

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Teriparatid Zentiva 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.

Teriparatid, dobiven sintetskim putem, istovjetan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Jedna napunjena brizgalica s 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bezbojna, bistra, izotonična otopina pH vrijednosti od 3,8 do 4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Teriparatid Zentiva je indiciran u odraslih osoba.

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). U postmenopauzalnih žena dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, no ne i prijeloma kuka.

Liječenje osteoporoze povezano s dugotrajnom terapijom sustavnim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza teriparatida iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.

Ukupno trajanje liječenja teriparatidom smije iznositi najdulje 24 mjeseca (vidjeti dio 4.4). 24-mjesečni ciklus liječenja teriparatidom ne smije se ponoviti tijekom života bolesnika.

Bolesnici trebaju uzimati suplemente kalcija i vitamina D ako je unos hranom nedostatan.

Nakon završetka terapije teriparatidom bolesnici smiju nastaviti liječenje osteoporoze drugim lijekovima.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju uzimati teriparatid (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega teriparatid treba primjenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.3). Stoga teriparatid treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija i mlađi odrasli s otvorenim epifizama

Sigurnost i djelotvornost teriparatida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Teriparatid se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) niti u mlađih odraslih osoba s otvorenim epifizama.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Teriparatid se primjenjuje jedanput dnevno supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen.

Prije prve primjene brizgalice, potrebno je osloboditi početnu dozu.

Bolesnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku davanja injekcije (vidjeti dio 6.6). Dostupan je i priručnik za korisnike s uputama za pravilno korištenje brizgalice.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Postojeća hiperkalcijemija
- Teško oštećenje bubrega
- Metaboličke bolesti kostiju (uključujući hiperparatireoidizam te Pagetovu bolest kostiju) osim primarne osteoporoze ili osteoporoze izazvane glukokortikoidima
- Nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze
- Prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta
- Bolesnici s malignim bolestima skeleta ili koštanim metastazama moraju se isključiti iz terapije teriparatidom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kalcij u serumu i mokraći

U bolesnika s normalnom razinom kalcija u krvi primijećen je blag i prolazan porast koncentracije serumskog kalcija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalcija u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ako se bolesniku uzima uzorak krvi radi mjerenja koncentracije kalcija u serumu, to treba učiniti najmanje 16 sati nakon posljednje injekcije lijeka teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcija tijekom liječenja.

Teriparatid može malo povećati izlučivanje kalcija mokraćom, no incidencija hiperkalciurije nije se razlikovala od one u bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali placebo.

Urolitijaza

Teriparatid nije ispitivan u bolesnika s aktivnom urolitijazom. Teriparatid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili nedavnom urolitijazom jer može dovesti do pogoršanja tog stanja.

Ortostatska hipotenzija

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima su u bolesnika koji su primali teriparatid zabilježene izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Poremećaj bi obično započeo 4 sata nakon primjene doze te spontano nestao u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Prolazna bi se ortostatska hipotenzija razvila nakon primanja prvih nekoliko doza, a ublažila bi se spuštanjem bolesnika u ležeći položaj te nije spriječila nastavak liječenja.

Oštećenje bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega.

Populacija mlađih odraslih bolesnika

Ograničena su iskustva primjene u populaciji mlađih odraslih bolesnika, uključujući žene u predmenopauzi (vidjeti dio 5.1). Liječenje u ovoj skupini bolesnika smije započeti samo ako korist jasno nadilazi rizike.

Žene generativne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, treba prekinuti primjenu teriparatida.

Trajanje liječenja

Istraživanja na štakorima pokazala su povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primjeni teriparatida (vidjeti dio 5.3). Dok ne bude dostupno više kliničkih podataka, ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Teriparatid Zentiva sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju provedenom s 15 zdravih ispitanika koji su svakodnevno primali digoksin do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, jednokratna doza teriparatida nije promijenila učinke digoksina na srce. Međutim, izvješća o sporadičnim slučajevima upućuju na to da hiperkalcijemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid prolazno povećava koncentraciju kalcija u serumu, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju digitalis.

