

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Osteoteri, 20 mikrogramów/80 mikrolitrów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka 80 mikrolitrów zawiera 20 mikrogramów teryparatydu.

Teryparatyd, wytwarzany syntetycznie, ma strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogenego ludzkiego parathormonu.

Jeden wkład z 2,4 ml roztworu zawiera 600 mikrogramów teryparatydu (co odpowiada 250 mikrogramom na mililitr).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty, izotoniczny roztwór o pH 3,8 – 4,5.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Osteoteri jest wskazany dla pacjentów dorosłych.

Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań (patrz punkt 5.1). U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Osteoteri to 20 mikrogramów, podawane jeden raz na dobę. Całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem wynosi 24 miesiące (patrz punkt 4.4). Nie należy powtarzać 24-miesięcznego okresu leczenia teryparatydem przez całe życie pacjenta.

Jeżeli zawartość wapnia i witaminy D w diecie nie jest wystarczająca, należy ją uzupełniać stosując preparaty zawierające wapń i witaminę D.

Po zakończeniu leczenia teryparatydem, u pacjentów można stosować inne metody leczenia osteoporozy.

##### Populacje szczególne

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie wolno stosować teryparatydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując teryparatyd u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami

czynności nerek. Nie jest wymagane zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania teryparatydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.3). Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania teryparatydu.

#### Dzieci i młodzież oraz młodzi dorośli przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności teryparatydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Teryparatydu nie należy stosować u dzieci i młodzieży (wiek poniżej 18 lat) oraz u młodych dorosłych przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki zależnie od wieku pacjenta (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Osteoteri należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza należy uwolnić dawkę wstępną.

Pacjenci muszą być poinformowani o właściwym sposobie wykonywania wstrzyknięcia (patrz punkt 6.6). Informacje dla pacjentów dotyczące prawidłowego sposobu użycia wstrzykiwacza dostępne są także w instrukcji obsługi.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Wcześniej ujawniona hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Metaboliczne choroby kości (w tym nadczynność przytarczyc i choroba Pageta kości), z wyjątkiem pierwotnej osteoporozy i osteoporozy spowodowanej stosowaniem glikokortykosteroidów.
- Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, o niewyjaśnionej przyczynie.
- Stan po radioterapii zewnętrznej lub wewnętrznej kośćca.
- Pacjenci z nowotworami złośliwymi układu kostno-szkieletowego lub przerzutami do kości nie powinni być leczeni teryparatydem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stężenie wapnia w surowicy i w moczu

U osób z prawidłowym stężeniem wapnia we krwi po wstrzyknięciu teryparatydu obserwowano niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi. Maksymalne stężenie wapnia w surowicy krwi występowało po 4-6 godzinach od podania i powracało do wartości wyjściowych po 16-24 godzinach od podania teryparatydu. Z tego powodu próbkę krwi do badania stężenia wapnia w surowicy krwi należy pobrać od pacjenta co najmniej 16 godzin po wstrzyknięciu ostatniej dawki teryparatydu. Nie jest konieczne rutynowe monitorowanie wapnia podczas leczenia.

Teryparatyd może powodować niewielkie zwiększenie wydalania wapnia z moczem, jednak w badaniach klinicznych częstość występowania nadmiernego wydalania wapnia z moczem u pacjentów przyjmujących teryparatyd nie różniła się od obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

#### Kamica moczowa

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania teryparatydu u pacjentów z czynną kamicą moczową. Teryparatyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną lub niedawno przebytą kamicą moczową, ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu tej choroby.

### Niedociśnienie ortostatyczne

W krótko trwających badaniach klinicznych z zastosowaniem teryparatydu obserwowano pojedyncze przypadki przemijającego niedociśnienia ortostatycznego. Zazwyczaj niedociśnienie ortostatyczne występowało w ciągu 4 godzin po podaniu i ustępowało samoistnie po kilku minutach lub godzinach. Przemijające niedociśnienia ortostatyczne występowało podczas podawania kilku pierwszych dawek produktu. Nie uniemożliwiało to kontynuowania leczenia. Ułożenie pacjenta w pozycji półleżącej łagodziło objawy.

### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

### Stosowanie u młodych dorosłych

Doświadczenie związane ze stosowaniem u młodych dorosłych, w tym u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, jest ograniczone (patrz punkt 5.1). W tej populacji leczenie należy zastosować tylko jeśli spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie stosowania teryparatydu. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie teryparatydu.

### Czas trwania leczenia

Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują na zwiększoną częstość występowania kostniakomięsaka podczas długotrwałego stosowania teryparatydu (patrz punkt 5.3). Nie należy przekraczać zalecanego maksymalnego okresu leczenia, tj. 24 miesięcy, do czasu uzyskania nowych danych klinicznych.

Produkt leczniczy Osteoteri zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W badaniu obejmującym 15 zdrowych osób, którym codziennie podawano digoksynę, aż do osiągnięcia stanu równowagi stężeń, zastosowanie pojedynczej dawki teryparatydu nie zmieniało wpływu digoksyny na serce. Z opisów sporadycznych przypadków wynika jednak, że hiperkalcemia może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia działania toksycznego glikozydów naparstnicy. Ze względu na to, że teryparatyd powoduje przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, należy stosować go ostrożnie u osób przyjmujących glikozydy naparstnicy.

Badano farmakodynamiczne interakcje teryparatydu i hydrochlorotiazydu. Nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych interakcji.

Jednoczesne stosowanie raloksyfenu lub hormonalnej terapii zastępczej z teryparatydem nie zmieniało wpływu teryparatydu na stężenie wapnia w surowicy krwi lub w moczu ani na występowanie istotnych klinicznie działań niepożądanych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym / Metody zapobiegania ciąży u kobiet

W czasie stosowania teryparatydu, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. W przypadku zajścia w ciążę, należy zaprzestać stosowania teryparatydu.

### Ciąża

Stosowanie teryparatydu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Osteoteri jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy teryparatyd przenika do mleka kobiecego.

## Płodność

W badaniach na królikach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie badano wpływu teryparatydu na rozwój ludzkiego płodu. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Teryparatyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów obserwowano przemijające niedociśnienie ortostaticzne oraz zawroty głowy. Takie osoby nie powinny prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania teryparatydu są nudności, bóle kończyn, bóle i zawroty głowy.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań z zastosowaniem teryparatydu u 82,8% pacjentów otrzymujących teryparatyd i u 84,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teryparatydu w badaniach klinicznych dotyczących leczenia osteoporozy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> <i>Często:</i> niedokrwistość	<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> <i>Często:</i> duszność <i>Niezbyt często:</i> rozedma płuc
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> <i>Rzadko:</i> anafilaksja	<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> <i>Często:</i> nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku <i>Niezbyt często:</i> guzy krwawnicze
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> <i>Często:</i> hipercholesterolemia <i>Niezbyt często:</i> hiperkalcemia większa niż 2,76 mmol/l, nadmierne stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi <i>Rzadko:</i> hiperkalcemia większa niż 3,25 mmol/l	<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> <i>Często:</i> zwiększona potliwość
<b>Zaburzenia psychiczne</b> <i>Często:</i> depresja	<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> <i>Bardzo często:</i> ból kończyn <i>Często:</i> kurcze mięśni <i>Niezbyt często:</i> ból mięśni, ból stawów, kurcze lub ból* mięśni pleców
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> <i>Często:</i> zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie	<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> <i>Niezbyt często:</i> nietrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, kamica nerkowa <i>Rzadko:</i> niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b> <i>Często:</i> zawroty głowy	<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> <i>Często:</i> zmęczenie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, łagodne i przemijające objawy w

