

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Movymia[®], 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 od 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 paratireoidnog 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 Movymia 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 Movymia 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 lekom teriparatid 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 funkcije bubrega, teriparatid treba primenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mere opreza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o primeni leka Movymia kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljak 5.3*). Zbog toga, 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 Movymia treba primenjivati jednom dnevno u obliku supkutane injekcije u predelu butine ili abdomena.

Pacijenti moraju biti osposobljeni za pravilnu tehniku primene injekcije. Radi upoznavanja sa pravilnom upotrebom leka Movymia pre primene, videti odeljak 6.6 ovog Sažetka kakarakteristika leka i uputstvo za upotrebu koje se nalazi u okviru Uputstva za lek.

Takođe, za informacije o pravilnom korišćenju samog pena pacijentima je dostupno Uputstvo za pen Movymia 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 hiperparatireoidizam i *Paget*-ovu bolest kostiju), osim primarne osteoporoze ili osteoporoze indukovane glukokortikoidima
- Povećanje vrednosti alkalne fosfataze nepoznate etiologije
- 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 bioloških lekova

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, treba 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. Koncentracije kalcijuma u serumu postižu maksimalne vrednosti između 4 i 6 sati nakon primene doze leka i vraćaju se na početne vrednosti za 16 do 24 sata nakon svake doze teriparatida. Zbog toga, ako se pacijentu 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 izazvati malo povećanje izlučivanja kalcijuma urinom, ali se incidencija pojave hiperkalciurije u kliničkim ispitivanjima nije razlikovala od one uočene 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 teriparatida, uočene su izolovane prolazne epizode ortostatske hipotenzije. Karakteristično, epizoda ortostatske hipotenzije je obično počinjala tokom prva 4 sata nakon primene doze i spontano je prolazila u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kada je dolazilo do prolazne ortostatske hipotenzije, ona se javljala tokom primene prvih nekoliko doza leka, a bila bi ublažena postavljanjem pacijenta u ležeći položaj i nije sprečavala nastavak terapije.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Mlade odrasle osobe

Iskustvo u populaciji mlađih odraslih osoba, uključujući žene u premenopauzi je ograničeno (*videti odeljak 5.1*). Terapiju treba započeti samo ako korist od primene leka jasno prevazilazi rizik kod ove populacije.

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

Trajanje terapije

Ispitivanja sprovedena na pacovima su pokazala povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primeni teriparatida (*videti odeljak 5.3*). Dok nova klinička ispitivanja ne budu dostupna, preporučeno trajanje terapije od 24 meseca ne treba prekoračiti.

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 ukazuju da hiperkalcemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid izaziva prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u serumu, teriparatid treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji uzimaju digitalis.

Teriparatid je ispitivan u pogledu farmakodinamskih interakcija sa hidrohloriazidom. Nisu zabeležene klinički značajnije interakcije.

Istovremena primena sa raloksifonom ili hormonskom supstitucionom terapijom nije promenila efekat teriparatida na koncentraciju kalcijuma u serumu ili urinu, kao ni na pojavu kliničkih neželjnih 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 teriparatida treba prekinuti.

Trudnoća

Primena leka Movymia je kontraindikovana tokom trudnoće (*videti odeljak 4.3*).

Dojenje

Primena leka Movymia je kontraindikovana tokom dojenja. Nije poznato da li se kod ljudi teriparatid izlučuje u mleko.

Plodnost

Studije sprovedene na kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*). Uticaj teriparatida na razvoj ljudskog fetusa nije ispitivan. Potencijalan 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 primećene prolazna ortostatska hipotenzija ili vrtoglavica. Takvi pacijenti ne bi trebalo da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama do povlačenja simptoma.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali teriparatid su mučnina, bol u ekstremitetima, glavobolja i vrtoglavica.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima teriparatida najmanje jedan neželjeni događaj je prijavilo 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 zabeležene tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet su objedinjene u tabeli 1.