Provedena su ispitivanja farmakodinamičkih interakcija teriparatida s hidroklorotiazidom, u kojima nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Istodobna primjena raloksifena ili hormonske nadomjesne terapije i teriparatida nije promijenila učinke teriparatida na koncentraciju kalcija u serumu ili mokraći niti na kliničke nuspojave.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom primjene lijeka teriparatida. Dođe li do trudnoće, primjenu lijeka teriparatida treba prekinuti.

Trudnoća

Primjena teriparatida kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Primjena teriparatida kontraindicirana je tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se teriparatid u majčino mlijeko.

Plodnost

Istraživanja na kunićima ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije ispitivan učinak teriparatida na razvoj ljudskog fetusa. Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriparatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika primijećene prolazna ortostatska hipotenzija ili omaglica. Takvi bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se navedeni simptomi ne povuku.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriparatidom su mučnina, bol u udovima, glavobolja i omaglica.

Tablični prikaz nuspojava

U ispitivanjima teriparatida je 82,8% bolesnika koji su primali teriparatid i 84,5% bolesnika koji su primali placebo prijavilo barem jedan štetan događaj.

Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet sažeto su prikazane u sljedećoj tablici.

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava <i>Često:</i> Anemija	Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja <i>Često:</i> Dispneja <i>Manje često:</i> Emfizem
Poremećaji imunološkog sustava <i>Rijetko:</i> Anafilaksija	Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> Mučnina, povraćanje, hijatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolest <i>Manje često:</i> Hemoroidi
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Često:</i> Hiperkolesterolemija <i>Manje često:</i> Hiperkalcemija veća od 2,76 mmol/l, hiperuricemija <i>Rijetko:</i> Hiperkalcijemija veća od 3,25 mmol/l	Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Često:</i> Pojačano znojenje
Psihijatrijski poremećaji <i>Često:</i> Depresija	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva <i>Vrlo često:</i> Bol u udovima <i>Često:</i> Grčevi mišića <i>Manje često:</i> Mialgija, artralgija, grč/bol u leđima*
Poremećaji živčanog sustava <i>Često:</i> Omaglica, glavobolja, išijas, sinkopa	Bubrežni poremećaji i poremećaji mokraćnog sustava <i>Manje često:</i> Inkontinencija mokraće, poliurija, hitan nagon na mokrenje, nefrolitijaza

	<i>Rijetko: Zatajivanje/oštećenje bubrega</i>
Poremećaji uha i labirinta <i>Često: Vrtoglavica</i>	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Često: Umor, bol u prsištu, astenija, blagi i prolazni događaji na mjestu injekcije, uključujući bol, oteklinu, eritem, lokalizirane podljeve, svrbež i manja krvarenja na mjestu injekcije.</i> <i>Manje često: Eritem na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije</i> <i>Rijetko: Moguće alergijske reakcije ubrzo nakon injiciranja: akutna zaduha, oro/facijalni edem, generalizirana urtikarija, bol u prsištu, edem (uglavnom periferni)</i>
Srčani poremećaji <i>Često: Palpitacije</i> <i>Manje često: Tahikardija</i>	Pretrage <i>Manje često: porast tjelesne težine, srčani šum, porast alkalne fosfataze</i>
Krvožilni poremećaji <i>Često: Hipotenzija</i>	

* Prijavljeni su ozbiljni slučajevi grča ili boli u leđima unutar nekoliko minuta nakon injekcije.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim su ispitivanjima sljedeće nuspojave zabilježene uz razliku učestalosti od $\geq 1\%$ kod primjene teriparatida u odnosu na placebo: vrtoglavica, mučnina, bol u udovima, omaglica, depresija, dispneja.

Teriparatid povećava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim je ispitivanjima koncentracija mokraćne kiseline u serumu iznad gornje granice normale zabilježena u 2,8% bolesnika liječenih teriparatidom u usporedbi s 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Ipak, hiperuricemija nije rezultirala povećanjem incidencije gihta, artralgijske ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju su protutijela koja su ukriženo reagirala s teriparatidom utvrđena u 2,8% žena koje primale teriparatid.

