

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terrosa 20 mikrogramů/80 mikrolitrů injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka 80 mikrolitrů obsahuje teriparatidum 20 mikrogramů*.

Jedna zásobní vložka o 2,4 ml obsahuje teriparatidum 600 mikrogramů (odpovídá 250 mikrogramům v 1 mililitru).

*Teriparatid, rhPTH (1-34), produkovaný E.coli za použití rekombinantní DNA technologie, je identický s 34-N terminální sekvencí aminokyselin endogenního humánního parathormonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Bezbarvý, čirý injekční roztok s pH 3,8 – 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Terrosa je indikován pro dospělé.

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin (viz bod 5.1). U postmenopauzálních žen byl prokázán významný pokles výskytu zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin, ne však zlomenin proximálního femuru.

Léčba osteoporózy spojené s trvalou terapií systémovými glukokortikoidy u žen a mužů, u kterých existuje zvýšené riziko zlomenin (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Terrosa je 20 mikrogramů podávaných jedenkrát denně.

Suplementaci vápníkem a vitamínem D mají dostávat pacienti s nedostatečným příjmem těchto látek potravou.

Maximální celková délka léčby teriparatidem má být 24 měsíců (viz bod 4.4). Tato 24měsíční léčba nemá být v průběhu pacientova života opakována.

Po vysazení teriparatidu lze pacientům podávat jinou léčbu osteoporózy.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Teriparatid se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin má být teriparatid podáván se zvýšenou opatrností. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není zvláštní opatrnost vyžadována.

Porucha funkce jater

Přípravek nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu má být teriparatid podáván s opatrností.

Pediatrická populace a mladí dospělí s otevřenými epifyzárními štěrbinami

Bezpečnost a účinnost teriparatidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Teriparatid se nemá podávat pediatrickým pacientům (mladším 18 let) nebo mladým dospělým s otevřenými epifyzárními štěrbinami.

Starší pacienti

Přizpůsobení dávky na základě věku není vyžadováno (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Terrosa má být podáván jedenkrát denně subkutánní injekcí do stehna nebo do břicha.

Je třeba ho podávat výhradně perem ServoPen Fix pro opakované použití, systémem pro podání více dávek a injekčními jehlami, které jsou uvedené jako kompatibilní v návodu, který je s perem dodáván. Pero a injekční jehly nejsou součástí balení přípravku Terrosa. Přípravek Terrosa se nesmí podávat jiným perem.

Pacienti musí být poučeni o správné injekční technice (viz bod 6.6). Pokyny pro používání, které jsou vloženy v krabičce s perem, pacientům také poskytnou informaci, jak pero správně používat.

Datum aplikace první injekce má být zaznamenáno také na krabičce přípravku Terrosa (viz kolonka na krabičce: {První použití:}).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a kojení (viz body 4.4 a 4.6).
- Preexistující hyperkalcemie.
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Metabolická onemocnění skeletu (včetně hyperparathyreózy a Pagetovy choroby) jiná než primární osteoporóza nebo glukokortikoidy indukovaná osteoporóza.
- Nejasné zvýšení alkalické fosfatázy.
- Předchozí zevní radioterapie skeletu nebo radioterapie implantovaným zdrojem záření.
- Pacienti s malignitami skeletu nebo kostními metastázami musí být z léčby teriparatidem vyloučeni.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hladiny kalcia v séru a v moči

U pacientů s normální hladinou kalcia v krvi bylo po podání injekce teriparatidu pozorováno mírné a přechodné zvýšení sérové koncentrace vápníku. Koncentrace kalcia v séru dosahují maxima za 4 až 6

hodin po podání teriparatidu, k výchozím hodnotám se vracejí za 16 až 24 hodin. Pokud se provádí odběr krve ke stanovení hladiny kalcia v séru, neměl by být proveden dříve než za 16 hodin po poslední aplikaci teriparatidu. Rutinní sledování kalcemie během léčby není vyžadováno.

Teriparatid může vést k mírnému zvýšení vylučování vápníku močí, ale v klinických studiích se výskyt hyperkalcémie nelišil od pacientů na placebo.

Urolitiáza

Teriparatid nebyl hodnocen u pacientů s aktivní urolitiázou. U pacientů s aktivní nebo nedávno manifestovanou urolitiázou by podání teriparatidu mohlo vést ke zhoršení stavu a měl by tedy být podáván se zvýšenou opatrností.

