

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Teriparatid Pliva, 20 mikrograma / 80 mikrolitara, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: teriparatid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida*.

Jedan napunjeni injekcioni pen od 2,4 mL sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po mL).

*Teriparatid (1-34) je identičan sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu
Bezbojan, bistar rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Teriparatid Pliva je indikovao kod odraslih osoba.

Lečenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi i muškaraca kod kojih je povećan rizik nastanka fraktura (videti odeljak 5.1). Kod žena u postmenopauzi dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih fraktura, dok smanjena incidencija frakture kuka nije potvrđena.

Lečenje osteoporoze koja je posledica dugotrajne sistemske terapije glukokortikoidima kod žena i muškaraca kod kojih je povećan rizik od nastanka fraktura (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Teriparatid Pliva iznosi 20 mikrograma jednom dnevno.

Maksimalno ukupno trajanje terapije lekom Teriparatid Pliva treba da bude najduže 24 meseca (videti odeljak 4.4). Nakon završenog terapijskog ciklusa od 24 meseca, terapija lekom Teriparatid Pliva više se ne sme ponavljati tokom života pacijenta. Ukoliko je unos kalcijuma i vitamina D hranom nedovoljan, pacijenti treba da uzimaju suplemente kalcijuma i vitamina D.

Nakon završene terapije lekom Teriparatid Pliva pacijenti mogu nastaviti lečenje osteoporoze drugim lekovima.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Teriparatid Pliva se ne sme koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Kod pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega lek Teriparatid Pliva treba primenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mere opreza kod pacijenta sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka o primeni kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.3). Stoga, lek Teriparatid Pliva treba primenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija i mlade odrasle osobe sa otvorenim epifizama

Efikasnost i bezbednost leka Teriparatid Pliva kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije ustanovljena. Lek Teriparatid Pliva ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenta (mlađih od 18 godina) ili mlađih odraslih osoba sa otvorenim epifizama.

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doziranja na osnovu životnog doba nije potrebno. (videti odeljak 5.2).

Način primene

Lek Teriparatid Pliva se primenjuje jednom dnevno u obliku supkutane injekcije u predelu butine ili abdomena.

Pacijenti moraju biti obučeni da pravilno primenjuju injekcije (videti odeljak 6.6). Uputstvo za pravilnu primenu aplikacionog pena za pacijenta je dostupno u Priručniku za korišćenje pena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća i dojenje (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Postojeća hiperkalcemija.
- Teško oštećenje funkcije bubrega.
- Metaboličke bolesti kostiju (uključujući hiperparatireoidizam i Pagetovu bolest kostiju) osim primarne osteoporoze ili osteoporoze indukovane glukokortikoidima.
- Povišenje vrednosti alkalne fosfataze nepoznate etiologije.
- Prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta.
- Pacijente sa malignim oboljenjima skeleta ili metastazama na kostima treba isključiti sa terapije teriparatidom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kalcijum u serumu i urinu

Kod pacijenta sa normalnim vrednostima kalcijuma u krvi uočena je pojava blagog i prolaznog povećanja serumske koncentracije kalcijuma nakon primene injekcije teriparatida. Serumske koncentracije kalcijuma dostižu maksimum između 4 i 6 sati nakon primene doze leka, a vraćaju se na početne vrednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ukoliko se pacijentu uzimaju uzorci krvi radi određivanja serumskog kalcijuma, to treba činiti najmanje 16 sati nakon poslednje injekcije leka Teriparatid Teva. Rutinska kontrola koncentracije kalcijuma tokom terapije nije potrebna.

Lek Teriparatid Pliva može malo povećati izlučivanje kalcijuma urinom, ali se incidencija pojave hiperkalciurije u kliničkim ispitivanjima nije razlikovala od one uočene kod pacijenata koji su primali placebo.

Urolitijaza

Lek Teriparatid Pliva nije ispitivan kod pacijenata sa aktivnom urolitijazom. Lek Teriparatid Teva treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa aktivnom ili nedavnom urolitijazom, zbog mogućnosti da pogorša ovo stanje.