	<p>miejscu podania, w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia</p> <p><i>Niezbyt często:</i> rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><i>Rzadko:</i> możliwe reakcje alergiczne w krótkim czasie po wstrzyknięciu: ostre zaburzenia oddychania (duszność), obrzęk w okolicy ust i twarzy, pokrzywka uogólniona, ból w klatce piersiowej, obrzęki (głównie obwodowe)</p>
<p><b>Zaburzenia serca</b></p> <p><i>Często:</i> kołatanie serca</p> <p><i>Niezbyt często:</i> tachykardia</p>	<p><b>Badania diagnostyczne</b></p> <p><i>Niezbyt często:</i> zwiększenie masy ciała, szmery sercowe, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej</p>
<p><b>Zaburzenia naczyniowe</b></p> <p><i>Często:</i> niedociśnienie</p>	

\* Silne skurcze lub ból mięśni pleców zgłaszano po upływie kilku minut po wstrzyknięciu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane były zgłaszane z częstością o  $\geq 1\%$  większą w porównaniu z placebo: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nudności, bóle kończyn, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, depresja, duszność.

Teryparatyd powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Podczas badań klinicznych u 2,8% pacjentów stosujących teryparatyd i 0,7% osób przyjmujących placebo stężenie kwasu moczowego przekraczało górną granicę zakresu wartości przyjętych za prawidłowe. Hiperurykemia nie powodowała jednak zwiększenia częstości występowania dny, bólów stawów ani kamicy układu moczowego.

W dużym badaniu klinicznym, u 2,8% kobiet otrzymujących teryparatyd wykryto przeciwciała reagujące krzyżowo z teryparatydem. Przeciwciała zazwyczaj wykrywano po 12 miesiącach leczenia, a ich miano zmniejszało się po odstawieniu produktu. Nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości, reakcji alergicznych, zmian stężenia wapnia w surowicy krwi lub wpływu produktu na gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Teryparatyd podawano w dawkach pojedynczych do 100 mikrogramów oraz w dawkach wielokrotnych do 60 mikrogramów na dobę przez 6 tygodni.

Objawy, których można się spodziewać po przedawkowaniu, obejmują ujawniającą się po pewnym czasie hiperkalcemię oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego. Mogą także wystąpić

nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy.

#### Przypadki przedawkowania na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki błędnego dawkowania produktu, polegające na jednorazowym podaniu całej zawartości wstrzykiwacza zawierającego teryparatyd (do 800 mikrogramów). Zgłaszano wystąpienie przemijających działań niepożądanych: nudności, osłabienie i (lub) ospałość i niedociśnienie tętnicze. W niektórych przypadkach przedawkowania nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Nie zgłoszono ani jednego przypadku zgonu pacjenta w wyniku przedawkowania.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka na teryparatyd. Postępowanie w przypadku podejrzenia przedawkowania powinno obejmować krótkotrwałe odstawienie produktu, kontrolę stężenia wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. nawodnienie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na homeostazę wapnia, hormony przytarczyc i ich analogi, kod ATC: H05 AA02

#### Mechanizm działania

Endogeny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. Teryparatyd (rhPTH(1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogenego ludzkiego parathormonu. Działanie fizjologiczne PTH obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty), pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki.

#### Działania farmakodynamiczne

Teryparatyd wspomaga proces tworzenia się kości stosowany w leczeniu osteoporozy. Wpływ teryparatydu na układ kostny zależy od przebiegu ekspozycji ogólnoustrojowej. Podawanie teryparatydu raz na dobę zwiększa odkładanie się nowej tkanki kostnej na powierzchni warstwy bełczkowej i korowej dzięki większemu pobudzeniu aktywności osteoblastów niż osteoklastów.

#### Skuteczność kliniczna

##### *Czynniki ryzyka*

W celu identyfikacji kobiet i mężczyzn o podwyższonym ryzyku osteoporotycznych złamań, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia, należy rozważyć niezależne czynniki ryzyka, takie jak mała gęstość mineralna kości (BMD), wiek, wcześniejsze złamania, złamania szyjki kości udowej u członków rodziny, zwiększona przebudowa kości i niski indeks masy ciała (BMI).