Ortostatická hypotenze

V krátkodobých studiích s teriparatidem byly pozorovány izolované epizody přechodné ortostatické hypotenze. K této příhodě typicky došlo během 4 hodin po podání a příznaky spontánně odezněly během několika minut až několika hodin. Pokud se tato přechodná ortostatická hypotenze objevila, vyskytla se během prvních několika dávek. Obtíže ustoupily po uložení pacienta do vodorovné polohy a nevedly k přerušování léčby.

Porucha funkce ledvin

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být sledováni se zvýšenou opatrností.

Dospělí mladšího věku

Zkušenosti s podáváním u populace dospělých mladšího věku, včetně premenopauzálních žen, jsou omezené (viz bod 5.1). Léčba by měla být u této části populace zahájena pouze tehdy, kdy její přínos jasně převáží možná rizika.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby teriparatidem účinnou antikoncepci.

V případě těhotenství musí být léčba teriparatidem ukončena.

Délka léčby

Studie na potkanech poukázaly na zvýšený výskyt osteosarkomu při dlouhodobém podávání teriparatidu (viz bod 5.3). Než budou dostupné další klinické výsledky, neměla by být překročena doporučená délka podávání teriparatidu 24 měsíců.

Dokumentace

Pacient si má zaznamenat do kalendáře číslo šarže (Lot) každé zásobní vložky a datum aplikace první injekce z této zásobní vložky.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tzn., že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studii s 15 zdravými dobrovolníky, kteří denně užívali digoxin až do dosažení rovnovážného stavu, neovlivnilo podání jednorázové dávky teriparatidu účinek digoxinu na srdce. Ze sporadických případů však vyplývá, že pacienti s hyperkalcémií mohou být ohroženi digitalisovou toxicitou. Protože teriparatid přechodně zvyšuje koncentraci kalcia v séru, měl by být u pacientů užívajících digoxin podáván se zvýšenou opatrností.

Teriparatid byl hodnocen ve farmakodynamických interakčních studiích s hydrochlorothiazidem. Žádné klinicky významné interakce nebyly zaznamenány.

Současné podávání raloxifenu nebo hormonální substituční léčby s teriparatidem nemělo vliv na hladinu kalcia v séru a v moči nebo na výskyt klinických nežádoucích příhod.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby teriparatidem účinnou antikoncepci. V případě těhotenství musí být léčba přípravkem Terrosa ukončena.

Těhotenství

Použití přípravku Terrosa je v těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Použití přípravku Terrosa během kojení je kontraindikováno. Není známo, zda je teriparatid vylučován do mateřského mléka.

Fertilita

Ve studiích u králíků byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Účinek teriparatidu na fetální vývoj u člověka nebyl hodnocen. Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Teriparatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U některých pacientů byla pozorována přechodná ortostatická hypotenze nebo závratě. Tito pacienti by se do ústupu příznaků měli zdržet řízení motorových vozidel nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených teriparatidem patřily nauzea, bolest končetin, bolest hlavy a závratě.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Alespoň jedna nežádoucí příhoda byla hlášena ve studiích s teriparatidem u 82,8 % pacientů léčených teriparatidem a u 84,5 % pacientů s placebem.

Nežádoucí účinky spojené s používáním teriparatidu v klinických studiích a po uvedení na trh jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

Bylo použito následující ohodnocení četnosti výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie		
Poruchy imunitního systému				anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy		hypercholesterolemie	hyperkalcemie větší než 2,76 mmol/l, hyperurikemie	hyperkalcemie větší než 3,25 mmol/l

Psychiatrické poruchy		deprese		
Poruchy nervového systému		závratě, bolest hlavy, ischias, synkopa		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Srdeční poruchy		palpitace	tachykardie	
Cévní poruchy		hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe	emfyzém	
Gastrointestinální poruchy		nauzea, zvracení, hiátová hernie, gastroezofageální reflux	hemoroidy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		zvýšené pocení		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest končetin	svalové křeče	myalgie, artralgie, křeče /bolest* v zádech	
Poruchy ledvin a močových cest			močová inkontinence, polyurie, nucení na močení, nefrolitiáza	renální selhání/porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, bolest na hrudi, astenie, mírné a přechodné reakce v místě aplikace injekce zahrnující bolest, otok, erytém, ohraničenou modřinu, svědění a slabé krvácení v místě vpichu	erytém v místě injekce, reakce v místě injekce	možné alergické reakce brzy po aplikaci injekce: akutní dyspnoe, orofaciální edém, generalizovaná kopřivka, bolest na hrudi, edém (zejména periferní)
Vyšetření			zvýšení tělesné hmotnosti, srdeční šelest, zvýšení alkalické fosfatázy	