Ortostatska hipotenzija

U kratkoročnim kliničkim studijama leka Teriparatid Pliva, uočene su izolovane epizode prolazne ortostatske hipotenzije, koja je obično počinjala tokom prva 4 sata nakon primene doze i spontano prolazila u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kad bi se prolazna ortostatska hipotenzija javljala, javljala se pri primeni prvih nekoliko doza leka, a ublažila bi se postavljanjem pacijenata u ležeći položaj i nije sprečavala nastavak terapije.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez prilikom primene leka teriparatid kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Mlađe odrasle osobe

Iskustvo u populaciji mladih odraslih osoba, uključujući žene u premenopauzi, je ograničeno (videti odeljak 5.1). Terapiju treba započeti samo ukoliko korist od primene leka jasno nadmašuje rizik kod ove populacije. Žene u reproduktivnom periodu treba da primenjuju efikasne metode kontracepcije tokom primene leka Teriparatid Pliva. Ukoliko dođe do trudnoće, primenu leka Teriparatid Pliva treba prekinuti.

Trajanje terapije

Istraživanja na pacovima su pokazala povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primeni teriparatida (videti odeljak 5.3). Dok nova klinička istraživanja ne budu dostupna, preporučenu dužinu terapije od 24 meseca ne treba prekoračiti.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, što znači da je on suštinski „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkom ispitivanju u kojem je 15 zdravih ispitanika svakodnevno primalo digoksin do postizanja stanja ravnoteže, pojedinačna doza leka Teriparatid Pliva nije promenila efekat digoksina na srce. Međutim, izveštaji o sporadičnim slučajevima upućuju na to da hiperkalcemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da lek Teriparatid Pliva izaziva prolazno povećanje koncentracije serumskog kalcijuma, kod pacijenata koji uzimaju digitalis lek Teriparatid Pliva se mora primenjivati uz oprez.

Lek Teriparatid Pliva je bio ispitivan u pogledu farmakodinamskih interakcija sa hidrohlortiazidom. Nije bilo klinički značajnih interakcija.

Istovremena primena sa raloksifenom ili hormonskom supstitucionom terapijom nije promenila uticaj leka Teriparatid Pliva na koncentraciju kalcijuma u serumu ili urinu, kao ni na pojavu kliničkih neželjnih dejstava

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija kod žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom primene leka Teriparatid Pliva. Ukoliko dođe do trudnoće, primenu leka Teriparatid Pliva treba prekinuti.

Trudnoća

Primena leka Teriparatid Pliva je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Primena leka Teriparatid Pliva je kontraindikovana tokom dojenja. Nije poznato da li se teriparatid izlučuje u majčino mleko.

Fertilitet

Studije na kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odlejak 5.3). Nije ispitivano dejstvo teriparatida na razvoj ljudskog fetusa. Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Teriparatid Pliva ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Kod nekih pacijenata je primećena prolazna ortostatska hipotenzija ili vrtoglavica. Takvi pacijenti bi trebalo da se do povlačenja simptoma, uzdrže od upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali lek Teriparatid Pliva su mučnina, bol u ekstremitetima, glavobolja i vrtoglavica.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima teriparatida bar jedan neželjeni događaj se javio kod 82,8% pacijenata koji su primali Teriparatid Pliva i 84,5% pacijenata koji su primali placebo.

Neželjene reakcije povezane sa primenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima osteoporoze i zabeležene tokom postmarketinškog praćenja leka su prikazane u sledećoj tabeli. Klasifikacija učestalosti neželjenih reakcija izvršena je prema sledećoj terminologiji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>Česte:</i> anemija
Poremećaji imunskog sistema <i>Retke:</i> anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane <i>Česte:</i> hiperholesterolemija <i>Povremene:</i> hiperkalcemija veća od 2,76 mmol/L, hiperurikemija <i>Retke:</i> hiperkalcemija veća od 3,25 mmol/L
Psihijatrijski poremećaji <i>Česte:</i> depresija
Poremećaji nervnog sistema <i>Česte:</i> vrtoglavica, glavobolja, išijas, sinkopa
Poremećaji uha i labirinta <i>Česte:</i> vertigo
Kardiološki poremećaji <i>Česte:</i> palpitacije <i>Povremene:</i> tahikardija
Vaskularni poremećaji <i>Česte:</i> hipotenzija
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji <i>Česte:</i> dispneja <i>Povremene:</i> emfizem
Gastrointestinalni poremećaji <i>Česte:</i> mučnina, povraćanje, hiatus hernia, gastroezofagealna refluksna bolest <i>Povremene:</i> hemoroidi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Česte:</i> pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva <i>Veoma česte:</i> bol u ekstremitetima <i>Česte:</i> grčevi u mišićima <i>Povremene:</i> mialgija, artralgija, grčevi/bolovi u leđima*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema <i>Povremene:</i> urinarna inkontinencija, poliurija, pojačan nagon za mokrenjem, nefrolitijaza <i>Retke:</i> bubrežna insuficijencija/oštećenje funkcije bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene <i>Česte:</i> zamor, bolovi u grudima, astenija, blage i prolazne reakcije na mestu primene, uključujući bol, otok, eritem, lokalizovane modrice, svrab i blago krvarenje na mestu injekcije. <i>Povremene:</i> eritem i reakcije na mestu injekcije <i>Retke:</i> moguće alergijske reakcije ubrzo nakon primene injekcije: akutna dispneja, oro/facijalni edem, generalizovana urtikarija, bol u grudima, edem (uglavnom periferni).
Ispitivanja <i>Povremene:</i> povećanje telesne mase, šum na srcu, povišena vrednost alkalne fosfataze

