efeito sobre a incidência de fracturas

O estudo piloto foi um estudo de fase III (TOP) de 18 meses, em dupla ocultação e controlado com placebo sobre o efeito de Preotact sobre a incidência de fracturas em mulheres pós-menopáusicas osteoporóticas.

Um total de 2,532 doentes (1286 Preotact e 1246 placebo), com idades compreendidas entre os 45 e os 94 anos (8,1% entre os 45-54 e 11,4% \geq 75 anos) foi aleatorizado de forma a receber 100 microgramas/dia ou placebo com suplementos diários de cálcio (700 mg) e de vitamina D (400 UI).

No geral, cerca de 19% dos indivíduos em cada grupo de tratamento apresentavam pelo menos 1 fractura vertebral prevalente na *baseline*. O *score T* lombar médio basal foi de cerca de -3,0 em cada grupo de tratamento.

Das 2,532 doentes aleatorizadas com intenção de tratar (ITT), um total de 59 tinha tido pelo menos uma nova fractura vertebral, placebo: 42 (3,37%) – Preotact: 17 (1,32%), $p=0,001$. As doentes no grupo de tratamento com Preotact tiveram uma redução relativa do risco de novas fracturas vertebrais de 61% ao mês 18 quando comparadas com as doentes do grupo de placebo.

De forma a prevenir uma ou mais novas fracturas vertebrais, 48 mulheres tiveram que ser tratadas durante um período mediano de 18 meses na população geral. No caso de doentes com fracturas pré-existentes, o número necessário tratar (NNT) é de 21 doentes.

Não houve uma diferença significativa entre os grupos de tratamento na incidência de quaisquer fracturas clínicas não-vertebrais: 5,52% para Preotact vs. 5,86% para o placebo.

A redução de fracturas mais relevante foi observada nas doentes com elevado risco de fracturas, tal como as doentes com fracturas prévias e doentes com um *score T* de espinal-medula ≤ -3 .

Relativamente poucas doentes pós-menopáusicas há menos de 5 anos e com idades entre 45-54 anos foram incluídas no ensaio de fase III (2-3%). Os resultados destas doentes não foram diferentes dos resultados do ensaio no geral.

Efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO)

No ensaio piloto, Preotact aumentou a DMO na espinal-medula em 6,5% após 18 meses de tratamento em comparação com -0,3% com o placebo ($p<0,001$). Foram observados aumentos significativos da DMO na anca (total, colo do fémur, trocânter) no *endpoint* do estudo, 1,0, 1,8 e 1,0%, respectivamente, com Preotact versus -1,1, -0,7 e -0,6% com o placebo ($p<0,001$).

A continuação do tratamento até aos 24 meses numa extensão deste estudo sem ocultação resultou numa continuação do aumento da DMO. O aumento da DMO da espinal-medula e do colo do fémur em relação ao valor basal foi de 6,8% e de 2,2%, respectivamente, em doentes tratadas com Preotact.

Os efeitos de Preotact sobre a arquitectura óssea foram avaliados através de tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) e TCQ periférica. A DMO trabecular volumétrica da espinal-medula aumentou 38% em relação ao valor basal aos 18 meses. De igual forma, a DMO trabecular volumétrica na anca total aumentou 4,7%. Ocorreram aumentos similares no colo do fémur, trocânter e região intertrocanteriana. O tratamento com Preotact reduziu a DMO cortical volumétrica (medida no rádio distal e no eixo médio da tibia), enquanto que a circunferência periosteal ou os índices de força óssea cortical se mantiveram.

No ensaio de 24 meses de terapêutica combinada com alendronato (PaTH), os efeitos de Preotact sobre a arquitectura óssea foram também avaliados através de TCQ. A DMO trabecular volumétrica na espinal-medula aumentou 26, 13 e 11% (Preotact, Preotact e alendronato e alendronato, respectivamente) em relação ao valor basal aos 12 meses. De igual forma, a DMO trabecular volumétrica na anca total aumentou 9, 6 e 2%, respectivamente, nos 3 grupos.

Tratamento da osteoporose com terapêutica combinada e sequencial

O estudo PaTH foi promovido pelo *National Institute of Health* (NIH), aleatorizado, controlado com placebo, com duração de 2 anos, multicêntrico e em dupla ocultação com Preotact e alendronato em monoterapia e em associação para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. Os critérios de inclusão foram mulheres entre os 55 e os 85 anos de idade com *score T* de DMO inferiores a -2,5 ou inferiores a -2 e pelo menos um factor de risco adicional para fracturas. Todas as mulheres receberam suplementos de cálcio (400-500 mg) e de vitamina D (400 UI).