Protutijela su u pravilu prvi puta utvrđena nakon 12 mjeseci liječenja, da bi nakon prekida liječenja došlo do njihova smanjenja. Nije bilo znakova reakcija preosjetljivosti, alergijskih reakcija, učinaka na razine kalcija u serumu niti učinaka na mineralnu gustoću kosti (BMD).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Teriparatid se primjenjivao u jednokratnim dozama do 100 mikrograma i višekratnim dozama do 60 mikrograma na dan tijekom 6 tjedana.

Učinci predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odgođenu hiperkalcijemiju te rizik od ortostatske hipotenzije. Mogu se javiti i mučnina, povraćanje, omaglica te glavobolja.

Iskustva s predoziranjem iz spontanijh prijava nakon stavljanja u promet

U spontanijh prijavama nakon stavljanja lijeka u promet navode se slučajevi pogrešaka u primjeni lijeka, kada je cjelokupan sadržaj (do 800 mikrograma) brizgalice s teriparatidom primijenjen u jednoj dozi. Zabilježeni učinci uključuju prolaznu mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima predoziranje nije rezultiralo nuspojavama. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi povezani s predoziranjem.

Liječenje predoziranja

Ne postoji poseban antidot za teriparatid. Liječenje u slučaju sumnje na predoziranje treba obuhvatiti privremeni prekid primjene teriparatida, praćenje razine kalcija u serumu te primjerene suportivne mjere, poput hidratacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, paratiroidni hormoni i njihovi analozi, ATK oznaka: H05 AA02.

Mehanizam djelovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) građen od 84 aminokiseline primarni je regulator metabolizma kalcija i fosfata u kostima i bubrežima. Teriparatid je aktivni fragment (1-34) endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko djelovanje PTH-a uključuje stimulaciju stvaranja kosti izravnim učinkom na stanice koje stvaraju kost (osteoblaste) te neizravno povećanje crijevne apsorpcije kalcija i povećanje tubularne reapsorpcije kalcija i izlučivanja fosfata putem bubrega.

Farmakodinamički učinci

Teriparatid je lijek koji djeluje na stvaranje kosti te tako liječi osteoporozu. Učinci teriparatida na skelet ovise o obrascu sustavne izloženosti. Primjena teriparatida jedanput na dan povećava apoziciju novog koštanog tkiva na površini trabekularne i kortikalne kosti tako što jače stimulira aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička djelotvornost

Faktori rizika

Treba uzeti u obzir neovisne faktore rizika, primjerice nizak BMD, dob, prethodne prijelome, prijelome kuka u obiteljskoj anamnezi, ubranu koštanu pregradnju te nizak indeks tjelesne mase, kako bi se prepoznale žene i muškarci s povećanim rizikom za osteoporotične prijelome koji bi mogli imati koristi od liječenja.

Treba smatrati da predmenopauzalne žene oboljele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju visok rizik za prijelome ako su već doživjele prijelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koja ih izlaže visokom riziku od prijeloma (npr. mala gustoća kosti [npr. T-vrijednost ≤ -2], dugotrajna terapija visokim dozama glukokortikoida [npr. $\geq 7,5$ mg/dan tijekom najmanje 6 mjeseci], visoka aktivnost osnovne bolesti, niska razina spolnih steroida).

Postmenopauzalna osteoporoza

U pivotalno je ispitivanje uključeno 1637 žena u postmenopauzi (prosječna dob 69,5 godina). Na početku ispitivanja je 90% bolesnica imalo jedan ili više prijeloma kralježaka, a prosječna vertebralna mineralna gustoća kosti (BMD) je iznosila 0,82 g/cm² (što odgovara T-vrijednosti od -2,6). Svim je bolesnicama ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. Rezultati liječenja lijekom teriparatidom u trajanju do 24 mjeseca (medijan: 19 mjeseci) pokazali su statistički značajno smanjenje

broja prijeloma (Tablica 1). Kako bi se spriječio jedan ili više novih prijeloma kralježaka, 11 žena je trebalo liječiti tijekom medijana od 19 mjeseci.

