

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Terrosa<sup>®</sup>, 20 mikrograma/80 mikrolitara, rastvor za injekciju

INN: teriparatid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida\*.

Jedan uložak sa 2,4 mL rastvora sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po mL).

\*Teriparatid, rhPTH(1-34), koji je proizveden u *E.coli* tehnologijom rekombinantne DNK, identičan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju.

Bezbojan, bistar rastvor za injekciju, pH vrednosti 3,8 – 4,5.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Terrosa je indikovano kod odraslih osoba.

Terapija osteoporoze kod žena u postmenopauzi i muškaraca kod kojih je povećan rizik od nastanka fraktura (videti odeljak 5.1). Kod žena u postmenopauzi dokazano je značajno smanjenje incidence vertebralnih i nevertebralnih fraktura, ali ne i smanjenje incidence fraktura kuka.

Terapija osteoporoze koja je povezana sa dugotrajnom sistemskom terapijom 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 Terrosa je 20 mikrograma, primenjena jednom dnevno.

Ukoliko je unos kalcijuma i vitamina D putem ishrane nedovoljan, pacijenti treba da uzimaju dodatke ishrani sa kalcijumom i vitaminom D.

Maksimalno ukupno trajanje terapije teriparatidom treba da bude najduže 24 meseca (videti odeljak 4.4). 24-mesečni ciklus terapije teriparatidom se više ne sme ponavljati tokom života pacijenta.

Nakon prekida terapije teriparatidom, pacijenti mogu nastaviti lečenje osteoporoze drugim terapijskim opcijama.

## Posebne populacije

### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Teriparatid se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije, teriparatid treba primenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mere opreza kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka o primeni leka Terrosa kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.3). Stoga, teriparatid treba primenjivati uz oprez.

### *Pedijatrijska populacija i mlade odrasle osobe sa otvorenim epifizama*

Bezbednost i efikasnost primene teriparatida kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Teriparatid ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 18 godina), niti kod mladih odraslih osoba sa otvorenim epifizama.

### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu životne dobi (videti odeljak 5.2).

## Način primene

Lek Terrosa treba primenjivati jednom dnevno u obliku supkutane injekcije u predelu butine ili abdomena.

Pacijenti moraju biti obučeni za pravilnu tehniku primene injekcije. Radi upoznavanja sa pravilnom upotrebom leka Terrosa, pre primene videti odeljak 6.6 ovog Sažetka karakteristika leka i uputstva za upotrebu koji se nalazi na kraju Uputstva za lek. Takođe, za informacije o pravilnom korišćenju samog pena pacijentima je dostupno i Uputstvo za Terrosa Pen, koje dolazi priloženo uz pen.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju 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 hiperparatiroidizam i *Paget*-ovu bolest kostiju), osim primarne osteoporoze ili osteoporoze izazvane glukokortikoidima.
- Neobjašnjivo povećanje vrednosti alkalne fosfataze.
- Prethodna radioterapija skeleta pomoću spoljašnjeg ili implantiranog izvora zračenja.
- Pacijente sa malignim oboljenjima skeleta ili metastazama na kostima treba isključiti iz terapije teriparatidom.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

### Koncentracija kalcijuma u serumu i urinu

Kod pacijenata sa normokalcemijom, uočeno je blago i prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u serumu nakon primene injekcije teriparatida. Maksimalne koncentracije kalcijuma u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primene doze leka i vraćaju se na početne vrednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Zbog toga, ukoliko se pacijentima uzimaju uzorci krvi radi određivanja koncentracije kalcijuma u serumu, to treba uraditi najmanje 16 sati nakon primene poslednje injekcije teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcijuma tokom terapije.

Teriparatid može da izazove blago povećanje izlučivanja kalcijuma urinom, ali incidenca hiperkalciurije u kliničkim ispitivanjima nije se razlikovala od incidence kod pacijenata koji su primali placebo.