Um total de 238 mulheres pós-menopáusicas, foi distribuído aleatoriamente por um dos seguintes grupos de tratamento: Preotact (100 microgramas de hormona paratiroideia), alendronato (10 mg) ou uma associação de ambos e foi seguido durante 12 meses. No segundo ano do estudo, as mulheres do

grupo original de Preotact foram distribuídas aleatoriamente de forma a receberem alendronato ou placebo e as mulheres dos outros dois grupos receberam alendronato.

Na *baseline*, um total de 165 mulheres (69%) apresentava um *score T* inferior a -2,5 e 112 (47%) notificaram pelo menos uma fractura após a menopausa.

Um ano de terapêutica apresentou os seguintes resultados: os aumentos da DMO da espinal-medula acima do valor basal foram idênticos nos grupos de Preotact e de terapêutica combinada (6,3 e 6,1%, respectivamente), mas de alguma forma inferiores no grupo do alendronato (4,6%). Os aumentos da DMO na anca total foram de 0,3, 1,9 e 3,0% nos 3 grupos, respectivamente.

No final do ano 2 (12 meses após descontinuação de Preotact), houve um aumento médio de 12,1% da DMO espinal medida por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) nas doentes que receberam alendronato durante o segundo ano. Nas doentes que receberam placebo durante o segundo ano, a percentagem média de aumento foi de 4,1% em comparação com o valor basal, mas diminuiu ligeiramente em comparação com o final dos 12 meses de tratamento com Preotact. Quanto à alteração média da DMO da anca, houve um aumento de 4,5% em relação ao valor basal com um ano de alendronato em comparação com uma diminuição de 0,1% após um ano de placebo.

Preotact em associação com a terapêutica hormonal de substituição (THS) em 180 mulheres pós-menopáusicas demonstrou aumentar significativamente a DMO da espinal-medula aos 12 meses em comparação com a THS isolada (7,1% vs. 1,1%, $p < 0,001$). A associação foi eficaz, independentemente da idade, taxa de *turnover* ósseo ou DMO basais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A administração subcutânea de 100 microgramas de hormona paratiroideia no abdómen origina um aumento rápido dos níveis plasmáticos de hormona paratiroideia e atinge um pico às 1 a 2 horas após a dosagem. A semi-vida média é de cerca de 1,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de 100 microgramas de hormona paratiroideia após administração subcutânea no abdómen é de 55%.

Distribuição

O volume de distribuição no equilíbrio após administração intravenosa é de cerca de 5,4 l. A variabilidade interindividual do volume de distribuição da hormona paratiroideia é de cerca de 40%.

Biotransformação

A hormona paratiroideia é eficazmente removida do sangue através de um processo mediado por receptores no fígado e é clivada em fragmentos peptídicos mais pequenos. Os fragmentos derivados dos terminais amino são posteriormente degradados dentro da célula enquanto os fragmentos derivados dos terminais carboxi são libertados de novo no sangue e eliminados pelos rins. Julga-se que estes fragmentos dos terminais carboxi actuam sobre a regulação da actividade da hormona paratiroideia. Sob condições fisiológicas normais, a hormona paratiroideia completa (1-84) constitui apenas 5-30% das formas circulantes da molécula, enquanto 70-95% se encontra presente sob a forma de fragmentos dos terminais carboxi. Após administração subcutânea de Preotact, os fragmentos terminais-C totalizam cerca de 60-90% das formas circulantes da molécula.

A depuração sistémica da hormona paratiroideia (45,3 l/hora) após administração intravenosa é próxima da do fluxo plasmático normal no fígado e é consistente com um metabolismo hepático extenso da substância activa. A variabilidade interindividual da depuração sistémica é de cerca de 15%.

Eliminação

A hormona paratiroideia é metabolizada no fígado e em menor extensão nos rins. A hormona paratiroideia não é excretada do organismo na forma intacta. Os fragmentos circulantes dos terminais

carboxi são filtrados pelos rins, mas são posteriormente quebrados em fragmentos ainda mais pequenos durante a reabsorção tubular.

Afecção hepática

Verificou-se um aumento moderado, de cerca de 20%, na média dos valores basais da exposição corrigida (AUC) à hormona paratiroideia num ensaio realizado em 6 homens e 6 mulheres com afecção hepática moderada quando comparados com um grupo de 12 indivíduos com função hepática normal.

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática grave.