Tablica 1

Incidencija prijeloma u žena u postmenopauzi			
	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativni rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Novi prijelom kralješka (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Višestruki prijelomi kralježaka (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebralni prijelomi zbog krhkosti ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Veliki nevertebralni prijelomi zbog krhkosti ^c (kuk, palčana kost, nadlaktična kost, rebra i zdjelica)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Kratice: N = broj bolesnica slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku skupinu; CI = interval pouzdanosti.

^a Incidencija prijeloma kralježaka ocijenjena je u 448 bolesnica koje su primale placebo te 444 bolesnice koje su primale teriparatid, a u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku te tijekom ispitivanja.

^b $p \leq 0,001$ u usporedbi s placebom

^c Nije dokazano značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka

^d $p \leq 0,025$ u usporedbi s placebom.

Nakon 19 mjeseci (medijan) liječenja mineralna gustoća kosti (BMD) u lumbalnom dijelu kralježnice povećala se za 9%, a na cijelom kuku za 4% ($p < 0,001$) u odnosu na placebo.

Praćenje nakon liječenja: Po završetku liječenja teriparatidom su 1262 žene u postmenopauzi koje su sudjelovale u pivotalnom ispitivanju uključene u ispitivanje praćenja nakon liječenja. Primarni cilj tog ispitivanja bio je prikupiti podatke o sigurnosti primjene teriparatida. Tijekom tog razdoblja praćenja bile su dopuštene druge terapije za osteoporozu, a provedene su i dodatne ocjene prijeloma kralježaka.

Tijekom medijana od 18 mjeseci nakon prekida liječenja teriparatidom broj bolesnica s najmanje jednim novim prijelomom kralješka smanjio se za 41% u odnosu na skupinu koja je primala placebo ($p=0,004$).

U otvorenom su ispitivanju 503 postmenopauzalne žene s teškom osteoporozom i prijelomima zbog krhkosti u prethodne 3 godine (83% ih je već bilo liječeno zbog osteoporoze) liječene teriparatidom najdulje 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca je prosječan porast BMD-a u odnosu na početne vrijednosti iznosio 10,5% u lumbalnom dijelu kralježnice, 2,6% na cijelom kuku te 3,9% na vratu bedrene kosti. Prosječan porast BMD-a od 18. do 24. mjeseca liječenja iznosio je 1,4% u lumbalnom dijelu kralježnice, 1,2% na cijelom kuku i 1,6% na vratu bedrene kosti.

U 24-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 4 uključeno je 1360 žena u postmenopauzi s ustanovljenom osteoporozom. 680 ispitanica bilo je randomizirano za primanje teriparatida, a 680 za liječenje peroralnim risedronatom u dozi od 35 mg na tjedan.

Srednja vrijednost dobi žena na početku ispitivanja iznosila je 72,1 godinu, a medijan postojećih prijeloma kralježaka iznosio je 2; 57,9% bolesnica prethodno je primalo terapiju bisfosfonatima, dok je njih 18,8% tijekom ispitivanja istodobno uzimalo glukokortikoidne. 1013 (74,5%) bolesnica dovršilo je 24- mjesечно praćenje. Srednja vrijednost (medijan) ukupne doze glukokortikoida iznosila je 474,3 (66,2) mg u skupini koja je primala teriparatid te 898,0 (100,0) mg u skupini liječenoj risedronatom. Srednja vrijednost (medijan) unosa vitamina D u skupini koja je primala teriparatid iznosila je 1433 IU na dan (1400 IU na dan), dok je u skupini liječenoj risedronatom iznosila 1191 IU na dan (900 IU na dan).