Należy przyjąć, że wysokie ryzyko złamań kości dotyczy kobiet w okresie przedmenopauzalnym z osteoporozą spowodowaną stosowaniem glikokortykosteroidów, u których wystąpiło złamanie kości lub u których stwierdzono zespół czynników ryzyka predysponujących do zaliczenia do grupy wysokiego ryzyka złamań kości (np. mała gęstość mineralna kości [np. wskaźnik T score  $\leq -2$ ], długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami w dużych dawkach [np.  $\geq 7,5$  mg na dobę przez co najmniej 6 miesięcy], choroba podstawowa o dużej intensywności, mała aktywność hormonów płciowych).

#### Osteoporoza w okresie pomenopauzalnym

W głównym badaniu wzięło udział 1637 kobiet w okresie pomenopauzalnym (średnia wieku 69,5 lat).

W punkcie wyjściowym badania 90% pacjentek przebyło wcześniej jedno lub więcej złamań kręgow, a gęstość mineralna kości mierzona w kręgach wynosiła średnio BMD = 0,82 g/cm<sup>2</sup> (co odpowiadało wartości wskaźnika T-score= -2,6). Wszystkim pacjentkom podawano 1000 mg wapnia na dobę i przynajmniej 400 IU witaminy D na dobę. Wyniki stosowania teryparatydu przez okres do 24 miesięcy (średnio 19 miesięcy) wykazały statystycznie istotne zmniejszeniu częstości złamań (Tabela 1). Aby zapobiec jednemu lub więcej nowym złamaniom kręgow, 11 kobiet musiano leczyć średnio przez 19 miesięcy.

**Tabela 1**

Częstość występowania złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym			
	Placebo (N = 544) (%)	Teryparatyd (N = 541) (%)	Ryzyko względna (95% CI) w porównaniu do placebo
Nowe złamania kręgow (≥1) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22, 0,55)
Wielokrotne złamania kręgow (≥2) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09, 0,60)
Złamania pozakręgowie spowodowane zwiększoną łamliwością <sup>c</sup>	5,5%	2,6% <sup>d</sup>	0,47 (0,25, 0,87)
Ciężkie złamania pozakręgowie spowodowane zwiększoną łamliwością <sup>c</sup> (szyjki kości udowej, kości promieniowej, kości ramienia, żeber i miednicy)	3,9%	1,5% <sup>d</sup>	0,38 (0,17, 0,86)

Oznaczenia: N= liczba pacjentów losowo przypisanych do danej grupy leczenia; CI = przedział ufności.

<sup>a</sup> Częstość występowania złamań kręgow była oceniana w grupie 448 pacjentów stosujących placebo i w grupie 444 pacjentów stosujących teryparatyd, u których wykonano zdjęcia rentgenowskie kręgosłupa w punkcie wyjściowym i w czasie badania.

<sup>b</sup> p≤0,001 w porównaniu z placebo.

<sup>c</sup> Nie stwierdzono istotnego zmniejszenia występowania złamań szyjki kości udowej.

<sup>d</sup> p≤0,025 w porównaniu z placebo.

Po średnio 19 miesiącach leczenia, odnotowano zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego odcinka kręgosłupa i kości biodra odpowiednio o 9% i 4% w porównaniu z placebo (p<0,001).

Postępowanie po leczeniu: Po zakończeniu leczenia teryparatydem, 1262 kobiet w okresie pomenopauzalnym, które uczestniczyły w badaniu kluczowym, włączono do badania obserwacyjnego. Podstawowym celem tego badania było zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu. Podczas badania obserwacyjnego pozwolono stosować inne metody leczenia osteoporozy i wykonywano dodatkową ocenę złamań kręgow.

Średnio w okresie 18 miesięcy po zakończeniu stosowania teryparatydu odnotowano zmniejszenie o 41% (p=0,004) liczby pacjentek co najmniej z jednym nowym złamaniem kręgu w porównaniu z

placebo.

W otwartym badaniu 503 kobiety w okresie pomenopauzalnym z zaawansowaną osteoporozą, u których w ciągu ostatnich trzech lat wystąpiło złamanie spowodowane zwiększoną łamliwością kości (u 83% stosowano wcześniej leczenie osteoporozy), były leczone teryparatydem w okresie do 24 miesięcy. Po 24 miesiącach średnie zwiększenie w odniesieniu do wartości wyjściowych gęstości mineralnej tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodra i szyjki kości udowej wynosiło odpowiednio 10,5%, 2,6% i 3,9%. W okresie pomiędzy 18. a 24. miesiącem leczenia średnie zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodra i szyjki kości udowej wynosiło odpowiednio 1,4%, 1,2% i 1,6%.