### Urolitijaza

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

### Ortostatska hipotenzija

U kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima sa teriparatidom, uočene su izolovane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Karakteristično, epizode ortostatske hipotenzije su počinjale tokom prvih 4 sata nakon primene i spontano prolazile u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kada je dolazilo do prolazne ortostatske hipotenzije, ona se javljala tokom primene prvih nekoliko doza, a ublažena je postavljanjem pacijenata u ležeći položaj i nije sprečavala nastavak terapije.

### Oštećenje funkcije bubrega

Neophodan je oprez prilikom primene teriparatida kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

### Populacija mladih odraslih osoba

Iskustvo sa primenom u populaciji mladih odraslih osoba, uključujući žene u premenopauzi je ograničeno (videti odeljak 5.1). Terapiju treba započeti samo ako korist jasno nadmašuje rizike u ovoj populaciji.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom upotrebe teriparatida. Ukoliko dođe do trudnoće, primenu teriparatida treba obustaviti.

### Trajanje terapije

Ispitivanja sprovedena na pacovima ukazuju na povećanu incidencu osteosarkoma pri dugotrajnoj primeni teriparatida (videti odeljak 5.3). Sve dok ne bude dostupno više kliničkih podataka, preporučeno trajanje terapije od 24 meseca ne treba prekoračiti.

### Pomoćne supstance

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

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

U studiji u kojoj je 15 zdravih ispitanika svakodnevno primalo digoksin do postizanja stanja ravnoteže, pojedinačna doza teriparatida nije promenila dejstvo digoksina na srce. Međutim, izveštaji o sporadičnim slučajevima upućuju da hiperkalcemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid prolazno povećava koncentraciju kalcijuma u serumu, teriparatid treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji uzimaju digitalis.

Sprovedena su ispitivanja farmakodinamske interakcije između teriparatida i hidrohlorotiazida, u kojima nisu uočene klinički značajne interakcije.

Istovremena upotreba raloksifena ili hormonske supstitucione terapije i teriparatida nije izmenila dejstvo teriparatida na koncentraciju kalcijuma u serumu ili urinu, kao ni na pojavu kliničkih neželjenih događaja.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod žena

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

### Trudnoća

Lek Terrosa je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

### Dojenje

Lek Terrosa je kontraindikovano tokom dojenja. Nije poznato da li se teriparatid izlučuje u majčino mleko.

### Plodnost

Ispitivanja sprovedena na kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije ispitivan uticaj teriparatida na razvoj humanog fetusa. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Teriparatid nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod nekih pacijenata su uočene prolazna ortostatska hipotenzija ili vrtoglavica. Takvi pacijenti treba da se uzdrže od upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama dok se navedeni simptomi ne povuku.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbedonosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata koji se leče teriparatidom su mučnina, bol u ekstremitetima, glavobolja i vrtoglavica.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U ispitivanjima sa teriparatidom, najmanje jedan neželjeni događaj prijavilo je 82,8% pacijenata koji su primali teriparatid i 84,5% pacijenata koji su primali placebo.

Neželjene reakcije povezane sa primenom teriparatida zabeležene u kliničkim ispitivanjima lečenja osteoporoze i tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet objedinjene su u Tabeli 1.

Klasifikacija učestalosti neželjenih reakcija izvršena je prema sledećoj terminologiji: veoma često ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1. neželjene reakcije na lek**

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Veoma često</b>	<b>Često</b>	<b>Povremeno</b>	<b>Retko</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		Anemija		
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>				Anafilaksa
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		Hiperholesterolemija	Hiperkalcemija veća od 2,76 mmol/L, hiperurikemija	Hiperkalcemija veća od 3,25 mmol/L
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Depresija		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Vrtoglavica, glavobolja, išijas, sinkopa		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Vertigo		
<b>Kardiološki poremećaji</b>		Palpitacije	Tahikardija	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Hipotenzija		
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Dispnea	Emfizem	