Među ispitanicama u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku i tijekom ispitivanja, incidencija novih prijeloma kralježaka iznosila je 28/516 (5,4%) u skupini liječenoj teriparatidom te 64/533 (12,0%) u onoj koja je primala risedronat, relativan rizik (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $P < 0,0001$. Ukupna incidencija kliničkih prijeloma (klinički prijelomi kralježaka i nevertebralni prijelomi) iznosila je 4,8% u skupini koja je primala teriparatid te 9,8% u bolesnica liječenih risedronatom, omjer hazarda (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $P=0,0009$.

Osteoporoza u muškaraca

U kliničko je ispitivanje uključeno 437 muškaraca (prosječne dobi 58,7 godina) s hipogonadnom (definirano kao niska jutarnja razina slobodnog testosterona ili povišene razine FSH-a ili LH-a) ili idiopatskom osteoporozom. Početna prosječna T-vrijednost mineralne gustoće kosti bila je -2,2 za kralježnicu, a -2,1 za vrat bedrene kosti. Na početku ispitivanja je 35% bolesnika imalo prijelom kralješka, a 59% njih nevertebralni prijelom.

Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. BMD lumbalnog dijela kralježnice značajno se povećao nakon 3 mjeseca. Nakon 12 mjeseci se BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 5%, a BMD cijelog kuka za 1% u odnosu na primjenu placeba. Međutim, nije se pokazao značajan učinak liječenja na incidenciju prijeloma.

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Djelotvornost teriparatida u muškaraca i žena (N=428) dugotrajno liječenih sustavnim glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više tijekom najmanje 3 mjeseca) dokazana je u 18-mjesečnoj primarnoj fazi 36-mjesečnog randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednim lijekom (alendronat 10 mg/dan) kontroliranog ispitivanja. Na početku ispitivanja je 28% bolesnika imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i 800 IU vitamina D na dan.

U ovo su ispitivanje bile uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u predmenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku ispitivanja je prosječna dob postmenopauzalnih žena bila 61 godinu, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice im je iznosila -2,7, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Prosječna dob žena u predmenopauzi iznosila je 37 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice bila je -2,5, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 9% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Kod muškaraca je prosječna dob iznosila 57 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice -2,2, primali su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 24% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka.

69% bolesnika je završilo 18-mjesečnu primarnu fazu ispitivanja. U ishodu nakon 18 mjeseci teriparatid je značajno povećao BMD lumbalnog dijela kralježnice (7,2%) u usporedbi s alendronatom (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatid je povećao BMD cijelog kuka (3,6%) u odnosu na alendronat (2,2%) ($p < 0,01$) kao i BMD vrata bedrene kosti (3,7%) u usporedbi s alendronatom (2,1%) ($p < 0,05$). U bolesnika liječenih teriparatidom se između 18. i 24. mjeseca liječenja BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 1,7%, BMD cijelog kuka za 0,9%, a BMD vrata bedrene kosti za 0,4%.

Analiza RTG snimaka kralježnice za 169 bolesnika liječenih alendronatom i 173 bolesnika liječena teriparatidom nakon 36 mjeseci pokazala je da je do novog prijeloma kralješka došlo u 13 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,7%) u usporedbi s 3 bolesnika iz skupine liječene teriparatidom (1,7%) ($p = 0,01$). Nadalje, nevertebralni prijelom je imalo 15 od 214 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,0%) u usporedbi sa 16 od 214 bolesnika iz skupine koja je primala teriparatid (7,5%) ($p = 0,84$).

U predmenopauzalnih je žena porast BMD-a od početka ispitivanja do 18. mjeseca bio značajno veći u skupini liječenoj teriparatidom u odnosu na skupinu liječenu alendronatom, i to u lumbalnom dijelu kralježnice (4,2% u odnosu na -1,9%; $p < 0,001$) te na cijelom kuku (3,8% u odnosu na 0,9%; $p = 0,005$). Međutim, nije se pokazao značajan učinak na stope prijeloma.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 1,7 l/kg. Poluvijek teriparatida je približno 1 sat kad se primjenjuje supkutano, što odražava vrijeme potrebno za apsorpciju s mjesta injiciranja.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma niti izlučivanja teriparatida, no smatra se da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija u jetri i bubrezima.