Klasifikacija učestalosti neželjenih reakcija izvršena je prema sledećoj terminologiji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

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

torakalni i medijastinalni poremećaji				
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, povraćanje, hiatus hernia, gastroezofagealna refluksna bolest	Hemoroidi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pojačano znojenje		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima	Grčevi mišića	Mialgija, artralgija, grčevi/bolovi u leđima*	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna inkontinencija, poliurija, pojačan nagon za mokrenjem, nefrolitijaza	Bubrežna insuficijencija/oštećenje funkcije bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, bolovi u grudima, astenija, blage i prolazne reakcije na mestu primene injekcije, uključujući bol, otok, eritem, lokalizovane modrice, svrab i blago krvarenje na mestu injekcije	Eritem na mestu primene injekcije, reakcije na mestu primene injekcije	Moguće alergijske reakcije ubrzo nakon primene injekcije: akutna dispnea, oro/facijalni edem, generalizovana urtikarija, bol u grudima, edem (uglavnom periferni)
Ispitivanja			Povećanje telesne mase, šum na srcu, povećana vrednost alkalne fosfataze	

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Teriparatid povećava koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim ispitivanjima je 2,8% pacijenata koji su primali teriparatid imalo koncentracije mokraćne kiseline u serumu iznad gornje granice normalnih vrednosti, u poređenju sa 0,7% pacijenata koji su primali placebo. Ipak, hiperurikemija, nije imala za posledicu povećanje učestalosti gihta, artralgije ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju, otkrivena su antitela koja su ukršteno reagovala sa teriparatidom kod 2,8% žena koje su primale teriparatid. Antitela su, po pravilu, prvi put otkrivena tek nakon 12 meseci terapije, da bi nakon prekida terapije došlo do njihovog smanjenja. Nije bilo dokaza reakcija preosetljivosti, alergijskih reakcija, uticaja na koncentraciju kalcijuma u serumu, kao ni uticaja na mineralnu gustinu kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD).

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

Teriparatid je primenjivan u pojedinačnim dozama do 100 mikrograma ili u obliku ponovljenih doza do 60 mikrograma na dan tokom 6 nedelja.

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

Iskustvo sa predoziranjem na osnovu spontanijh prijava nakon stavljanja leka u promet

U spontanijh prijavama nakon stavljanja leka u promet bilo je slučajeva greške u primeni leka gde je ceo sadržaj (do 800 mikrograma) pen-a sa 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 prijavljeni smrtni slučajevi povezani sa predoziranjem.

Terapija u slučaju predoziranja

Specifični antidot za teriparatid ne postoji. Ukoliko se sumnja na predoziranje, u lečenje treba uključiti privremeno prekidanje terapije teriparatidom, 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.

Lek Movymia spada u grupu biološki sličnih lekova.

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 kosti (osteoblaste), indirektno povećanjem intestinalne resorpcije kalcijuma i povećanjem tubularne reapsorpcije kalcijuma i ekskrecije fosfata putem bubrega.

Farmakodinamsko dejstvo

Teriparatid je lek koji stimuliše stvaranje kosti i koristi se u lečenju osteoporoze. Dejstvo teriparatida na skelet zavisi od obrasca sistemske izloženosti. Primena teriparatida jednom dnevno povećava apoziciju nove

koštane mase na trabekularnim i kortikalnim koštanim površinama, prvenstveno jačom stimulacijom aktivnosti osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička efikasnost

Faktori rizika

Nezavisne faktore rizika, kao na primer, malu gustinu koštane mase (engl. *body mass index*, BMD), starost, prisustvo prethodnih fraktura, porodična fraktura kuka u anamnezi, pojačan koštani obrt (*turnover*) i mali indeks telesne mase, treba 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 uzeti u obzir da žene u premenopauzi sa osteoporozom izazvanom glukokortikoidima imaju veliki rizik za prelome ako su već imale prelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koja ih svrstava među visokorizične za nastanak fraktura (npr. mala gustina koštane mase [npr., T skor ≤ -2], dugotrajna terapija velikim dozama glukokortikoida [npr. $\geq 7,5$ mg/dnevno najmanje 6 meseci], aktivna osnovna bolest, niske vrednosti polnih steroida).

Osteoporoza u postmenopauzi

Pivotalna studija je uključila 1637 žena u postmenopauzi (prosečne starosti 69,5 godina). Na početku ispitivanja, 90% pacijentkinja imalo je jednu ili više vertebralnih fraktura, i prosečna vertebralna gustina koštane mase je bila $0,82 \text{ g/cm}^2$ (što je 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) su pokazali statistički značajno smanjenje broja fraktura (Tabela 2). U cilju sprečavanja jedne ili više novih vertebralnih fraktura, 11 žena se moralo lečiti tokom terapije sa medijanom trajanja od 19 meseci.