Compromisso renal

A exposição global e C_{max} da hormona paratiroideia aumentaram ligeiramente (22% e 56%, respectivamente) num grupo de 8 indivíduos do sexo masculino e 8 do sexo feminino com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30 a 80 ml/min) quando comparadas com um grupo de 16 indivíduos com função renal normal.

A farmacocinética da hormona paratiroideia em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) não foi investigada.

Idosos

Não foram detectadas diferenças na farmacocinética de Preotact relacionadas com a idade (intervalo de 47-88 anos). Não é necessário ajuste de dose com base na idade.

Género

O medicamento apenas foi estudado em mulheres pós-menopáusicas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, mutagenicidade, toxicidade reprodutiva e tolerância local.

Em macacos que receberam doses subcutâneas diárias durante 6 meses, houve um aumento da ocorrência de mineralização tubular renal a níveis de exposição inferiores aos níveis de exposição clínica.

Ratos tratados com injeções diárias durante praticamente toda a vida apresentaram uma formação óssea exagerada dependente da dose e uma incidência aumentada de tumores ósseos, incluindo osteosarcoma, muito provavelmente devido a um mecanismo epigenético. Devido às diferenças da fisiologia óssea entre ratos e o ser humano, a relevância clínica destes resultados é provavelmente menor. Não foram observados osteosarcomas em ensaios clínicos.

Não existem estudos sobre a toxicidade fetal, de desenvolvimento, perinatal ou pós-natal. Não se sabe se a hormona paratiroideia humana recombinante é excretada no leite de animais a amamentar.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Manitol

Ácido cítrico mono-hidratado

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico diluído (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente

Meta-cresol

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

Solução reconstituída: foi demonstrada uma estabilidade química e física de 28 dias a 2-8°C durante a utilização. Durante o período de 28 dias, a solução reconstituída pode ser conservada até 7 dias a temperaturas inferiores a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.
Conservar o cartucho protegido da luz.

Solução reconstituída: Conservar no frigorífico (2-8°C). Não congelar. Uma vez reconstituído, o produto pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas inferiores a 25°C durante 7 dias dentro do período de utilização de 28 dias (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O medicamento é fornecido numa caneta pré-cheia contendo um cartucho de câmara dupla.

O sistema de fecho do recipiente é composto por um cartucho de câmara dupla, uma rolha central, um fecho não roscado (contendo um selo de borracha) que sela a primeira câmara que contém o pó liofilizado e uma rolha final que sela a segunda câmara que contém o solvente para a reconstituição.

Cartucho: Vidro do Tipo I

Rolha (central e final): Borracha de bromobutilo cinzento

Fecho não roscado (contendo um selo de borracha): Alumínio. O selo de borracha é de borracha de bromobutilo

Cada cartucho no interior da caneta pré-cheia contém 1,61 mg de hormona paratiroideia e 1,13 ml de solvente
(14 doses)

Preotact encontra-se disponível em embalagens de 2 canetas pré-cheias.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preotact é injectado com a caneta pré-cheia. Cada caneta deve ser utilizada apenas por um doente. Para cada injeção deve ser utilizada uma nova agulha esterilizada. A caneta pode ser utilizada com agulhas padrão de caneta de injeção. O conteúdo do cartucho é reconstituído na caneta. Após a reconstituição, o líquido deve ser límpido e incolor.

NÃO AGITAR; a agitação pode causar a desnaturação da substância activa.

Preotact não deve ser usado se a solução reconstituída se encontra turva, com cor ou contenha partículas. Verifique o modo de utilização da caneta no manual de Instruções de utilização.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/06/339/003

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

Data da primeira autorização: 24.04.2006

Data da última renovação: 24.04.2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Boehringer-Ingelheim GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Dinamarca

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 03 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos .

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior de cartão (2 canetas pré-cheias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Preotact 100 microgramas pó e solvente para solução injectável em caneta pré-cheia
Hormona paratiroideia

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 1,61 mg de hormona paratiroideia, correspondente a 14 doses.
Após reconstituição, cada dose de 71,4 microlitros contém 100 microgramas de hormona paratiroideia.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, manitol, ácido cítrico mono-hidratado, ácido clorídrico, meta-cresol, hidróxido de sódio, água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injectável.
Cada caneta pré-cheia contém 1,61 mg de hormona paratiroideia sob a forma de pó e 1,13 ml de solvente.

2 canetas pré-cheias por embalagem

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar a solução reconstituída.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Administração subcutânea

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Solução reconstituída: 28 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Caneta pré-cheia (antes da reconstituição): Não conservar acima de 25°C. Não congelar. Conservar a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Caneta pré-cheia (após reconstituição): Conservar no frigorífico (2-8°C). Não congelar. Não agitar.