<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		Mučnina, povraćanje, hiatus hernia, gastroezofagealna refluksna bolest	Hemoroidi	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pojačano znojenje		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Bol u ekstremitetima	Grčevi u mišićima	Mijalgija, artralgiya, grč/bol u leđima*	
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>			Urinarna inkontinencija, poliurija, urinarna urgencija, nefrolitijaza	Bubrežna insuficijencija/ oštećenje funkcije bubrega
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		Zamor, bol u grudima, astenija, blage i prolazne reakcije na mestu primene, uključujući bol, otok, eritem, lokalizovane modrice, svrab i blago krvarenje na mestu primene	Eritem na mestu primene, reakcija na mestu injekcije	Moguće alergijske reakcije ubrzo nakon primene injekcije: akutna dispneja, oro/facijalni edem, generalizovana urtikarija, bol u grudima, edem (uglavnom periferni)
<b>Ispitivanja</b>			Povećanje telesne mase, šum na srcu, povećana vrednost alkalne fosfataze	

\*Zabeleženi su ozbiljni slučajevi grčeva ili bola u leđima u roku od nekoliko minuta nakon primene injekcije.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su sledeće neželjene reakcije sa  $\geq 1\%$  razlike u učestalosti u odnosu na placebo: vertigo, mučnina, bol u ekstremitetima, vrtoglavica, depresija, dispnea.

Teriparatid povećava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim ispitivanjima, koncentracija mokraćne kiseline u serumu bila je iznad gornje granice normalnih vrednosti kod 2,8% pacijenata koji su primali teriparatid, u poređenju sa 0,7% pacijenata na placebo. Međutim, hiperurikemija nije imala za posledicu povećanje učestalosti pojave gihta, artralgiye ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju, detektovana su antitela koja su ukršteno reagovala sa teriparatidom kod 2,8% žena koje su primale teriparatid. Po pravilu, antitela su prvi put detektovana nakon 12 meseci terapije, a njihov nivo se smanjio nakon prekida terapije. Nije bilo dokaza reakcija preosetljivosti, alergijskih reakcija, uticaja na koncentraciju kalcijuma u serumu, kao ni uticaja na promenu mineralne gustine kostiju izazvanu primenom leka (engl. *Bone Mineral Density (BMD) response*).

#### Prijavlivanje 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Znaci i simptomi

Teriparatid je primenjivan u pojedinačnim dozama do 100 mikrograma i u ponovljenim dozama do 60 mikrograma na dan tokom 6 nedelja.

Efekti predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odloženu hiperkalcemiju i rizik od ortostatske hipotenzije. Takođe se mogu javiti mučnina, povraćanje, vrtoglavica i glavobolja.

##### Iskustva sa predoziranjem iz spontanijh prijava nakon stavljanja leka u promet

U spontanijh prijavama nakon stavljanja leka u promet navode se slučajevi grešaka u primeni leka, kada je celokupan sadržaj (do 800 mikrograma) pena s teriparatidom bio primenjen u jednoj dozi.

Prolazni događaji koji su prijavljeni su uključivali mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima, nije došlo do pojave neželjenih događaja kao posledice predoziranja. Nisu zabeleženi smrtni ishodi povezani sa predoziranjem.

##### Terapija predoziranja

Ne postoji specifični antidot za teriparatid. Ukoliko se sumnja na predoziranje treba da obuhvati prolazni prekid primene teriparatida, praćenje koncentracije kalcijuma u serumu, i uvođenje odgovarajućih suportivnih mera, kao što je hidratacija.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Homeostaza kalcijuma, paratiroidni hormoni i analozi

**ATC šifra:** H05AA02

Terrosa je biološki sličan lek.

##### Mehanizam dejstva

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) koji se sastoji od 84 aminokiseline je primarni regulator metabolizma kalcijuma i fosfata u kostima i bubrezima. Teriparatid (rhPTH(1-34)) je aktivni fragment (1-34) endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko dejstvo PTH 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.

##### Farmakodinamsko dejstvo

Teriparatid je agens koji stimuliše stvaranje kostiju. Dejstvo teriparatida na koštani sistem zavisi od obrasca systemske izloženosti. Primena teriparatida jednom dnevno povećava apoziciju nove kosti na trabekularnim i kortikalnim koštanim površinama, tako što jače stimuliše aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

##### Klinička efikasnost

### Faktori rizika

Treba uzeti u obzir nezavisne faktore rizika, na primer, malu BMD, starost, postojanje prethodnih preloma, porodičnu anamnezu preloma kuka, pojačan koštani obrt i mali indeks telesne mase, kako bi se identifikovale žene i muškarci sa povećanim rizikom za prelome usled osteoporoze koji bi mogli imati korist od terapije.