*Ozbiljni slučajevi grčeva i bola u leđima su se javljali nekoliko minuta nakon primene injekcije.

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kliničkim studijama su prijavljene sledeće reakcije sa $\geq 1\%$ razlike u frekvenciji javljanja u odnosu na placebo: vertigo, mučnina, bol u ekstremitetima, vrtoglavica, depresija, dispneja.

Lek Teriparatid Pliva povećava koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim ispitivanjima je 2,8% pacijenata koji su primali Teriparatid Pliva imalo serumske koncentracije mokraćne kiseline iznad gornje granice normalnih vrednosti, za razliku od 0,7% pacijenata koji su primali placebo. Hiperurikemija, ipak, nije za posledicu imala porast pojave gihta, artralgijske ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju, otkrivena su antitela koja su ukršteno reagovala sa teriparatidom kod 2,8% žena koje su primale lek Teriparatid Pliva. Antitela su, po pravilu, prvi put otkrivena tek nakon 12 meseci primene terapije, da bi nakon prekida terapije došlo do njihovog smanjenja. Nije bilo znakova reakcija preosetljivosti, alergijskih reakcija, uticaja na serumski kalcijum, kao ni uticaj na mineralnu gustinu kostiju (BMD, eng. *bone mineral density*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Lek Teriparatid Pliva je primenjivan u pojedinačnim dozama do 100 mikrograma ili u obliku ponovljenih doza do 60 mikrograma dnevno tokom 6 nedelja.

Efekti predoziranja koji bi se mogli očekivati uključuju odloženu hiperkalcemiju i ortostatsku hipotenziju. Takođe se mogu javiti mučnina, povraćanje, vrtoglavica i glavobolja.

Iskustvo sa predoziranjem na osnovu postmarketinških spontanih prijava

U postmarketinškim spontanim prijavama bilo je slučajeva medicinske greške gde je ceo sadržaj (do 800 mikrograma) pena sa teriparatidom bio primenjen u jednoj dozi. Prolazni događaji koji su prijavljeni su uključivali mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima, nije bilo neželjenih događaja kao rezultat predoziranja. Nisu prijavljeni smrtni slučajevi povezani sa predoziranjem.

Postupanje u slučaju predoziranja

Ne postoji specifičan antidot za lek Teriparatid Pliva. Terapija suspektnog predoziranja bi trebalo da uključuje privremeno prekidanje terapije lekom Teriparatid Pliva, praćenje vrednosti kalcijuma u serumu i uvođenje odgovarajućih suportivnih mera, kao što je hidratacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Homestaza kalcijuma, paratiroidni hormoni i analozi

ATC šifra: H05AA02

Mehanizam dejstva

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) koji se sastoji od 84 aminokiseline je primarni regulator metabolizma kalcijuma i fosfata u kostima i bubrezima. Lek Teriparatid Pliva je aktivni fragment (1-34) endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko dejstvo PTH-a uključuje stimulaciju stvaranja koštane mase direktnim dejstvom na ćelije koje stvaraju kost (osteoblaste) indirektnim povećanjem intestinalne resorpcije kalcijuma i povećanjem tubularne reapsorpcije kalcijuma i izlučivanja fosfata putem bubrega.

Farmakodinamski efekti

Teriparatid je lek koji stimulise stvaranje kostiju i koristi se u lečenju osteoporoze. Njegovo dejstvo na skelet zavisi od obrasca sistemske izloženosti. Primena teriparatida jednom dnevno povećava apoziciju nove koštane mase na trabekularnim i kortikalnim koštanim površinama, tako što jače stimulise aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička efikasnost

Faktori rizika

Nezavisni faktori rizika, kao na primer, mala gustina koštane mase (BMD), starost, prisustvo prethodnih fraktura, porodična istorija fraktura kuka, pojačan koštani obrt (*turnover*) i nizak indeks telesne mase treba da budu uzeti u obzir kako bi se identifikovale žene i muškarci sa povećanim rizikom za frakture koje su posledica osteoporoze i koji bi imali koristi od lečenja.