* Vážné případy křečí v zádech nebo bolesti byly hlášeny v průběhu minut po podání injekce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky s rozdílem ≥ 1 % ve frekvenci výskytu oproti placebo: vertigo, nauzea, bolest končetin, závratě, deprese, dyspnoe.

Teriparatid zvyšuje koncentraci kyseliny močové v séru. Zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru nad horní hranici normy se v rámci klinických studií vyskytlo u 2,8 % pacientů léčených teriparatidem oproti 0,7 % pacientů s placebem. Hyperurikemie však neměla za následek zvýšený výskyt dny, bolestí kloubů nebo urolitiázy.

Protilátky vykazující zkříženou reaktivitu s teriparatidem byly ve velké klinické studii prokázány u 2,8 % žen léčených teriparatidem. Všeobecně byly protilátky poprvé prokazovány po 12 měsících léčby a po vysazení léčby docházelo k jejich poklesu. V této souvislosti nebyly prokázány žádné hypersenzitivní reakce, alergické reakce, změny koncentrace kalcia v séru nebo vliv na vývoj kostní denzity (BMD).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Teriparatid byl podán jednorázově až do dávky 100 mikrogramů a při opakovaném podávání až do dávky 60 mikrogramů/den po dobu 6 týdnů.

Příznaky, které lze očekávat při předávkování, zahrnují opožděnou hyperkalcemii a riziko ortostatické hypotenze. Dále se mohou vyskytnout nauzea, zvracení, závratě a bolest hlavy.

Zkušenosti s předávkováním vycházející ze spontánních hlášení po uvedení na trh

V hlášeních po uvedení na trh se vyskytly případy chyb v medikaci, kdy došlo k podání celého množství teriparatidu obsaženém v peru (až 800 mikrogramů) v jediné dávce. Byly hlášeny přechodné příhody zahrnující nauzeu, slabost/letargii a hypotenzi. V některých případech nebyly při předávkování hlášeny žádné nežádoucí účinky. Ve spojitosti s předávkováním nebylo hlášeno úmrtí.

Léčba předávkování

Žádné specifické antidotum pro teriparatid neexistuje. Při podezření na předávkování má být teriparatid dočasně vysazen, má být sledována koncentrace kalcia v séru a má být zahájena příslušná podpůrná léčba, např. hydratace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, hormony příštítných tělísek a analoga, ATC kód: H05AA02

Přípravek Terrosa je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>

Mechanismus účinku

Endogenní parathormon (PTH) obsahující 84 aminokyselin je hlavním regulátorem metabolismu kalcia a fosforu v kostech a v ledvinách. Teriparatid (rhPTH(1-34)) je aktivní fragment (1-34) endogenního lidského parathormonu. Fyziologické účinky PTH zahrnují stimulaci kostní novotvorby přímým působením na buňky tvořící kostní hmotu (osteoblasty), a tím nepřímé zvýšení střevní absorpce vápníku, zvýšení tubulární reabsorpce kalcia a vylučování fosfátů ledvinami.

Farmakodynamické účinky

Teriparatid je látka stimulující kostní novotvorbu určená k léčbě osteoporózy. Účinky teriparatidu na skelet závisí na charakteru systémové expozice. Podávání teriparatidu jedenkrát denně zvyšuje apozici nové kosti na povrchu trámčité i kortikální kosti preferenční stimulací aktivity osteoblastů, která převládá nad aktivitou osteoklastů.

Klinická účinnost

Rizikové faktory

Pro identifikaci žen a mužů se zvýšeným rizikem osteoporotických fraktur, u kterých je přepokládán přínos léčby, by měly být zváženy nezávislé rizikové faktory, např. nízká BMD, věk, předchozí fraktura, rodinná anamnéza zlomeniny proximálního femuru, vysoký kostní obrat a nízký body mass index.