W trwającym 24 miesiące, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym lekiem porównawczym badaniu fazy 4 z losowym doborem uczestników, wzięło udział 1360 kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną osteoporozą. Do grupy przyjmującej teryparatyd zostało losowo przydzielonych 680 pacjentek i 680 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmującej doustnie ryzedronian w dawce 35 mg/tydzień.

Wyjściowo średni wiek kobiet wynosił 72,1 lat, a mediana złamań kręgowych wynosiła 2. Wcześniejsze leczenie bisfosfonianami otrzymało 57,9% pacjentek, a 18,8% podczas badania przyjmowało jednocześnie glikokortykoidy. Ukończyło 24-miesięczną obserwację 1013 (74,5%) pacjentek. Średnia (mediana) skumulowana dawka glukokortykoidu wynosiła 474,3 (66,2) mg w grupie stosującej teryparatyd i 898,0 (100,0) mg w grupie stosującej ryzedronian. Średnie (mediana) spożycie witaminy D w grupie przyjmującej teryparatyd wynosiło 1433 IU/dobę (1400 IU/dobę), a w grupie przyjmującej ryzedronian 1191 IU/dobę (900 IU/dobę).

W przypadku osób, u których wyjściowo i kontrolnie wykonano radiografię kręgosłupa, częstość występowania nowych złamań kręgowych wynosiła 28/516 (5,4%) u pacjentek leczonych teryparatydem i 64/533 (12,0%) u pacjentek leczonych ryzedronianem, ryzyko względne (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68),  $p < 0,0001$ . Skumulowana częstość występowania łącznych złamań klinicznych (kliniczne złamania kręgosłupa i inne) wynosiła 4,8% w grupie pacjentek leczonych teryparatydem i 9,8% w grupie pacjentek leczonych ryzedronianem, współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74),  $p = 0,0009$ .

#### Osteoporoza u mężczyzn

W badaniu klinicznym brało udział 437 mężczyzn (średnia wieku 58,7 lat) z osteoporozą powstałą w wyniku niedoczynności gonad (stwierdzona w przypadku małego porannego stężenia wolnego testosteronu lub zwiększonego stężenia FSH lub LH) lub osteoporozą idiopatyczną. W punkcie wyjściowym średnia gęstość mineralna tkanki kostnej kręgosłupa i szyjki kości udowej oznaczana za pomocą wskaźnika T-scores wynosiła odpowiednio -2,2 i -2,1. W punkcie wyjściowym 35% pacjentów miało złamania kręgowych a 59% złamania pozakręgowych.

Wszystkim uczestnikom podawano 1000 mg wapnia na dobę oraz co najmniej 400 IU witaminy D na dobę. Wskaźnik BMD (gęstości mineralnej tkanki kostnej) kręgosłupa lędźwiowego istotnie wzrósł w ciągu trzech miesięcy. Po 12 miesiącach leczenia odnotowano zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i kości biodra odpowiednio o 5% i 1% w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono jednak istotnego wpływu leczenia na częstość występowania złamań.

#### Osteoporoza spowodowana stosowaniem glikokortykosteroidów

Skuteczność teryparatydu wykazano w pierwszej 18-miesięcznej fazie 36-miesięcznego randomizowanego kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, z użyciem leku porównawczego (alendronian w dawce 10 mg/dobę) z udziałem mężczyzn i kobiet (N=428) długotrwale stosujących glikokortykosteroidy (w dawce odpowiadającej co najmniej 5 mg prednizonu przez przynajmniej 3 miesiące). W punkcie wyjściowym badania u 28% pacjentów stwierdzono co najmniej jedno złamanie kręgu widoczne na zdjęciach rentgenowskich. Wszystkim pacjentom podawano 1000 mg wapnia na dobę i 800 IU witaminy D na dobę.