Uma vez reconstituído, o cartucho pode ser conservado a temperatura inferior a 25°C até 7 dias dentro do período de utilização de 28 dias.

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

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

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/06/339/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Preatact

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Preotact 100 microgramas pó e solvente para solução injectável
Hormona paratiroideia
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,61 mg de hormona paratiroideia e 1,43 ml de solvente (14 doses)

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: informação para o utilizador

Preotact 100 microgramas pó e solvente para solução injectável em caneta pré-cheia Hormona paratiroideia

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois nele estão contidas informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Preotact e para que é utilizado

Preotact é utilizado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fracturas. A osteoporose é uma doença que torna os ossos finos e frágeis. É muito comum nas mulheres após a menopausa. A doença progride de forma gradual, pelo que pode não sentir quaisquer sintomas no início. Mas se tiver osteoporose, torna-se mais provável que os ossos partam, principalmente na coluna, anca e pulsos. Pode também causar dores nas costas, perda de altura e costas curvas.

Preotact diminui o risco de fractura dos ossos da coluna, uma vez que aumenta a qualidade e a resistência dos ossos.

Não foi demonstrado que Preotact reduza o risco de fracturar os ossos da anca.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Preotact

Não utilize Preotact:

- se tiver alergia à hormona paratiroideia ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se fez ou está a fazer radioterapia aos ossos;
- se tiver cancro nos ossos;
- se tiver níveis elevados de cálcio no seu sangue ou sofrer de outros distúrbios do metabolismo fósforo-cálcio;
- se tiver outras doenças ósseas (incluindo hiperparatiroidismo ou doença de Paget);
- se tiver níveis elevados de fosfatase alcalina (uma enzima produzida pelo organismo: poderá ser um sinal de certas condições médicas relacionadas com os ossos e o fígado);
- se tiver problemas graves de rins;
- se tiver uma doença grave do fígado;

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Preotact se:

- tiver um nível elevado de cálcio na urina;
- sofrer de pedras nos rins;
- tomar medicamentos para o coração (por exemplo, a digoxina, também conhecida por digitálicos).

Medição dos níveis de cálcio no sangue e/ou urina

O seu médico verificará a sua resposta ao tratamento em intervalos regulares. O seu médico irá realizar exames ao seu sangue e/ou à sua urina para medir o seu nível de cálcio no sangue e/ou na urina nos meses 1, 3 e 6 após ter iniciado o seu tratamento com Preotact.

Crianças e adolescentes

Preotact não deve ser utilizado em crianças nem em adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Preotact

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

Deve utilizar o Preotact com precaução se estiver a tomar medicamentos para o coração (por exemplo a digoxina, também conhecida por digitálicos).

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Não utilize Preotact se estiver grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas, não conduza nem opere máquinas até se sentir melhor.

Preotact contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é essencialmente isento de sódio.

3. Como utilizar Preotact

Utilizar Preotact sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia

A dose recomendada de Preotact é de 100 microgramas por dia.

O seu médico pode aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio e de vitamina D. O seu médico dir-lhe-á quanto deve tomar por dia.

Modo de administração

Antes de ser usada pela primeira vez, o medicamento contido na caneta pré-cheia Preotact tem de ser misturado (consulte as “Instruções de utilização”).

Após este procedimento, a caneta pré-cheia Preotact está pronta a ser usada e o medicamento pronto a ser injectado no abdómen (debaixo da pele). Coloque a caneta pré-cheia no frigorífico quando não estiver a utilizá-la.

Informação importante quando utiliza Preotact

- Administre Preotact pouco depois de ter retirado a caneta pré-cheia do frigorífico.
- Coloque a caneta pré-cheia novamente no frigorífico imediatamente após a ter utilizado.
- **Não agite** a caneta pré-cheia (nem antes nem após a injeção) uma vez que isso pode destruir o efeito do medicamento.

- Utilize uma nova agulha para cada injeção e deite a agulha fora após cada utilização.
- Nunca guarde a caneta pré-cheia com a agulha colocada.
- Coloque sempre uma agulha nova antes de utilizar a caneta.
- Nunca partilhe a sua caneta pré-cheia com ninguém.

Para instruções de utilização da caneta pré-cheia, leia as “Instruções de utilização”.

Duração do tratamento

Continue a utilizar Preotact enquanto o seu médico lho prescrever – normalmente não mais do que 24 meses.