Vysoké riziko osteoporózy indukované glukokortikoidy by mělo být u premenopauzálních žen zváženo, pokud u nich již dříve došlo k fraktuře, nebo pokud u nich existuje kombinace rizikových faktorů zvyšujících riziko fraktury (např. nízká kostní denzita [např. T skóre ≤ -2], trvalá terapie vysokými dávkami glukokortikoidů např. $\geq 7,5$ mg/den po dobu nejméně 6 měsíců], vysoká aktivita základního onemocnění, nízká hladina pohlavních hormonů).

Postmenopauzální osteoporóza

Do pilotní klinické studie bylo zařazeno 1 637 postmenopauzálních žen (průměrný věk 69,5 let). Při vstupu do studie mělo devadesát procent pacientek jednu nebo více zlomenin obratlů a vertebrální BMD činila průměrně $0,82 \text{ g/cm}^2$ (ekvivalentní k T skóre = - 2,6 SD). Všechny pacientky denně dostávaly 1000 mg vápníku a alespoň 400 IU vitamínu D. Výsledky ze sledování trvajících až 24 měsíců (průměrná doba: 19 měsíců) prokázaly statisticky významné snížení zlomenin (tabulka 1). K zabránění jedné nebo více nových zlomenin obratlů je třeba léčit 11 žen po dobu průměrně 19 měsíců.

Tabulka 1

Výskyt zlomenin u postmenopauzálních žen			
	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativní riziko (95% CI) vs. placebo
Nová zlomenina obratle (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Mnohočetné zlomeniny obratlů (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebrální zlomeniny ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Závažné nevertebrální zlomeniny ^c (proximální femur, radius, humerus, žebra a pánev)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Zkratky:

N = počet pacientek náhodně rozdělených do jednotlivých léčebných skupin,

CI=interval spolehlivosti

^a Výskyt zlomenin obratle byl hodnocen u 448 pacientek s placebem a 444 pacientek léčených teriparatidem, u kterých byla provedeno počáteční a následné rtg vyšetření páteře.

^b $p \leq 0,001$ ve srovnání s placebem

^c Signifikantní snížení výskytu zlomeniny proximálního femuru nebylo prokázáno.

^d $p \leq 0,025$ ve srovnání s placebem

Za 19 měsíců léčby (průměrná doba) se ve srovnání s placebem zvýšila kostní denzita (BMD) v bederní páteři o 9 % a v celkové oblasti proximálního femuru (total hip) o 4 % ($p < 0,001$).

Sledování po ukončení léčby: Po ukončení léčby teriparatidem bylo 1 262 postmenopauzálních žen z pivotní klinické studie zařazeno do follow-up studie. Primárním cílem této fáze studie bylo shromáždit více informací o bezpečnosti teriparatidu. Během této observační fáze byla povolena jiná léčba osteoporózy a bylo provedeno další zhodnocení výskytu zlomenin obratlů.

Během průměrného období 18 měsíců po vysazení teriparatidu byl počet pacientek s alespoň jednou novou zlomeninou obratle o 41 % nižší ve srovnání s placebem ($p = 0,004$).

V otevřené studii bylo teriparatidem léčeno 503 postmenopauzálních žen se závažnou osteoporózou a zlomeninou v předchozích 3 letech (83 % podstoupilo předchozí léčbu osteoporózy) po dobu až 24 měsíců. Po 24 měsících bylo průměrné zvýšení BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru (total hip) a krčku stehenní kosti 10,5 %, 2,6 % a 3,9 % oproti počátečním hodnotám. Průměrné zvýšení BMD od 18 do 24 měsíce v bederní páteři, celkovém proximálním femuru (total hip) a krčku stehenní kosti bylo 1,4 %, 1,2 % a 1,6 %.

Osteoporóza u mužů

Do klinické studie u mužů s idiopatickou osteoporózou nebo hypogonadální (definovanou jako nízká ranní hladina volného testosteronu nebo zvýšené hladiny FSH nebo LH) osteoporózou bylo zařazeno 437 pacientů (průměrný věk 58,7 let). Při vstupu do studie činila kostní denzita páteře a krčku stehenní kosti ve vyjádření T-skóre -2,2 resp. -2,1. Při vstupu do studie mělo 35 % pacientů zlomeninu obratle a 59 % nevertebrální zlomeninu.