Treba smatrati da žene u premenopauzi obolele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju veliki rizik za prelome ukoliko su imale preovlađujući prelom ili kombinaciju faktora rizika zbog kojih su u velikom riziku od preloma (npr. mala koštana gustina [npr. T-skor  $\leq -2$ ], dugotrajna terapija velikim dozama glukokortikoida [npr.  $\geq 7,5$  mg/dan najmanje 6 meseci], velika aktivnost osnovne bolesti, male vrednosti polnih steroida).

### Osteoporoza u postmenopauzi

Pivotalna studija je uključila 1637 žena u postmenopauzi (prosečne starosti 69,5 godina). Na početku studije, 90% pacijentkinja imalo je jedan ili više vertebralnih preloma, i u proseku, vertebralna BMD je bila  $0,82 \text{ g/cm}^2$  (ekvivalentno T-skoru = -2,6). Sve pacijentkinje su dnevno primale 1000 mg kalcijuma i najmanje 400 i.j. vitamina D. Rezultati terapije teriparatidom u trajanju do 24 meseca (medijana: 19 meseci) pokazali su statistički značajno smanjenje broja preloma (Tabela 2). Da bi se sprečio jedan ili više novih vertebralnih preloma, 11 žena se moralo lečiti tokom terapije sa medijanom trajanja od 19 meseci.

**Tabela 2. Incidenca fraktura kod žena u postmenopauzi**

	Placebo (N=544) (%)	Teriparatid (N=541) (%)	Relativni rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Novi vertebralni prelomi ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22; 0,55)
Višestruki vertebralni prelomi ( $\geq 2$ ) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebralni prelomi usled fragilnosti <sup>c</sup>	5,5	2,6 <sup>d</sup>	0,47 (0,25; 0,87)
Veliki nevertebralni prelomi usled fragilnosti <sup>c</sup> (kuk, žbica, ramena kost, rebra i karlica)	3,9	1,5 <sup>d</sup>	0,38 (0,17; 0,86)

Skraćenice: N = broj pacijentkinja koje su randomizacijom raspoređene u odgovarajuću terapijsku grupu; CI = interval pouzdanosti.

<sup>a</sup> Incidenca vertebralnih preloma procenjena je kod 448 pacijentkinja koje su primale placebo i 444 pacijentkinje koje su primale teriparatid, kod kojih je urađen radiografski snimak kičme na početku studije i tokom kontrolnog praćenja.

<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  u odnosu na placebo.

<sup>c</sup> Značajno smanjenje incidence preloma kuka nije dokazano.

<sup>d</sup>  $p \leq 0,025$  u odnosu na placebo.

Posle 19 meseci (medijana) terapije, BMD lumbalnog dela kičme se povećala za 9%, a celog kuka za 4% u poređenju sa placebom ( $p < 0,001$ ).

Praćenje nakon terapije: Nakon terapije teriparatidom, 1262 žene u postmenopauzi iz pivotalne studije uključene su u post-terapijsku studiju praćenja. Osnovni cilj studije bio je da se prikupe podaci o bezbednosti teriparatida. Tokom ovog perioda praćenja, dozvoljene su druge terapije osteoporoze i izvršena je dodatna procena vertebralnih preloma.

Tokom medijane praćenja od 18 meseci nakon prekida terapije teriparatidom, broj pacijenata sa najmanje jednim novim vertebralnim prelomom je bio za 41% ( $p = 0,004$ ) manji u poređenju sa placebom.

U otvorenoj studiji, 503 žene u postmenopauzi sa teškom osteoporozom i prelomom usled fragilnosti u prethodne 3 godine (od kojih je 83% prethodno primalo terapiju za osteoporozu) lečene su teriparatidom u trajanju do 24 meseca. Nakon 24 meseca, prosečno povećanje BMD lumbalnog dela kičme bilo je 10,5%,

celog kuka 2,6% i vrata butne kosti 3,9%, u odnosu na početne vrednosti. Prosečno povećanje BMD između 18. i 24. meseca bilo je 1,4% za lumbalni deo kičme, 1,2% za ceo kuk i 1,6% za vrat butne kosti.