Se utilizar mais Preotact do que deveria

Se, por engano, administrar mais do que uma dose de Preotact num dia, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Preotact

Se se esqueceu de tomar Preotact (ou se não pode tomar Preotact à hora habitual), tome-o assim que se lembrar nesse dia.

Nunca injecte mais do que uma dose no mesmo dia.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Preotact

Peça a opinião do seu médico se pretende parar o tratamento com Preotact antes de terminar o período prescrito.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Muito frequentes (pode afectar mais de 1 em 10 pessoas):

- aumento do nível de cálcio no sangue;
- aumento dos níveis de cálcio na urina;
- náuseas.

Frequentes (pode afectar até 1 em 10 pessoas):

- dores nas costas;
- prisão de ventre, diarreia;
- força muscular diminuída, câibras musculares, tonturas;
- vermelhidão na pele (eritema) no local da injeção;
- batimentos rápidos ou irregulares do coração;
- dor de cabeça;
- dores nos braços e nas pernas (extremidades);
- dores de estômago, vômitos;
- cansaço.

Pouco frequentes (pode afectar até 1 em 100 pessoas):

- dor abdominal;
- gripe;
- aumento do nível de ácido úrico no sangue
- aumento do nível de fosfatase alcalina no sangue;

- irritação da pele no local da injeção;
- perda de apetite;
- distúrbios olfativos e alteração do paladar.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Preotact

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caneta pré-cheia e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes de misturar

- Não conservar acima de 25°C.
- Não congelar.
- Mantenha o Preotact protegido da luz.

Após misturar

- Conserve no frigorífico (2-8°C).
- Não congelar.
- Deve utilizar a caneta pré-cheia misturada durante 28 dias, no máximo, e mantê-la no frigorífico durante este período. Não utilize este medicamento após 28 dias depois de ter sido misturado.
- Pode guardar a caneta pré-cheia misturada (com o cartucho inserido) **no máximo de 7 dias** fora do frigorífico a uma temperatura inferior a 25°C durante o período de utilização de 28 dias.
- Não utilize este medicamento se o mesmo não tiver sido guardado de forma correcta, mesmo que não tenha sido totalmente usado.
- Não utilize este medicamento se verificar que a solução Preotact ficou turva ou com cor.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Preotact

- A substância activa é a hormona paratiroideia. Cada caneta pré-cheia contém 1,61 mg de hormona paratiroideia, correspondente a 14 doses. Após reconstituição, cada dose de 71,4 microlitros contém 100 microgramas de hormona paratiroideia.

- Os outros componentes são:

O pó contém:

- cloreto de sódio;
- manitol;
- ácido cítrico mono-hidratado;
- ácido clorídrico;
- hidróxido de sódio

O solvente contém:

- metacresol;
- água para preparações injectáveis;

Qual o aspecto de Preotact e conteúdo da embalagem

Preotact é um pó e solvente para solução injectável em caneta pré-cheia.

Preotact é fornecido numa caneta pré-cheia com cartucho. A primeira câmara contém 1,61 mg de hormona paratiroideia sob a forma de pó e a segunda câmara contém 1,13 ml de solvente.

Preotact está disponível numa embalagem com 2 canetas pré-cheias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

NPS Pharma Holdings Limited

Grand Canal House

1 Grand Canal Street Upper

Dublin 4

Irlanda

Fabricante

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK-4000 Roskilde

Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY

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

Medicamento já não autorizado

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

PREOTACT

CANETA PRÉ-CHEIA

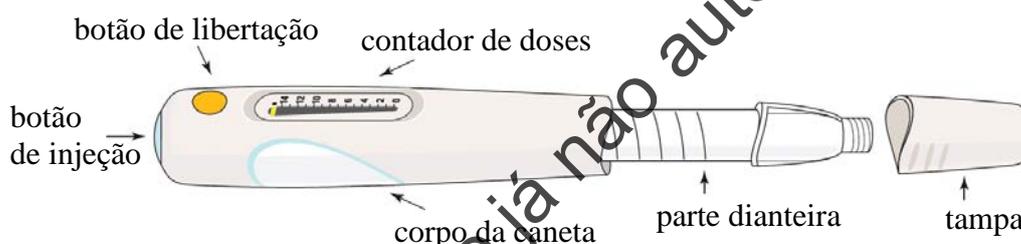
A caneta pré-cheia Preotact foi especialmente concebida para facilitar a administração do seu tratamento para a osteoporose.

Antes de administrar a primeira injeção com uma caneta pré-cheia nova necessita de colocar uma agulha e misturar o medicamento, seguindo as instruções fornecidas neste folheto informativo. Misture apenas uma caneta de cada vez.