Treba smatrati da žene u premenopauzi obolele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju visok rizik za prelome ako su već doživele prelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koji ih svrstavaju među visokorizične za nastanak fraktura (npr., mala gustina koštane mase [npr., T skor ≤ -2], dugotrajna terapija visokim dozama glukokortikoida [npr., $\geq 7,5$ mg/dnevno najmanje 6 meseci], visokoaktivna osnovna bolest, niske vrednosti polnih steroida).

Osteoporoza u postmenopauzi

Pivotalno ispitivanje je uključivalo 1637 žena u postmenopauzi (prosečne starosti 69,5 godina). Na početku ispitivanja, 90% pacijentkinja imalo je jednu ili više vertebralnih fraktura, i prosečna vertebralna BMD je bila 0,82 g/cm² (što je ekvivalentno T-skoru = - 2,6). Sve pacijentkinje su dnevno primale 1000 mg kalcijuma i najmanje 400 i.j. vitamina D. Rezultati terapije u trajanju do 24 meseca (medijana: 19 meseci) primanja leka Teriparatid Pliva pokazali su statistički značajno smanjenje broja fraktura (Tabela 1).

U cilju sprečavanja jedne ili više novih vertebralnih fraktura, 11 žena se moralo lečiti tokom medijane trajanja terapije od 19 meseci.

Tabela 1

Incidenција fraktura kod žena u postmenopauzi			
	Placebo (N=544) (%)	Teriparatid Pliva (N=541) (%)	Relativni rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Nove vertebralne frakture (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22, 0,55)
Višestruke vertebralne frakture (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09, 0,60)

Nevertebralne frakture usled fragilnosti ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25, 0,87)
Velike nevertebralne frakture ^c (kuk, radius, humerus, rebra i karlica)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17, 0,86)

Skraćenice: N = broj pacijenata slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku grupu; CI= interval pouzdanosti.

^a Incidencija vertebralnih fraktura je ispitivana kod 448 pacijenata koji su primali placebo i 444 pacijenata koji su primali Teriparatid Pliva, i kod kojih je urađen radiografski snimak kičme na početku kao i tokom studije.

^b $p \leq 0,001$ u poređenju sa placebom.

^c Nije pokazano značajno smanjenje incidencije frakture kuka.

^d $p \leq 0,025$ u poređenju sa placebom.

Posle 19 meseci (medijana) terapije, gustina koštane mase (BMD) se u lumbalnom delu i kuku u celini povećala za 9%, odnosno 4% u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

Post-terapijsko lečenje: Po završetku terapije lekom Teriparatid Pliva, 1262 žene u postmenopauzi iz pivotalnog ispitivanja se uključilo u studiju post-terapijskog praćenja. Osnovni cilj ispitivanja bilo je prikupljanje podataka o bezbednosti primene leka Teriparatid Pliva. Tokom ovog perioda praćenja bila je dozvoljena primena drugih terapija osteoporoze, a obavljena je i dodatna procena vertebralnih fraktura. Tokom medijane od 18 meseci nakon prekida primene leka Teriparatid Pliva, broj pacijenata sa najmanje jednom novom vertebralnom frakturom smanjio se za 41% ($p = 0,004$) u odnosu na placebo.

U otvorenoj studiji, 503 žene u postmenopauzi sa ozbiljnom osteoporozom i frakturama usled fragilnosti u prethodne 3 godine (od kojih je 83% prethodno primalu terapiju za osteoporozu) su bile na terapiji lekom Teriparatid Pliva do 24 meseca. Nakon 24 meseca prosečno povećanje BMD-a lumbalnog dela kičme, kuka i vrata femura u odnosu na početnu vrednost je iznosilo 10,5%, 2,6% i 3,9%, datim redosledom. Prosečno povećanje BMD-a između 18 i 24 meseca terapije kod lumbalnog dela kičme, kuka i vrata femura je iznosilo 1,4%, 1,2%, i 1,6%, datim redosledom.

