

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORSTEO® 20 mikrogram/80 mikrolitre kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde çözelti, 2.4 ml

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 2.4 ml kullanıma hazır kalem 600 mikrogram (μ g) teriparatid içerir (her ml'de 250 mikrogram teriparatid).

Her doz 20 mikrogram teriparatid içerir. Her bir kullanıma hazır kalemde toplam 28 günlük doz bulunur.

Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak *E.coli* içinde üretilen teriparatid, rhPTH(1-34), (FORSTEO), endojen insan paratiroid hormonunun 34 N-terminal amino asit sekansına özdeştir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml'de 3 mg metakrezol içerir.

Her 1 ml'de 0,10 mg sodyum asetat (anhidr) ve yeterli miktarda sodyum hidroksit içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde çözelti

Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ve kırık riski yüksek erkeklerde osteoporoz tedavisinde kullanılır (bkz. Bölüm 5.1). Postmenopozal kadınlarda, omurga ve omurga dışı kırık insidansında anlamlı bir azalma gösterilmiş ancak kalça kırıklarının insidansında anlamlı bir azalma gösterilmemiştir.

FORSTEO, kırık riski yüksek olan kadın ve erkeklerde sürekli sistemik glukokortikoid kullanımı (en az üç ay süreyle ve 5 mg/gün prednizon ya da eşdeğeri dozda diğer kortikosteroidlerin kullanımı halinde) ile ilişkili gelişen osteoporozun tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen doz, subkütan yoldan uyluk veya karından enjeksiyon ile günde bir defa 20 mikrogramdır.

Hastaların diyetle birlikte aldıkları miktar yeterli olmuyorsa, kalsiyum ve D vitamini desteği alınmalıdır.

FORSTEO tedavisinin kesilmesinden sonra, hastalar başka osteoporoz tedavilerine devam edebilirler.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Maksimum toplam tedavi süresi 24 aydır (bkz. Bölüm 4.4). 24 aylık FORSTEO kürü hastanın ömrü boyunca tekrarlanmamalıdır.

Uygulama şekli:

FORSTEO, karın bölgesi veya uyluk derisinin altına (subkütan olarak) enjekte edilir.

Hastalar uygun enjeksiyon teknikleri kullanmak için eğitilmelidir (bkz. Bölüm 6.6). Hastalara kalemin doğru kullanımını öğretmek için ayrıca bir Kullanım Kılavuzu da mevcuttur.

FORSTEO başlangıçta, ortostatik hipotansiyon gelişme riski nedeniyle hastanın oturabileceği veya uzanabileceği koşullarda uygulanmalıdır.

FORSTEO intravenöz veya intramusküler enjeksiyon şeklinde kullanım için onaylanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: FORSTEO şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, FORSTEO dikkatle kullanılmalıdır. Hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda özel bir dikkat gerekmemektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımla ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle FORSTEO dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalarla (18 yaş altı) ilgili deneyim yoktur. FORSTEO pediyatrik hastalarda veya epifizleri açık olan genç yetişkinlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşa göre doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Gebelik ve emzirme (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Önceden mevcut hiperkalsemi
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunda
- Primer osteoporoz veya glukokortikoide bağlı osteoporoz dışındaki metabolik kemik hastalıkları (hiperparatiroidizm ve kemiğin Paget hastalığı dahil)

- Alkalen fosfataz düzeylerinde açıklanamayan yükselmeler
- İskelete önceden dışardan ışın veya implant radyasyon tedavisi uygulanması
- İskelet maligniteleri veya kemik metastazları olan hastalara teriparatid tedavisi uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Normokalsemik hastalarda, teriparatid enjeksiyonunu takiben serum kalsiyum konsantrasyonlarında hafif geçici yükselmeler gözlenmiştir. Serum kalsiyum konsantrasyonları her teriparatid dozundan 4 ila 6 saat sonra bir maksimuma ulaşmış ve 16-24 saat sonra başlangıç düzeyine dönmüştür. Tedavi sırasında rutin kalsiyum izlenmesine gerek yoktur.