Randomizovana, dvostruko slepa, komparatorom kontrolisana studija 4. faze u trajanju od 24 meseca uključila je 1360 žena u postmenopauzi sa ustanovljenom osteoporozom. 680 ispitanica je randomizovano da prima teriparatid, a 680 ispitanica je randomizovano da prima risedronat oralnim putem u dozi od 35 mg nedeljno. Na početku studije, žene su imale prosečnu starost od 72,1 godinu i medijanu od 2 prevalentna vertebralna preloma: 57,9% pacijentkinja je prethodno primalo terapiju bisfosfonatima, a 18,8% je uzimalo istovremenu terapiju glukokortikoidima tokom studije. Kod 1013 (74,5%) pacijentkinja je završeno praćenje u trajanju od 24 meseca. Srednja kumulativna doza (medijana) glukokortikoida je iznosila 474,3 (66,2) mg u grupi koja je primala teriparatid i 898,0 (100,0) mg u grupi koja je primala risedronat. Srednji unos (medijana) vitamina D je iznosio 1433 i.j./dan (1400 i.j./dan) u grupi koja je primala teriparatid i 1191 i.j./dan (900 i.j./dan) u grupi koja je primala risedronat. Za one ispitanice kojima je urađena radiografija kičme na početku terapije i po završetku terapije, incidenca novih vertebralnih preloma je iznosila 28/516 (5,4%) kod pacijentkinja koje su primale teriparatid i 64/533 (12,0%) kod pacijentkinja koje su primale risedronat, relativni rizik (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68),  $P < 0,0001$ . Kumulativna incidenca ukupnih kliničkih preloma (kliničkih vertebralnih i nevertebralnih preloma) iznosila je 4,8% kod pacijentkinja lečenih teriparatidom i 9,8% kod pacijentkinja lečenih risedronatom, odnos rizika (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74),  $P = 0,0009$ .

#### *Osteoporoza kod muškaraca*

U kliničku studiju u kojoj su učestvovali muškarci sa osteoporozom usled hipogonadizma (definisana kao mala vrednost slobodnog testosterona ujutru ili povećana vrednost FSH ili LH) ili idiopatskom osteoporozom, bilo je uključeno 437 pacijenata (prosečne starosti 58,7 godina). Početni srednji T-skor BMD bio je -2,2 u kičmi, a -2,1 u vratu butne kosti. Na početku studije, 35% pacijenata imalo je vertebralni prelom, a 59% nevertebralni prelom.

Svi pacijenti su dnevno dobijali 1000 mg kalcijuma i najmanje 400 i.j. vitamina D. BMD lumbalnog dela kičme se značajno povećala do 3 meseca. Nakon 12 meseci, BMD lumbalnog dela kičme se povećala za 5%, a celog kuka za 1%, u odnosu na placebo. Međutim, nije pokazan značajan uticaj na učestalost preloma.

#### *Osteoporoza izazvana glukokortikoidima*

Efikasnost teriparatida kod muškaraca i žena (N=428) koji su primali dugotrajnu sistemsku terapiju glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više, tokom najmanje 3 meseca) dokazana je u 18-mesečnoj primarnoj fazi randomizovane, dvostruko slepe, studije kontrolisane aktivnim komparatorom (alendronat 10 mg/dan) koja je trajala 36 meseci. Na početku studije, 28% pacijenata imalo je jedan ili više vertebralnih preloma potvrđenih radiografijom. Svi pacijenti su dnevno dobijali 1000 mg kalcijuma i 800 i.j. vitamina D.