Osteoporoza kod muškaraca

U kliničko ispitivanje je uključeno 437 muškaraca (prosečne starosti 58,7 godina) sa hipogonadnom (definisana kao niska vrednost jutarnjeg nivoa slobodnog testosterona ili povećana vrednost FSH ili LH) ili idiopatskom osteoporozom. Mineralna gustina kosti kičme i vrata femura na početku ispitivanja sa prosečnim T-skorom od -2,2 i -2,1, datim redosledom. Na početku ispitivanja 35% pacijenata je imalo vertebralne i 59% nevertebralne frakture.

Svi pacijenti su primali 1000 mg kalcijuma i najmanje 400 i.j. vitamina D. BMD lumbalnog dela kičme se značajno povećao nakon 3 meseca. Nakon 12 meseci, BMD lumbalnog dela kičme i kuka u celini se, u odnosu na placebo grupu, povećala za 5%, odnosno za 1%. Međutim, značajan efekat na stope preloma nije pokazan.

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Efikasnost leka Teriparatid Pliva kod muškaraca i žena (N=428) koji su primali dugotrajnu sistemsku terapiju glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili višoj tokom najmanje 3 meseca) je dokazana tokom 18 meseci primarne faze 36-mesečne randomizovane, dvostruko slepe, komparativno kontrolisane studije (alendronat 10 mg/dnevno). Na početku ispitivanja 28% pacijenata je imalo jednu ili više radiografski dokazanih vertebralnih fraktura. Svi pacijenti su dobijali 1000 mg kalcijuma dnevno i 800 i.j. vitamina D dnevno.

Ova studija je uključivala žene u postmenopauzi (N=227), žene u premenopauzi (N=67) i muškarce (N=83). Na početku studije, žene u postmenopauzi su bile prosečne starosti od 61 godine, prosečan T-skor za BMD lumbalnog dela kičme je bio -2,7, medijana doze glukokortikoida ekvivalentna dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% je imalo jednu ili više radiografski dokazanih vertebralnih fraktura; žene u premenopauzi su bile prosečne starosti od 37 godina, prosečan T-skor za BMD lumbalnog dela kičme je bio -2,5, medijana doze glukokortikoida ekvivalentna dozi od 10 mg/dan prednizona i njih 9% je imalo jednu ili više radiografski dokazanih vertebralnih fraktura; muškarci su bili prosečne starosti od 57 godina, prosečan T-skor za BMD lumbalnog dela kičme je bio -2,2, medijana doze glukokortikoida ekvivalentna dozi od 10 mg/dan prednizona 10 mg/dnevno i njih 24% je imalo jednu ili više radiografski dokazanih vertebralnih fraktura.

69% pacijenata je završilo 18-mesečnu primarnu fazu studije. Nakon 18 meseci, lek Teriparatid Pliva je značajno povećao BMD lumbalnog dela kičme (7,2%) u poređenju sa alendronatom (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatid Pliva je povećao BMD kompletne regije kuka (3,6 %) u poređenju sa alendronatom (2,2%) ($p < 0,01$), kao i vrata femura (3,7%) u poređenju sa alendronatom (2,1%) ($p < 0,05$). Kod pacijenata koji su primali teriparatid, BMD lumbalnog dela kičme, kompletne regije kuka i vrata femura se povećao u periodu između 18 i 24 meseci terapije za dodatnih 1,7%, 0,9% i 0,4%, datim redosledom.

Nakon 36 meseci, analiza rendgenskih snimaka 169 pacijenata koji su primali alendronat i 173 pacijenta koji su primali Teriparatid Pliva, je pokazala da 13 pacijenata u alendronat grupi (7,7%) je imalo nove vertebralne frakture u poređenju sa 3 pacijenta iz Teriparatid Pliva grupe (1,7%) ($p=0,01$). U prilog tome, 15 od 214 pacijenata koji su primali alendronat (7,0%) je imalo nevertebralne frakture u poređenju sa 16 od 214 pacijenata koji su primali Teriparatid Pliva (7,5%) ($p=0,84$).

Kod žena u premenopauzi, povećanje BMD lumbalnog dela kičme u prvih 18 meseci terapije je bilo značajno veće u grupi koja je primala Teriparatid Pliva u poređenju sa grupom koja je primala alendronat (4,2% u odnosu na -1,9%; $p < 0,001$) i kompletne regije kuka (3,8% u odnosu na 0,9%; $p=0,005$). Međutim, nije pokazan značajan efekat na stope preloma.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Volumen distribucije iznooko 1,7 L/kg. Poluvreme eliminacije za Teriparatid Pliva je oko 1 h pri supkutanoj primeni, što odražava vreme potrebno za resorpciju leka sa mesta injekcije

Biotransformacija

Studije metabolizma ili izlučivanja za Teriparatid Pliva nisu sprovedene, ali se pretpostavlja da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija u jetri i bubrezima.