	Placebo (N=544)(%)	Teriparatid (N=541) (%)	Relativni rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Nova vertebralna fraktura (≥ 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 usled fragilnosti ^c (kuk, žbica, ramena kost, rebra i karlica)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Skraćenice: N = broj pacijentkinja koje su randomizovane u odgovarajuću terapijsku grupu; CI= interval poverenja (engl. *confidence interval*).

^a Incidenca vertebralnih fraktura je ispitivana kod 448 pacijenata koji su primali placebo i 444 pacijenta koji su primali teriparatid 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 incidence frakture kuka.

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

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

Praćenje nakon terapije: Po završetku terapije teriparatidom, 1262 žene u postmenopauzi iz pivotalnog ispitivanja su uključene u studiju post-terapijskog praćenja. Primarni cilj ispitivanja bio je prikupljanje

podataka o bezbednosti teriparatida. Tokom ovog perioda praćenja bila je dozvoljena primena drugih terapija osteoporozе, a obavljena je i dodatna procena vertebralnih fraktura.

Tokom 18 meseci (medijana) nakon prekida primene teriparatida, broj pacijenata sa najmanje jednom novom vertebralnom frakturom smanjio se za 41% ($p=0,004$) u poređenju sa placebom.

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

U 24-mesečnu, randomizovanu, dvostruko slepu, kontrolisanu studiju poređenja, faze 4, uključeno je 1360 žena u postmenopauzi sa utvrđenom osteoporozom. 680 pacijentkinja je bilo randomizovano u grupu koja je primala teriparatid i 680 u grupu koja je primala risedronat u dozi od 35 mg nedeljno, oralnim putem. Na početku studije, žene su bile prosečne starosti od 72,1 godine i imale su medijanu od 2 vertebralne frakture; 57,9% pacijentkinja je prethodno primilo terapiju bisfosfonatima, a 18,8% je primalo istovremenu terapiju glukokortikoidima tokom ispitivanja. 1013 (74,5%) pacijentkinja je završilo 24-mesečni period praćenja. Srednja kumulativna doza glukokortikoida (medijana) 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 dnevni unos vitamina D (medijana) u grupi koja je primala teriparatid je iznosio 1433 i.j. (1400 i.j./dan), dok je u grupi koja je primala risedronat iznosio 1191 i.j. (900 i.j./dan). Kod pacijentkinja kod kojih je na početku i tokom perioda praćenja sprovedena radiografija kičme, incidenca novih vertebralnih fraktura u grupi koja je primala teriparatid iznosila je 28/516 (5,4%), a u grupi koja je primala risedronat iznosila je 64/533 (12,0%), relativni rizik (95% CI)=0,44 (0,29-0,68), $p<0,0001$. Kumulativna incidenca svih kliničkih preloma (fraktura pršljenova i nepršljenjskih fraktura) iznosila je 4,8% u grupi koja je primala teriparatid i 9,8% u grupi koja je primala risedronat, stepen rizika (95% CI)=0,48 (0,32-0,74), $p=0,0009$.

Osteoporozа kod muškaraca

U kliničko ispitivanje koje je sprovedeno kod muškaraca sa hipogonadnom (definisana kao mala vrednost nivoa slobodnog testosterona ujutru ili povećana vrednost FSH ili LH) ili sa idiopatskom osteoporozom je uključeno 437 pacijenata (prosečne starosti 58,7 godina). Gustina koštane mase u kičmi bila je prosečnog T-skora -2,2 a u vratu butne kosti -2,1, na početku ispitivanja. 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 dnevno. Gustina koštane mase lumbalnog dela kičme se značajno povećala nakon 3 meseca. Nakon 12 meseci, gustina koštane mase lumbalnog dela kičme povećala za 5% a kuka u celini za 1%, u odnosu na placebo grupu. Međutim, značajan efekat na stopе preloma nije pokazan.

Osteoporozа izazvana glukokortikoidima

Efikasnost teriparatida kod muškaraca i žena (N=428) koji su primali dugotrajnu sistemsку terapiju glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili većoj tokom najmanje 3 meseca) je dokazana tokom 18 meseci primarne faze randomizovane, dvostruko slepe, kontrolisane studije poređenja (alendronat u dozi od 10 mg/dnevno), koja je trajala 36 meseci. 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=277), 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 ekvivalentne 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 ekvivalentne 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 prednizona od 10 mg/dan i njih 24% je imalo jednu ili više radiografski dokazanih vertebralnih fraktura.