Eliminacija

Teriparatid se eliminira hepatičkim i ekstrahepatičkim klirensom (približno 62 l/h u žena i 94 l/h u muškaraca).

Starije osobe

Nisu otkrivene razlike u farmakokinetici teriparatida s obzirom na dob (u rasponu od 31 do 85 godina). Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teriparatid nije pokazao genotoksične učinke u standardnom nizu testova. Nije proizveo teratogene učinke u štakora, miševa ni kunića. Nisu opaženi važni učinci u skotnih ženki štakora ili miševa koji su primali teriparatid u dnevnim dozama od 30 do 1000 $\mu\text{g/kg}$. Međutim, u skotnih ženki kunića je pri dnevnim dozama od 3 do 100 $\mu\text{g/kg}$ došlo do resorpcije fetusa i smanjene veličine legla. Zabilježena embriotoksičnost u kunića možda je povezana s njihovom značajno većom osjetljivošću na djelovanje PTH-a na ionizirani kalcij u krvi u usporedbi s glodavcima.

Štakori koji su gotovo čitavog života svakodnevno primali injekcije imali su o dozi ovisnu, pojačanu formaciju kosti i povećanu incidenciju osteosarkoma, najvjerojatnije zbog epigenetičkog mehanizma. Teriparatid nije doveo do povećanja incidencije niti jednog drugog tipa neoplazmi u štakora. S obzirom na razlike u fiziologiji kosti između štakora i ljudi, klinička je važnost ovih nalaza vjerojatno neznatna. Nisu zabilježeni tumori kosti u ovarijektomiranih ženki majmuna tretiranih teriparatidom 18 mjeseci, kao niti tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja nakon završetka primjene lijeka. Nadalje, slučajevi osteosarkoma nisu zabilježeni ni u kliničkim ispitivanjima ni tijekom ispitivanja praćenja nakon liječenja.

Istraživanja na životinjama pokazala su da izrazito smanjen krvni protok kroz jetru smanjuje izloženost PTH-a glavnom sustavu razgradnje (Kupfferovim stanicama) te posljedično smanjuje klirens PTH(1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena (E260)
natrijev acetat, bezvodni (E262)
manitol (E421)
metakrezol
kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (E507) (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

Dokazana je kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C - 8°C. Nakon otvaranja, lijek se može čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Za drugačije vrijeme i uvjete čuvanja lijeka u primjeni odgovoran je korisnik.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Brizgalicu zatvorite sa zatvaračem brizgalice nakon uporabe (zbog osjetljivosti otopine za injekciju na svjetlost). Uvijek čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Brizgalica se mora vratiti u hladnjak odmah nakon primjene. Ne zamrzavati. Naprava za injiciranje se ne smije čuvati s pričvršćenom iglom.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

2,4 ml otopine u ulošku (silikonizirano staklo tipa I) s klipom, gumenim diskom i aluminijskim zatvaračem sklopljeni u brizgalicu za jednokratnu primjenu.

Teriparatid Zentiva je dostupan u veličinama pakiranja od 1 ili 3 brizgalice. Jedna brizgalica sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Teriparatid Zentiva se isporučuje u napunjenoj brizgalici. Svaku brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik. Za svaku se injekciju mora upotrijebiti nova sterilna igla. U svakom pakiranju lijeka Teriparatid Zentiva priložen je priručnik za korisnike, u kojemu je detaljno opisana uporaba brizgalice. Igle nisu priložene u pakiranju lijeka. Uz ovo se pomagalo mogu koristiti injekcijske igle za inzulinske brizgalice. Nakon svake injekcije brizgalica s lijekom Teriparatid Zentiva se mora vratiti u hladnjak

Teriparatid Zentiva se ne smije primijeniti ako je otopina zamućena, obojana ili sadrži čestice.

Pročitajte i priručnik za korisnike za upute o uporabi brizgalice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-940701342

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. rujna 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. svibnja 2022.