W badaniu uczestniczyły kobiety w okresie pomenopauzalnym (N=277), kobiety w okresie przedmenopauzą (N=67) i mężczyźni (N=83). W punkcie wyjściowym średni wiek kobiet w okresie pomenopauzalnym wynosił 61 lat, średnia gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego

odcinka kręgosłupa oznaczana za pomocą wskaźnika T score wynosiła  $-2,7$ , mediana przyjmowanej dawki odpowiadała  $7,5$  mg prednizonu na dobę, i u 34% pacjentek stwierdzono co najmniej jedno złamanie kręgu widoczne na zdjęciach rentgenowskich. W punkcie wyjściowym średni wiek kobiet w okresie przed menopauzą wynosił 37 lat, średnia gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego odcinka kręgosłupa oznaczana za pomocą wskaźnika T score wynosiła  $-2,5$ , mediana przyjmowanej dawki odpowiadała  $10$  mg prednizonu na dobę, u 9% pacjentek stwierdzono co najmniej jedno złamanie kręgu widoczne na zdjęciach rentgenowskich; średni wiek mężczyzn wynosił 57 lat, średnia gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego odcinka kręgosłupa oznaczana za pomocą wskaźnika T score wynosiła  $-2,2$ , mediana przyjmowanej dawki odpowiadała  $10$  mg prednizonu na dobę, i u 24% pacjentów stwierdzono co najmniej jedno złamanie kręgu widoczne na zdjęciach rentgenowskich.

Pierwszą fazę badania trwającą 18 miesięcy ukończyło 69% pacjentów. W punkcie końcowym po 18 miesiącach wykazano, że stosowanie teryparatydu spowodowało istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (7,2%) odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu z alendronianem (3,4%) ( $p < 0,001$ ). Stosowanie teryparatydu spowodowało istotne zwiększenie gęstości mineralnej kości biodra (3,6%) w porównaniu z alendronianem (2,2%) ( $p < 0,01$ ), jak również szyjki kości udowej (3,7%) w porównaniu z alendronianem (2,1%) ( $p < 0,05$ ). W okresie pomiędzy 18. a 24. miesiącem leczenia teryparatydem gęstość mineralna tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodra i szyjki kości udowej dodatkowo zwiększyła się o odpowiednio o 1,7%, 0,9% i 0,4%.

Po 36 miesiącach analiza zdjęć rentgenowskich kręgosłupa 169 pacjentów leczonych alendronianem i 173 pacjentów stosujących teryparatyd wykazała, że u 13 pacjentów z grupy leczonej alendronianem (7,7%) wystąpiło nowe złamanie kręgu, w porównaniu z 3 pacjentami z grupy leczonej teryparatydem (1,7%) ( $p = 0,01$ ). Ponadto u 15 z 214 pacjentów leczonych alendronianem (7,0%) wystąpiły złamania pozakręgowy w porównaniu z 16 pacjentami z grupy 214 osobowej (7,5%) leczonej teryparatydem ( $p = 0,84$ ).

U kobiet w okresie przed menopauzą zwiększenie gęstości mineralnej kości od punktu wyjściowego do końcowego po 18 miesiącach było istotnie większe w grupie pacjentek stosujących teryparatyd w porównaniu z grupą pacjentek przyjmujących alendronian i wynosiło: w przypadku lędźwiowej części kręgosłupa 4,2% w porównaniu  $-1,9\%$ ;  $p < 0,001$ , dla kości biodra (3,8% w porównaniu 0,9%;  $p = 0,005$ ). Nie wykazano jednak istotnego wpływu na częstość złamań kości.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około  $1,7$  l/kg mc. Okres półtrwania teryparatydu po podaniu podskórnym wynosi około 1 h i odpowiada czasowi wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia.

### Metabolizm

Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu lub wydalania teryparatydu. Uważa się, że metabolizm obwodowy parathormonu zachodzi głównie w wątrobie i nerkach.