69% pacijenata je završilo 18-mesečnu primarnu fazu studije. 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 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 se povećao u periodu između 18 i 24 meseca terapije za dodatnih 1,7%, kuka u celini za 0,9% i vrata butne kosti za 0,4%.

Nakon 36 meseci, analiza rendgenskih snimaka 169 pacijenata koji su primali alendronat i 173 pacijenta na terapiji teriparatidom, je pokazala da 13 pacijenata u alendronat grupi (7,7%) je imalo nove vertebralne frakture u poređenju sa 3 pacijenta iz teriparatid grupe (1,7%) ($p=0,01$). Pored toga, 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 (7,5%) ($p=0,84$).

Kod žena u premenopauzi, povećanje BMD lumbalnog dela kičme od početka studije do isteka 18 meseci terapije je bilo 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 kuka u celini (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 iznosi prosečno 1,7 L/kg. Poluvreme eliminacije teriparatida je oko 1 sat pri supkutanoj primeni, što predstavlja vreme potrebno za resorpciju leka sa mesta primene injekcije.

Biotransformacija

Studije metabolizma ili izlučivanja teriparatida nisu sprovedene, ali se pretpostavlja da se metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija 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 otkrivene razlike u farmakokinetici teriparatida, uzimajući u obzir starost (u rasponu od 31 do 85 godina). Prilagođavanje doze na osnovu godina života nije potrebno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Teriparatid nije pokazao genotoksičnost u seriji standardnih testova. Kod pacova, miševa i kunića teriparatid nije izazvao teratogene efekte. Nije bilo značajnih efekata primećenih kod skotnih ženki pacova ili miševa kojima je primenjen teriparatid u dnevnim dozama od 30-1000 mikrograma/kg. Međutim, fetalna resorpcija i smanjena veličina okota se javila kod skotnih ženki kunića kojima je primenjena dnevna doza od 3-100 mikrograma/kg. Embriotoksični efekti primećeni kod kunića mogu biti povezani sa njihovom znatno većom osetljivošću na efekte koji PTH ima na koncentraciju jonizovanog kalcijuma u krvi u poređenju sa glodarima.

Dozno-zavisno povećanje produkcije koštane mase i povećana incidenca osteosarkoma kod pacova koji su, tokom gotovo čitavog životnog veka, svakodnevno primali injekcije leka najverovatnije su rezultat dejstva epigenetskog mehanizma. Primena teriparatida kod pacova nije povećavala incidencu drugih vrsta neoplazmi.

Zbog razlika u fiziologiji kosti između ljudi i pacova, klinički značaj ovih rezultata je 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. Pored toga, u kliničkim ispitivanjima i tokom praćenja nakon terapije, nije bilo slučajeva pojave osteosarkoma.

Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazuju da ukoliko postoji ozbiljnija redukcija protoka krvi kroz jetru smanjuje se izloženost PTH glavnom sistemu razgradnje (*Kupffer*-ovim ćelijama), i posledično klirensa 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

Rok upotrebe: 2 godine.

Dokazana je hemijska stabilnost leka u toku primene 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, nakon otvaranja, lek se može čuvati najduže 28 dana unutar navedenog roka upotrebe, na temperaturi od 2°C do 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 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 stakla tip 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 Movymia, rastvor za injekciju je dostupan u obliku uložka. Movymia ulošci se koriste isključivo pomoću Movymia Pen višedoznog sistema namenjenog za višekratnu upotrebu. Movymia 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 iglama koje su navedene u Uputstvu za upotrebu pena, a napravljene su u skladu sa ISO standardom za igle za pen, veličine 29G i 31G (prečnika 0,25-0,33 mm) i dužine između 5 mm i 12,7 mm, isključivo za supkutanu injekciju.

Za svaku primenu injekcije se mora koristiti nova, sterilna igla za pen.

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

Takođe je potrebno zapisati datum prve primene injekcije na spoljašnjem pakovanju leka Movymia (videte predviđeno mesto na kutiji: {Prva upotreba:}).

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

Nakon svake injekcije, pen treba da se vrati u frizider. Nakon prve primene, uložak ne treba uklanjati sa pena tokom 28 dana primene.

Svaki uložak treba adekvatno ukloniti nakon 28 dana od prve upotrebe, čak iako nije potpuno prazan.

Lek Movymia, rastvor za injekciju, se ne sme prebacivati u špic.
Prazni ulošci se ne smeju ponovo puniti.

Lek Movymia se ne sme primenjivati 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04001-22-001

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

Datum prve dozvole: 09.03.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.