Všichni pacienti denně dostávali 1000 mg vápníku a alespoň 400 IU vitamínu D. Po 3 měsících došlo k významnému zvýšení BMD v bederní páteři. Za 12 měsíců se BMD bederní páteře zvýšila oproti placebo o 5 %, celkového proximálního femuru o 1 %. Nebyl však prokázán významný účinek na výskyt zlomenin.

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

Účinnost teriparatidu u mužů a žen ($N=428$), kteří byli trvale léčeni systémovými glukokortikoidy (odpovídající dávce 5 mg a více prednisonu po dobu nejméně 3 měsíců) byl prokázán v 18 měsíční primární fázi randomizované, dvojitě zaslepené 36 měsíční studie kontrolované komparátorem (alendronát 10 mg/den). Při zahájení léčby mělo 28 % pacientů radiograficky potvrzenou jednu nebo více zlomenin obratlů. Všem pacientům bylo denně podáváno 1000 mg vápníku a 800 IU vitamínu D. Tato studie zahrnovala postmenopauzální ženy ($N=277$), premenopauzální ženy ($N=67$) a muže ($N=83$). Skupina postmenopauzálních žen měla při zahájení léčby průměrný věk 61 let, střední BMD bederní páteře T skóre -2,7; medián dávky glukokortikoidu odpovídající 7,5 mg/den prednisonu a 34 % pacientek mělo jednu nebo více radiograficky potvrzených zlomenin obratle; průměrný věk premenopauzálních žen byl 37 let, střední BMD bederní páteře T skóre -2,5; medián dávky glukokortikoidu odpovídající 10 mg/den prednisonu a 9 % mělo jednu nebo více radiograficky potvrzených zlomenin obratle; a průměrný věk u mužů byl 57 let, střední BMD bederní páteře T skóre -2,2; medián dávky glukokortikoidu odpovídající 10 mg/den prednisonu, a 24 % mělo jednu nebo více radiograficky potvrzených zlomenin obratle.

18měsíční primární fázi studie dokončilo 69 % pacientů. Při dosažení cílového parametru v 18. měsíci teriparatid významně zvýšil BMD bederní části páteře (7,2 %) oproti alendronátu (3,4 %) ($p < 0,001$). Teriparatid zvýšil BMD celkového proximálního femuru (total hip) (3,6 %) oproti alendronátu (2,2 %) ($p < 0,01$), stejně tak krčku stehenní kosti (3,7 %) ve srovnání s alendronátem (2,1 %) ($p < 0,05$). Mezi 18. a 24. měsícem došlo u pacientů léčených teriparatidem k dalšímu zvýšení BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru (total hip) a krčku stehenní kosti o 1,7 %, 0,9 % a 0,4 %.

Ve 36. měsíci analýza rentgenových snímků 169 pacientů léčených alendronátem a 173 pacientů užívajících teriparatid ukázala, že u 13 pacientů ve skupině léčené alendronátem (7,7 %) došlo ke vzniku nové vertebrální zlomeniny ve srovnání se 3 pacienty (1,7 %) ($p = 0,01$) ve skupině léčené

teriparatidem. Mimoto ve skupině léčené alendronátem došlo u 15 pacientů z 214 (7,0 %) k nevertebrální zlomenině, ve srovnání s 16 pacienty z 214 (7,5 %) ($p = 0,84$) léčených teriparatidem.

U premenopauzálních žen bylo zvýšení BMD od zahájení do ukončení léčby v 18. měsíci významně vyšší ve skupině léčené teriparatidem ve srovnání se skupinou léčenou alendronátem u bederní páteře (4,2 % oproti -1,9 %; $p < 0,001$) a celkového proximálního femuru (total hip) (3,8 % oproti 0,9 %; $p = 0,005$). Významný vliv na poměr fraktur nebyl prokázán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 1,7 l/kg. Po subkutánním podání je poločas teriparatidu přibližně 1 hodina, což odráží čas nutný pro vstřebání z místa vpichu.

Biotransformace

S teriparatidem nebyly provedeny žádné studie metabolismu nebo exkrece, zdá se však, že periferní metabolismus parathormonu probíhá převážně v játrech a ledvinách.

Eliminace

Na vylučování teriparatidu se podílí hepatální i extra-hepatální clearance (přibližně 62 l/hod u žen a 94 l/hod u mužů).