Eliminacija

Lek Teriparatid Pliva se eliminiše hepatičnim i ekstrahepatičnim klirensom (približno 62 L/h kod žena i 94 L/h kod muškaraca)

Gerijatrijska populacija

Nisu otkrivene razlike u farmakokinetici leka Teriparatid Pliva, uzimajući u obzir starost (u rasponu od 31 do 85 godina). Prilagođavanje doziranja na osnovu godina života nije potrebno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Serijski standardnih testova potvrđuje odsustvo genotoksičnosti teriparatida. Kod pacova, miševa i kunića lek nije izazvao teratogene efekte. Nije bilo značajnih efekata primećenih kod gravidnih ženki pacova i miševa kojima je primenjen teriparatid u dnevnoj dozi od 30-1000 mikrograma/kg. Međutim, fetalna resorpcija i smanjenje veličine okota se javilo kod gravidnih ženki kunića kojima je primenjena dnevna doza od 30-100 mikrograma/kg. Embriotoksični efekti primećeni kod kunića mogu biti dovedeni u vezu sa njihovom znatno većom osetljivošću na efekat koji PTH ima na nivo jonizovanog kalcijuma u krvi u poređenju sa glodarima.

Dozno-zavisno povećanje produkcije koštane mase i povećana incidencija osteosarkoma kod pacova koji su, tokom gotovo celog životnog veka, svakodnevno primali injekcije leka najverovatnije su rezultat dejstva

epigenetskog mehanizma. Primena teriparatida nije kod pacova povećavala incidenciju drugih vrsta neoplazmi. Klinički značaj ovih rezultata je, zbog razlika u fiziologiji kosti između ljudi i pacova, verovatno zanemarljiv. Nije zapažena pojava koštanih tumora kod ženki majmuna sa odstranjenim jajnicima, koje su terapiju primale 18 meseci kao ni tokom trogodišnjeg perioda praćenja nakon prekida terapije. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima i tokom nastavka ispitivanja nakon terapije, nije bilo slučajeva pojave osteosarkoma.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da ukoliko postoji ozbiljnija redukcija protoka krvi kroz jetru smanjuje se izloženost PTH ključnom sistemu razgradnje (*Kupfferovim* ćelijama), što za posledicu ima smanjenje klirensa PTH (1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sirćetna kiselina, glacijalna
Natrijum-acetat, bezvodni
Manitol
Metakrezol
Hlorovodonična kiselina
Natrijum-hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Usled nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Hemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost leka u toku primene dokazana je za period od 28 dana, ako se lek čuva na temperaturi 2-8°C. Nakon otvaranja lek se može čuvati najduže 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Za drugačije trajanje i uslove čuvanja odgovornost snosi korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Nakon upotrebe napunjeni injekcioni pen odmah vratiti u frižider .

Napunjeni injekcioni pen čuvati najduže 28 dana nakon prve upotrebe, ukoliko se čuva u frižideru (2°C do 8°C).

Lek nemojte zamrzavati.

Igla se mora uvek ukloniti pre odlaganja aplikatora.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka

2,4 mL rastvora se nalazi u ulošku od stakla (hidrolitičke otpornosti Tip I) sa silikonskim slojem, sa klipom od hlorbutil gume i zaptivačem u obliku diska (poliizoprenski/bromobutilni gumeni laminat) sa pertlovanom kapicom od aluminijuma, sklopljeni u pen aplikator za jednokratnu upotrebu.

Spoljašnje pakovanje leka

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni pen i Uputstvo za lek. Jedan pen sa uloškom sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Teriparatid Pliva se nalazi u napunjenom injekcionom penu. Svaki pen sme da upotrebljava samo jedan pacijent. Za svaku injekciju treba upotrebljavati novu, sterilnu iglu. Svako pakovanje leka Teriparatid Pliva ima priloženo uputstvo za primenu koje u potpunosti opisuje upotrebu pena. Igle se ne nalaze u pakovanju. Mogu se koristiti igle za insulinski pen.

Nakon svake primene, Teriparatid Pliva pen treba odmah vratiti u frižider.

Lek Teriparatid Pliva ne treba koristiti ako je rastvor замуćen, obojen ili sadrži čestice.

Molimo Vas da pogledate uputstvo za upotrebu pen aplikatora.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeve 24, Vračar-Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole za lek: 515-01-01989-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole: 02.10.2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober 2017.