

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FORSTEO 20 mikrogramów/80 mikrolitrów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka zawiera 20 mikrogramów teryparatydu.

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

Teryparatyd, rhPTH(1-34), wytwarzany metodą rekombinacji DNA przez *E.coli*, ma strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogennego ludzkiego parathormonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Bezbarwny, przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką preparatu FORSTEO jest 20 mikrogramów, podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch.

Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania wstrzyknięcia (patrz punkt 6.6). Informacje dla pacjentów dotyczące prawidłowego sposobu użycia wstrzykiwacza dostępne są także w Instrukcji użycia.

Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem FORSTEO wynosi 24 miesiące (patrz punkt 4.4). Przez całe życie u pacjenta nie należy powtarzać 24 miesięcznego okresu leczenia preparatem FORSTEO.

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

Po zakończeniu terapii preparatem FORSTEO, pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy.

Stosowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek: nie należy stosować preparatu FORSTEO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie w przypadku zaburzeń czynności wątroby: nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.3).

Dzieci i młodzi dorośli, przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich: Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu u dzieci (wiek poniżej 18 lat). Preparatu FORSTEO nie należy stosować u dzieci (wiek poniżej 18 lat) oraz u młodych dorosłych, przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczna modyfikacja dawki leku zależnie od wieku pacjenta (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i laktacja (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Wcześniej ujawniona hiperkalcemia
- Ciężka niewydolność 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

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 leku i powracało do wartości wyjściowych po 16-24 godzinach od podania teryparatydu. Nie jest konieczne rutynowe monitorowanie wapnia podczas stosowania leku.

Z tego powodu próbkę krwi od pacjenta należy pobrać co najmniej 16 godzin po wstrzyknięciu ostatniej dawki preparatu FORSTEO.

Preparat FORSTEO 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.

Nie przeprowadzano badań dotyczących stosowania preparatu FORSTEO u osób z czynną kamicią moczową. Preparat FORSTEO należy stosować ostrożnie u osób z czynną lub niedawno przebytą kamicią moczową, ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu tej choroby.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

Dane dotyczące stosowania preparatu u młodych dorosłych, w tym u kobiet w okresie przedmenopauzalnym są 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 preparatu FORSTEO. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie preparatu FORSTEO.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano farmakodynamiczne interakcje preparatu FORSTEO i hydrochlorotiazynu. Nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych interakcji.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zalecenia

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

Nie wiadomo czy teryparatyd przenika do mleka kobiecego.

Stosowanie preparatu FORSTEO jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym / metody zapobiegania ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie stosowania preparatu FORSTEO. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie preparatu FORSTEO.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U niektórych pacjentów obserwowano jednak przemijające niedociśnienie ortostatyczne oraz zawroty głowy. Takie osoby nie powinny prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

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

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

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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne <i>Niezbyt często:</i> zwiększenie masy ciała, szmery sercowe, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Zaburzenia serca <i>Często:</i> kołatanie serca <i>Niezbyt często:</i> tachykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Często:</i> niedokrwistość
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często:</i> zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie
Zaburzenia ucha i błędnika <i>Często:</i> zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często:</i> duszność <i>Niezbyt często:</i> rozedma płuc
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często:</i> nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku <i>Niezbyt często:</i> guzy krwawnicze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Niezbyt często:</i> nietrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, kamica nerkowa <i>Rzadko:</i> niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Często:</i> zwiększona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Bardzo często:</i> ból kończyn <i>Często:</i> kurcze mięśni <i>Niezbyt często:</i> ból mięśni, ból stawów, kurcze lub ból* mięśni pleców
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Często:</i> hipercholesterolemia <i>Niezbyt często:</i> hiperkalcemia powyżej 2,76 mmol/l, nadmierne stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi <i>Rzadko:</i> hiperkalcemia powyżej 3,25 mmol/l
Zaburzenia naczyniowe <i>Często:</i> niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Często:</i> zmęczenie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, łagodne i przemijające objawy w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia <i>Niezbyt często:</i> rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia. <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)
Zaburzenia psychiczne <i>Często: depresja</i>

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

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane były zgłaszane z częstością $\geq 1\%$ większą w porównaniu z placebo: zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), nudności, bóle kończyn, zawroty głowy, depresja, duszność.

FORSTEO powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Podczas badań klinicznych u 2,8% pacjentów stosujących preparat FORSTEO 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 preparat FORSTEO wykryto przeciwciała reagujące krzyżowo z teryparatydem. Przeciwciała zazwyczaj wykrywano po 12 miesiącach leczenia, a ich miano zmniejszało się po odstawieniu leku. Nie stwierdzono reakcji nadwrażliwości, reakcji alergicznych, zmian stężenia wapnia w surowicy krwi lub wpływu leku na gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono przypadków przedawkowania leku. Preparat FORSTEO 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: ujawniająca się po pewnym czasie hiperkalcemia, ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego. Mogą także wystąpić nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy.

Przypadki przedawkowania preparatu na podstawie spontanicznych doniesień zgłaszanych po wprowadzeniu preparatu do obrotu:

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Nie istnieje swoista odtrutka na preparat FORSTEO. Postępowanie w przypadku podejrzenia przedawkowania powinno obejmować krótkotrwale odstawienie preparatu, kontrolę stężenia wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. nawodnienie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przytarczyc i 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. Preparat FORSTEO

(rhPTH(1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogennego 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.