Starší pacienti

Ve farmakokinetice teriparatidu nebyly zaznamenány žádné rozdíly s ohledem na věk (rozpětí od 31 do 85 let). Přízpusobenění dávky na základě věku není vyžadováno.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Teriparatid nebyl genotoxický v žádném ze standardně prováděných testů. Při podávání potkanům, myším a králíkům nebyly prokázány žádné teratogenní účinky. Při podávání teriparatidu březím potkanům a myším v denních dávkách od 30 do 1000 mikrogramů/kg nebyly pozorovány žádné závažné účinky. U březích králíků došlo při podávání teriparatidu ke zmenšení početnosti vrhu a resorpci plodu při denních dávkách od 3 do 100 mikrogramů/kg. Embryotoxicita pozorovaná u králíků může být způsobena jejich vyšší senzitivitou k účinku PTH na ionizovaný vápník v krvi oproti hlodavcům.

U potkanů léčených téměř celoživotně denní injekcí teriparatidu bylo prokázáno na dávce závislé zvýšení kostní novotvorby a zvýšený výskyt osteosarkomu, velmi pravděpodobně epigenetickým mechanismem. Podávání teriparatidu potkanům nezvýšilo incidenci žádného jiného typu nádorového onemocnění. Klinický význam těchto nálezů je díky odlišné fyziologii kosti u potkanů a u člověka pravděpodobně zanedbatelný. Žádné kostní tumory nebyly zaznamenány u opic po ovariectomii léčených po dobu 18 měsíců ani v průběhu dalších 3 let po ukončení léčby. Navíc v klinických studiích nebo pokračovacích studiích po ukončení léčby nebyl žádný osteosarkom prokázán.

Studie na zvířatech prokázaly, že významně snížený průtok krve játry snižuje expozici PTH hlavnímu štěpnému systému (Kupfferovy buňky) a následně clearance PTH (1-84).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová 99 %
Mannitol
Metakresol

Trihydrát octanu sodného
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 - 8 °C. Z mikrobiologického hlediska lze přípravek po otevření uchovávat maximálně 28 dní v rámci doby použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Za nedodržení doporučených podmínek a doby uchovávání je zodpovědný uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Po nasazení zásobní vložky do pera vraťte pero se zásobní vložkou po použití okamžitě do chladničky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou. Po prvním použití nevyjímejte zásobní vložku z pera. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3ml zásobní vložka (silikonové sklo třídy I) s pístem, uzávěrem (bromobutyl) a krytem (kryt z hliníku a pryže) je zabalena v plastové proložce kryté přitavenou folií a v krabičce.

Zásobní vložka obsahuje 2,4 ml roztoku obsahujícího 28 dávek po 20 mikrogramech (v 80 mililitrech). Velikosti balení: 1 nebo 3 zásobní vložky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Terrosa je dodáván jako zásobní vložka. Zásobní vložky přípravku Terrosa se musí používat výhradně se systémem ServoPen Fix pro opakované použití, perem pro podání více dávek, a nesmí se podávat jiným perem. Pero a injekční jehly nejsou součástí balení tohoto přípravku. Jednu zásobní vložku a pero může používat jen jeden pacient. Pero je možné používat jen s kompatibilními jehlami, které jsou uvedeny v návodu pro použití pera. Pro každou aplikaci je nutno použít novou, sterilní jehlu k peru.

Vždy před vložením zásobní vložky do pera ServoPen Fix je třeba překontrolovat dobu použitelnosti na štítku zásobní vložky. Aby se předešlo chybám v medikaci, je třeba se ujistit, že datum začátku používání nové zásobní vložky je alespoň 28 dní před její expirací.

Před prvním použitím pera si pacient musí přečíst a pochopit pokyny, jak pero používat, které se dodávají s perem.

Po každé aplikaci musí být pero vráceno do chladničky. Po prvním použití se zásobní vložka po dobu 28 dní používání z pera nevyjímá.

Přípravek Terrosa se nesmí přelévát do injekcí.

Prázdné zásobní vložky se nesmí opakovaně plnit.

Přípravek Terrosa se nesmí použít, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť,

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/16/1159/001 [1 zásobní vložka]

EU/1/16/1159/002 [3 zásobní vložka]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.1.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.1.2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>