A caneta pré-cheia contém medicamento suficiente para 14 dias.

Todos os dias tem de verificar se o medicamento continua límpido, colocar uma agulha nova, administrar a injeção no seu abdómen e deitar fora a agulha antes de armazenar a caneta pré-cheia no frigorífico (2-8°C).

Caneta pré-cheia antes de misturar:



Caneta pré-cheia depois de mistura:



Leia atentamente a informação fornecida nestas caixas – contém informações importantes para si.

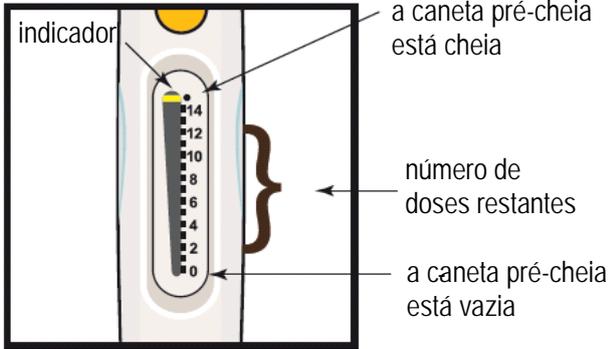
Etapas que deve executar com uma caneta pré-cheia nova:

- Colocar uma agulha
- Misturar o medicamento
- Libertar o ar residual (preparar a caneta)
- Administrar a sua dose diária ou armazenar a caneta pré-cheia

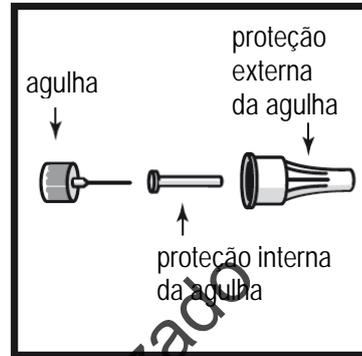
Etapas que deve executar para cada uma das 14 injeções:

- Colocar uma agulha
- Administrar a injeção diária
- Armazenar a caneta pré-cheia

Contador de doses



Agulha

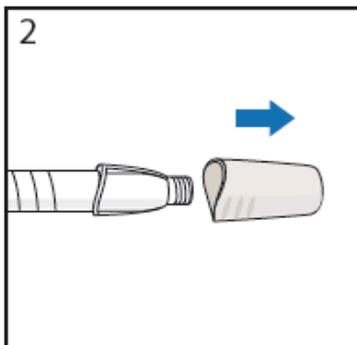


Quando adquire a sua caneta pré-cheia, o contador de doses está no 14, para mostrar que a caneta está cheia. Quando o contador de doses está no 0, a caneta pré-cheia está vazia e tem de utilizar uma caneta pré-cheia nova.

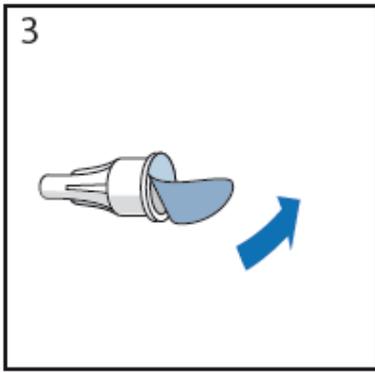
Colocar uma agulha



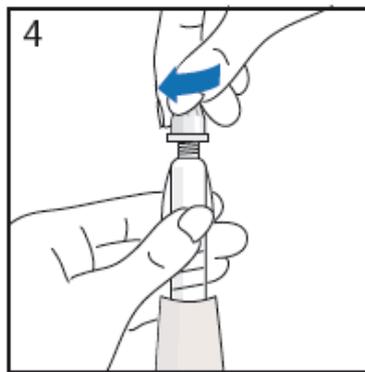
Lave as mãos com água e sabão antes de manusear a caneta pré-cheia.



Retire a tampa da extremidade dianteira da caneta pré-cheia.



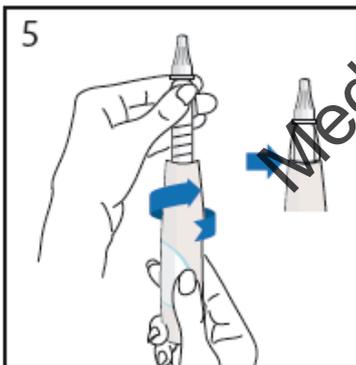
Remova a película de proteção da agulha.



Segure na extremidade transparente da caneta pré-cheia e atarraxe a agulha na referida extremidade até estar totalmente enroscada.