U ovu studiju su uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u premenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku studije, prosečna starost žena u postmenopauzi bila je 61 godina, srednja vrednost T-skora BMD lumbalnog dela kičme -2,7, medijana ekvivalentne doze prednizona od 7,5 mg/dan i 34% je imalo jedan ili više preloma lumbalnog dela kičme potvrđenih radiografijom; prosečna starost žena u premenopauzi bila je 37 godina, srednja vrednost T-skora BMD lumbalnog dela kičme -2,5, medijana ekvivalentne doze prednizona od 10 mg/dan i 9% je imalo jedan ili više preloma lumbalnog dela kičme potvrđenih radiografijom; srednja starost muškaraca bila je 57 godina, srednja vrednost T-skora BMD lumbalnog dela kičme -2,2, medijana ekvivalentne doze prednizona od 10 mg/dan i 24% je imalo jedan ili više preloma lumbalnog dela kičme potvrđenih radiografijom.

69% pacijenata završilo je primarnu fazu koja je trajala 18 meseci. Nakon 18 meseci, teriparatid je značajno povećao BMD lumbalnog dela kičme (7,2%) u poređenju sa alendronatom (3,4%) ( $p < 0,001$ ). Teriparatid je povećao BMD celog kuka (3,6%) u poređenju sa alendronatom (2,2%) ( $p < 0,01$ ), kao i BMD vrata butne kosti (3,7%) u odnosu na alendronat (2,1%) ( $p < 0,05$ ). Kod pacijenata lečenih teriparatidom, između 18. i 24. meseca BMD lumbalnog dela kičme povećao se za dodatnih 1,7%, celog kuka za 0,9% i vrata butne kosti za 0,4%.

Nakon 36 meseci, analizom rendgenskih snimaka 169 pacijenata koji su primali alendronat i 173 pacijenata koji su primali teriparatid, pokazano je da je 13 pacijenata u grupi koja je primala alendronat (7,7%) imalo novi vertebralni prelom u odnosu na 3 pacijenta u grupi koja je primala teriparatid (1,7%) ( $p=0,01$ ). Pored toga, 15 od 214 pacijenata iz grupe koja je primala alendronat (7,0%) doživelo je nevertebralni prelom, u poređenju sa 16 od 214 pacijenata u grupi koja je primala teriparatid (7,5%) ( $p=0,84$ ).

Kod žena u premenopauzi, povećanje BMD lumbalnog dela kičme od početka studije do isteka 18 meseci terapije bilo je značajno veće u grupi koja je primala teriparatid u poređenju sa grupom koja je primala alendronat (4,2% u odnosu na -1,9%;  $p < 0,001$ ) i celom kuku (3,8% u odnosu na 0,9%;  $p=0,005$ ). Međutim, nije pokazan značajan efekat na učestalost preloma.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Distribucija

Volumen distribucije iznosi oko 1,7 L/kg. Poluvreme eliminacije teriparatida je oko 1 sat kada se primeni supkutano, što odražava vreme potrebno za resorpciju leka sa mesta injekcije.

### Biotransformacija

Nisu sprovedena ispitivanja metabolizma ili ekskrecije teriparatidom, ali se smatra da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona odvija pretežno u jetri i bubrezima.

### Eliminacija

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

### Starije osobe

Nisu uočene razlike u farmakokinetici teriparatida u odnosu na godine starosti (u rasponu od 31 do 85 godina). Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu godina života.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Teriparatid nije pokazao genotoksičnost u standardnoj seriji testova. Nije ispoljio teratogeni efekat kod pacova, miševa ili kunića. Nije bilo značajnih efekata uočenih kod skotnih ženki pacova ili miševa kojima je primenjen teriparatid u dnevnim dozama od 30-1000 mikrograma/kg. Međutim, kada su kod skotnih ženki kunića primenjene dnevne doze od 3-100 mikrograma/kg, javljala se fetalna resorpcija i smanjenje veličine okota. Zabeležena embriotoksičnost kod kunića može biti u vezi sa njihovom znatno većom osetljivošću na dejstvo PTH na jonizovani kalcijum u krvi, u poređenju sa glodarima.