Działanie farmakodynamiczne

Preparat FORSTEO wspomaga proces tworzenia się kości. Jest stosowany w leczeniu osteoporozy. Wpływ preparatu FORSTEO na układ kostny zależy od przebiegu reakcji organizmu na lek. Podawanie preparatu FORSTEO raz na dobę zwiększa odkładanie się nowej tkanki kostnej na powierzchni warstwy beleczkowej i korowej dzięki większemu pobudzaniu 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 ≤ -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 $BMD = 0,82 \text{ g/cm}^2$ (co odpowiadało wartości wskaźnika T-score = $-2,6 \text{ SD}$). Wszystkim pacjentkom podawano 1000 mg wapnia na dobę i przynajmniej 400 j.m. witaminy D na dobę. Wyniki stosowania preparatu FORSTEO przez okres do 24 miesięcy (średnio 19 miesięcy) wykazały statystycznie istotne zmniejszeniu częstości złamań (Tabela 1). Aby zapobiec nowym złamaniom (jednemu lub większej ilości nowych złamań) kręgow, 11 kobiet musiano leczyć średnio przez 19 miesięcy.

Tabela 1

Częstość występowania złamań u kobiet w okresie pomenopauzalnym:			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Ryzyko względne (95% CI) w porównaniu z placebo
Nowe złamania kręgow (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Wielokrotne złamania kręgow (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Złamania pozakręgowe spowodowane zwiększoną łamlnością ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Poważne złamania pozakręgowe spowodowane zwiększoną łamlnością (szyjki kości udowej, kości promieniowej, kości ramienia, żeber i miednicy)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

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

^a Częstość występowania złamań kręgow była oceniana w grupie 448 pacjentów stosujących placebo i w grupie 444 pacjentów stosujących Forsteo, u których wykonano zdjęcia rentgenowskie kręgosłupa w punkcie wyjściowym i w czasie badania.

^b $p \leq 0,001$ w porównaniu z placebo

^c Nie stwierdzono istotnego zmniejszenia występowania złamań szyjki kości udowej.

^d $p \leq 0,025$ 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 ($p < 0,0001$).

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

Średnio w okresie 18 miesięcy po zakończeniu stosowania preparatu FORSTEO 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 łamlnością kości (u 83% stosowano wcześniej leczenie osteoporozy), były leczone produktem FORSTEO 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%.

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 kręgów a 59% złamania pozakręgowe.

Wszystkim uczestnikom podawano 1000 mg wapnia na dobę oraz co najmniej 400 j.m. 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 preparatu FORSTEO wykazano w pierwszej 18 miesięcznej fazie 36-miesięcznego randomizowanego kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, z użyciem leku porównawczego (alendronian w dawce 10 mg na 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 j.m. witaminy D na dobę.

W badaniu uczestniczyły kobiety w okresie pomenopauzalnym (N=277), kobiety w okresie przed menopauzą (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 preparatu FORSTEO spowodowało istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (7,2%) odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu z alendronianem (3,4%) ($p<0,001$). Stosowanie preparatu FORSTEO 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 szyjce 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 FORSTEO wykazała, że u 13 pacjentów z grupy leczonej alendronianem (7,7%) wystąpiło nowe złamanie kręgu, w porównaniu z 3 pacjentami z grupy leczonej FORSTEO (1,7%) ($p=0,01$). Ponadto u 15 z 214 pacjentów leczonych alendronianem (7,0%) wystąpiły złamania pozakręgowe w porównaniu z 16 pacjentami z grupy 214 osobowej (7,5%) leczonej FORSTEO ($p=0,84$).

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 FORSTEO 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 istotnego wpływu na częstość złamań kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydalanie preparatu FORSTEO zachodzi na drodze klirensu wątrobowego i pozawątrobowego (ok. 62 l/h u kobiet i 94 l/h u mężczyzn). Objętość dystrybucji wynosi około 1,7 l/kg mc. Okres półtrwania leku po podaniu podskórnym wynosi około 1 h i odpowiada czasowi absorpcji leku z miejsca wstrzyknięcia. Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu lub wydalania preparatu FORSTEO. Uważa się, że metabolizm obwodowy parathormonu zachodzi głównie w wątrobie i nerkach.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce preparatu FORSTEO 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. Lek nie wykazywał 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 $\mu\text{g/kg}$ mc. U ciężarnych samic królików, którym podawano teryparatyd w dawkach dobowych od 3 do 100 $\mu\text{g/kg}$ 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 preparat FORSTEO 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 lek 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
Octan sodu (bezwodny)
Mannitol,
Metakrezol
Kwas solny
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogą być dodane w celu uzyskania odpowiedniego pH.

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 stosowanego leku w okresie 28 dni w temperaturze 2-8°C. Po otwarciu lek można przechowywać nie dłużej niż przez 28 dni w temperaturze 2°C do 8°C. Za inne warunki i czas przechowywania stosowanego leku odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Bezpośrednio po każdym użyciu wstrzykiwacz należy ponownie umieścić w lodówce. Nie zamrażać.

Nie przechowywać wstrzykiwacza z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór 2,4 ml we wkładzie (szkło silikonowane typu I) zamkniętym korkiem (z gumy halobutyłowej), zatyczką (poliizopren/ laminat z gumy bromobutyłowej/ aluminium) umieszczony w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Preparat FORSTEO jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 3 wstrzykiwacze. Jeden wstrzykiwacz zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów każda (w 80 mikrolitrach).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Preparat FORSTEO jest to jednorazowy wstrzykiwacz. Przeznaczony jest do stosowania przez jednego pacjenta. Do każdego wstrzyknięcia musi być użyta nowa jałowa igła. Do każdego opakowania dołączono Instrukcję użycia 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 preparatu FORSTEO, jeżeli roztwór jest mętny, zabarwiony lub zawiera cząstki stałe.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/247/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2003

Data przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2011