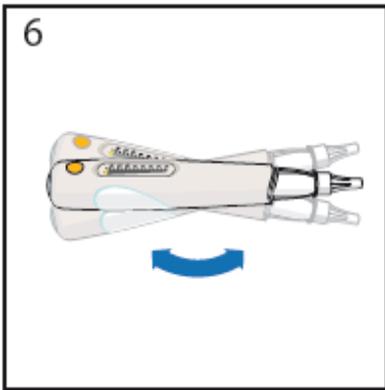
Tenha cuidado para não premir o botão de libertação amarelo enquanto manuseia a caneta pré-cheia – se isto ocorrer acidentalmente, o botão de injeção azul vai saltar para fora.
Não o empurre para dentro até essa instrução surgir neste folheto.

Misturar o medicamento



“clique”

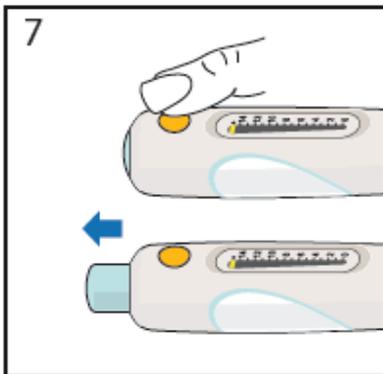
- **Aponte a ponta da agulha para cima**
- Atarraxe a caneta pré-cheia como um todo até a parte dianteira transparente e o corpo da caneta entrarem em contacto.
No fim desta operação irá ouvir e sentir um **clique**.



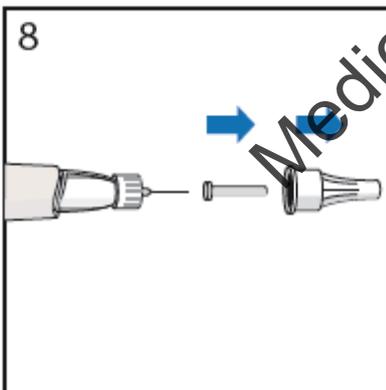
- Rode **suavemente** a caneta pré-cheia para a frente e para trás algumas vezes para misturar o medicamento.
- Deixe repousar durante cerca de um minuto, até o medicamento estar completamente misturado.
- Verifique se o medicamento está límpido.

Não agite a caneta pré-cheia

Preparar uma caneta pré-cheia nova para ser utilizada - libertação do ar (preparação)

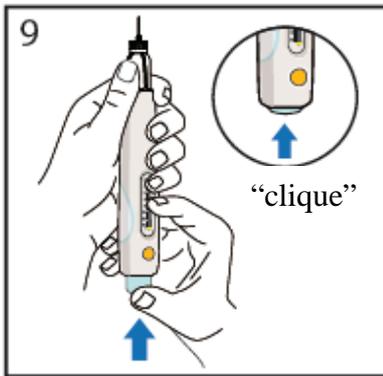


Prima o botão de libertação amarelo para soltar o botão de injeção azul.



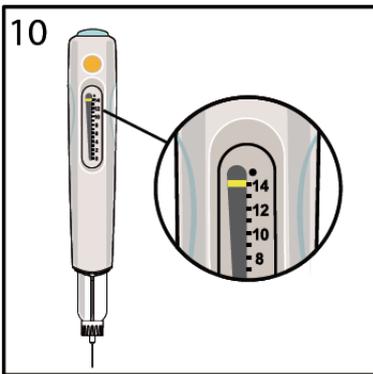
Retire as duas proteções da agulha.
Guarde a proteção externa da agulha pois será necessária para retirar a agulha após a injeção.

Medicamento já não autorizado



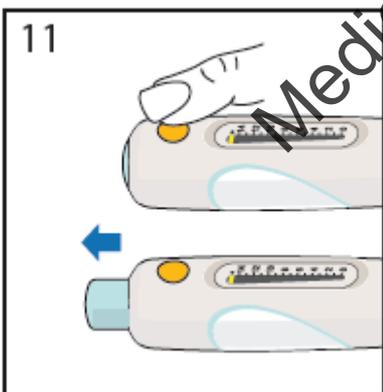
Aponte a ponta da agulha para cima e prima o botão de injeção azul até parar.
Vai ouvir um “clique” (ver imagem).
Esta operação vai libertar a maior parte do ar existente na caneta pré-cheia e denomina-se “preparação”.

- A preparação deve ser feita todas as vezes que mistura uma caneta pré-cheia **nova**.
- Pode sair uma pequena quantidade de medicamento – é normal.
- Pode ficar uma pequena bolha de ar na caneta pré-cheia – é normal.