Pacovi svakodnevno tretirani injekcijama tokom gotovo čitavog životnog veka imali su dozno-zavisno povećanje stvaranja koštane mase i povećanu incidencu osteosarkoma, najverovatnije usled epigenetskog mehanizma. Teriparatid nije doveo do povećanja incidence bilo koje druge vrste neoplazije kod pacova. Usled razlika u fiziologiji kostiju između ljudi i pacova, klinički značaj ovih nalaza je verovatno neznan. Nisu uočeni tumori kostiju kod ženki majmuna kojima su odstranjeni jajnici tretiranih teriparatidom 18 meseci, kao ni tokom trogodišnjeg perioda praćenja nakon prestanka terapije. Pored toga, nije uočena pojava osteosarkoma u kliničkim ispitivanjima ili tokom studije praćenja nakon prestanka terapije.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da izrazito smanjenje protoka krvi kroz jetru smanjuje izloženost PTH ključnom sistemu razgradnje (Kupferove ćelije), i posledično ima klirens PTH (1-84).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sirćetna kiselina, glacijalna;  
Manitol;  
Metakrezol;

Natrijum-acetat, trihidrat;  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);  
Voda za injekcije.

## **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

Dokazana je hemijska stabilnost leka je u toku primene 28 dana na temperaturi od 2°C - 8°C.  
Sa mikrobiološke tačke gledišta, nakon otvaranja, lek se može čuvati najviše 28 dana unutar navedenog roka upotrebe, na temperaturi od 2°C - 8°C.  
Za drugačije vreme i uslove čuvanja leka u toku primene odgovornost snosi korisnik.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Nakon stavljanja uložka u pen, pen sa uloškom treba da se vrati u frižider odmah nakon svake primene.

Ne zamrzavati. Uložak čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.  
Ne čuvati pen sa pričvršćenom iglom. Nakon početka upotrebe uložka nemojte vaditi uložak iz pena.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je uložak od 3 mL (silikonizirano staklo tipa I), sa čepom klipa i zatvaračem u obliku diska od aluminijuma i gume, smešten u plastičnu posudu zatvorenu folijom.  
Jedan uložak sadrži 2,4 mL rastvora što odgovara 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 uložak i Uputstvo za lek.

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

Lek Terrosa, rastvor za injekciju je dostupan u obliku uložka. Terrosa ulošci se koriste isključivo pomoću Terrosa Pen višedoznog sistema namenjenog za višekratnu upotrebu. Terrosa ulošci ne smeju se koristiti ni sa jednim drugim penom. Pen i injekcione igle nisu deo ovog pakovanja leka.

Jedan uložak i pen treba da primenjuje samo jedan pacijent. Pen se može koristiti sa kompatibilnim iglama za injekciju koje su proizvedene u skladu sa ISO standardom za igle za pen, veličine 29G i 31G (promer: 0,25-0,33 mm) i dužine 5 mm - 12,7 mm, koje su namenjene samo za supkutanu injekciju.

Prilikom svake primene injekcije se mora koristiti nova, sterilna igla.

Pre stavljanja uložka u Terrosa Pen uvek se mora proveriti datum isteka roka upotrebe na nalepnici uložka. Kako bi se izbegle greške u primeni leka, treba se uveriti da je datum kada se započinje sa primenom novog uložka najmanje 28 dana pre datuma isteka njegovog roka upotrebe.

Takođe je potrebno zapisati datum prve primene injekcije na spoljašnjem pakovanju leka Terrosa (videti predviđeno mesto na kutiji: "Prva upotreba:").

Pre prve primene pena, pacijent treba da pročita i da razume Uputstvo za upotrebu priloženo uz pen.

Nakon svake primene injekcije, pen treba vratiti u frižider. Nakon prve primene, uložak ne treba uklanjati sa pena tokom 28 dana upotrebe.

Svaki uložak treba na odgovarajući način ukloniti posle 28 dana od prve upotrebe, čak i ako nije potpuno prazan.

Lek Terrosa, rastvor za injekciju, se ne sme prebacivati u špric.

Prazni ulošci se ne smeju ponovo puniti.

Lek Terrosa se ne sme koristiti ako je rastvor zamućen, obojen ili sadrži vidljive čestice.

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT,  
Vladimira Popovića 6, Beograd

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

Broj dozvole: 515-01-03691-22-001

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

Datum prve dozvole: 01.08.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2023.