### Eliminacja

Wydalanie teryparatydu zachodzi na drodze klirensu wątrobowego i pozawątrobowego (ok. 62 l/h u kobiet i 94 l/h u mężczyzn).

### Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce teryparatydu w zależności od wieku (zakres wieku 31-85 lat). Nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od wieku pacjenta.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowym zestawie testów nie stwierdzono genotoksycznych właściwości teryparatydu. Nie wykazywał także działania teratogennego w badaniach na szczurach, myszach i królikach. Nie

obserwowano znaczącego wpływu u ciężarnych samic szczurów lub myszy, którym podawano teryparatyd w dawkach dobowych od 30 do 1000 µg/kg mc. U ciężarnych samic królików, którym podawano teryparatyd w dawkach dobowych od 3 do 100 µg/kg mc. obserwowano resorpcję płodu i zmniejszenie liczebności miotu. Obserwowany u królików toksyczny wpływ na zarodek może wynikać z ich znacznie większej wrażliwości na wpływ parathormonu (PTH) na stężenie zjonizowanego wapnia we krwi w porównaniu z gryzoniami.

U szczurów, którym prawie przez całe życie codziennie podawano teryparatyd we wstrzyknięciach, obserwowano proporcjonalny do stosowanych dawek nadmierny przyrost kości i zwiększoną częstość występowania kostniakomięsaka, prawdopodobnie w wyniku zmian aktywności genów. Teryparatyd nie powodował wzrostu częstości występowania innych nowotworów u szczurów. Znaczenie kliniczne tych danych jest prawdopodobnie niewielkie ze względu na różnice w fizjologii kości u ludzi i szczurów. U operacyjnie pozbawionych jajników małp, którym podawano produkt przez okres 18 miesięcy, nie stwierdzono przypadków guzów kości podczas leczenia ani przez kolejne 3 lata po jego zakończeniu. Ponadto w badaniach klinicznych ani w przeprowadzonym po ich zakończeniu badaniu obserwacyjnym nie odnotowano ani jednego przypadku kostniakomięsaka.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że znaczne ograniczenie przepływu krwi przez wątrobę zmniejsza kontakt PTH z głównym układem rozkładającym ten hormon (komórki Kupffera), a co za tym idzie klirens PTH(1-84).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty (E 260)  
Sodu octan bezwodny (E 262)  
Mannitol (E 421)  
Metakrezol  
Kwas solny (E 507) (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (E 524) (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Wykazano trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną w okresie 28 dni w temperaturze 2-8°C. Po otwarciu produkt leczniczy może być przechowywany nie dłużej niż 28 dni w temperaturze 2°C do 8°C. Za inne warunki i czas przechowywania stosowanego produktu odpowiedzialność ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Wstrzykiwacz należy zamknąć nasadką po użyciu (ze względu na wrażliwość roztworu do wstrzykiwań na światło). Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Bezpośrednio po każdym użyciu wstrzykiwacz należy ponownie umieścić w lodówce. Nie zamrażać. Nie przechowywać wstrzykiwacza z założoną igłą.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład zawierający 2,4 ml roztworu (szkło silikonowane typu I) z tłokiem, zamknięty gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem, umieszczony we wstrzykiwaczu.

Produkt leczniczy Osteoteri jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 3 wkłady. Każdy wkład zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów każda (w 80 mikrolitrach). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Produkt leczniczy Osteoteri to wstrzykiwacz. Przeznaczony jest do stosowania przez jednego pacjenta. Do każdego wstrzyknięcia musi być użyta nowa jałowa igła. Do każdego opakowania dołączono instrukcję obsługi zawierającą dokładny opis sposobu użycia wstrzykiwacza. Do wstrzykiwaczy nie dołączono igieł. Wstrzykiwacz można stosować z igłami przeznaczonymi do wstrzykiwaczy z insuliną. Po każdym wstrzyknięciu, wstrzykiwacz należy ponownie umieścić w lodówce.

Nie należy stosować produktu Osteoteri, jeżeli roztwór jest mętny, zabarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Należy także zapoznać się z informacjami o sposobie użycia wstrzykiwacza, zamieszczonymi w instrukcji obsługi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**