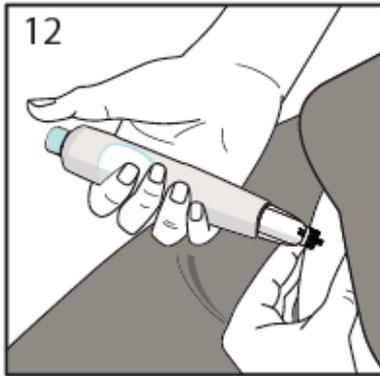


Neste momento, o contador de doses indica 14 e a caneta pré-cheia está pronta para ser utilizada. Pode optar por prosseguir e administrar já a sua dose diária ou armazenar a caneta pré-cheia no frigorífico, conforme descrito na secção "Informações práticas", no final destas Instruções de utilização.

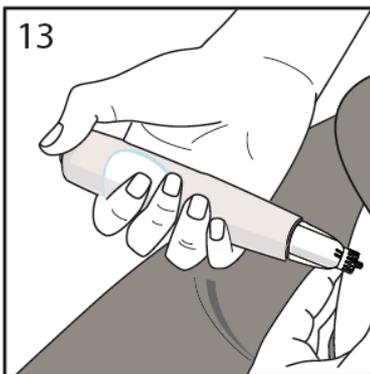
Injeção diária



- Certifique-se de que colocou uma agulha na caneta pré-cheia (ver imagens 3 e 4).
- Se acabou de misturar uma caneta pré-cheia nova, pode usar a agulha previamente colocada.
- Prima o botão de libertação amarelo para soltar o botão de injeção azul.

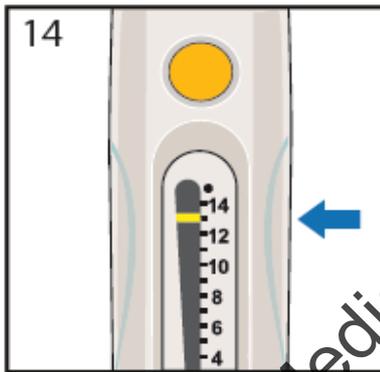


Faça uma dobra na pele do abdómen e injete num ângulo de 90°, conforme o seu médico ou enfermeira lhe ensinou.

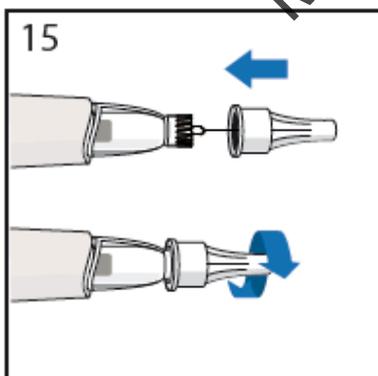


10 seg

Prima o botão de injeção azul até parar – a seguir **conte lentamente até 10** e retire a agulha da pele.

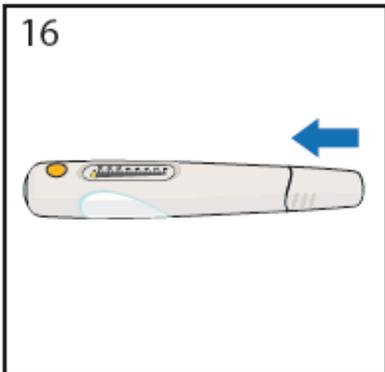


O contador de doses baixou um número.



- Volte a colocar a proteção externa da agulha.
- Desatarraxe a agulha.
- Deite fora as agulhas conforme o seu médico ou enfermeira lhe ensinou.

Use cada agulha **uma única vez**.



Volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia e armazene-a no frigorífico.

Informações práticas

- O prazo de validade da caneta pré-cheia está impresso na mesma; não use o medicamento após essa data.
- Após ter sido misturado, este medicamento não deve ser usado durante mais de 28 dias.
- Pode armazenar a caneta pré-cheia não misturada a uma temperatura entre 2-25°C.
- Retire a agulha após cada injeção diária e volte a colocar a caneta pré-cheia no frigorífico a 2-8°C.
- Pode armazenar a caneta pré-cheia misturada até 7 dias à temperatura ambiente, entre 2-25°C.
- Proteja o medicamento e a caneta pré-cheia contra a luz solar direta.
- Não use o medicamento se estiver turvo ou apresentar alguma coloração (se não estiver límpido).
- Não armazene a caneta pré-cheia com a agulha colocada.
- Não partilhe o seu medicamento com ninguém.
- Se deixar cair a sua caneta pré-cheia, tem de a substituir.