Bu nedenle, eğer hastadan kan örnekleri alınıyorsa bu örnekler son FORSTEO enjeksiyonundan en az 16 saat sonra alınmalıdır.

FORSTEO idrarda kalsiyum atılımında küçük artışlara neden olabilir ama hiperkalsiüri insidansı klinik çalışmalarda plasebo ile tedavi edilen hastalardakinden farklı değildir.

FORSTEO aktif ürolitiazisli hastalarda araştırılmamıştır. FORSTEO aktif veya yakın zamanda ürolitiazisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü bu durum alevlendirme potansiyeline sahiptir.

FORSTEO ile yapılan kısa dönemli klinik çalışmalarda, izole geçici ortostatik hipotansiyon epizodları gözlenmiştir. Tipik olarak bir olay dozlamadan sonra 4 saat içinde başlamış ve birkaç saat ile birkaç dakika arasında spontan olarak geçmiştir. Geçici ortostatik hipotansiyon oluştuğunda bu, ilk birkaç dozda görülmüş olup hastaların yatar pozisyona getirilmesiyle düzelmiş ve tedaviye devam edilmesine engel olmamıştır.

Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Premenopozal kadınlar dahil daha genç erişkin popülasyondaki deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu popülasyonda görülen yarar, risklerden daha fazla olursa tedavi başlatılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar FORSTEO kullanımı sırasında etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır. Gebelik oluşursa FORSTEO kesilmelidir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, uzun süreli teriparatid uygulamasıyla osteosarkom insidansının arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Daha fazla klinik veri elde edilene kadar, önerilen 24 aylık tedavi süresi aşılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metakrezol maddesini içermektedir.

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol'den daha az sodyum içerir, yani esasen sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FORSTEO hidroklorotiyazid ile yapılan farmakodinamik etkileşim çalışmalarında değerlendirilmiştir. Klinik olarak anlamlı etkileşimler saptanmamıştır.

FORSTEO ile raloksifen veya hormon replasman tedavisinin birlikte uygulanması, FORSTEO'nun serum veya idrardaki kalsiyum veya klinik advers olaylar üzerindeki etkilerini değiştirmemiştir.

Kararlı durumda her gün digoksin verilen 15 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada tek bir FORSTEO dozu digoksinin kardiyak etkisini değiştirmemiştir. Ancak, sporadik olgu raporları hiperkalseminin digitalis toksisitesine eğilim yaratabileceğini ileri sürmüştür. FORSTEO serum kalsiyumunu geçici olarak artırdığından, FORSTEO, digitalis alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar FORSTEO kullanımı sırasında etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulamalıdır. Gebelik olursa FORSTEO kullanımı durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

FORSTEO'nun gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Teriparatidin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. FORSTEO'nun emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Tavşanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Teriparatidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FORSTEO'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir. Ancak, bazı hastalarda geçici, ortostatik hipotansiyon veya baş dönmesi gözlenmiştir. Bu hastalar belirtiler geçene kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Teriparatid çalışmalarında FORSTEO hastalarının %82.8'sinde ve plasebo hastalarının %84.5'inde en az 1 advers olay bildirilmiştir.

FORSTEO ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar; bulantı, kol ve bacak ağrısı, baş ağrısı ve baş dönmesidir.

Teriparatidin osteoporoz klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası maruziyetle ilgili istenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$) çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın olmayan: 2.76 mmol/l'den büyük hiperkalsemi, hiperürisemi

Seyrek: 3.25 mmol/l'den büyük hiperkalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, siyatik, senkop

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Amfizem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, hiatus hernisi, gastroözofageal reflü hastalığı

Yaygın olmayan: Hemoroid

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Terlemede artış

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kol ve bacak ağrısı

Yaygın: Kas krampları

Yaygın olmayan: Miyalji, artralji, sırtta kramp/ağrı*

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner inkontinans, poliüri, idrara sıkışma hissi, böbrek taşı
Seyrek: Böbrek yetmezliği/fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı, asteni, ağrı, şişme, eritem, lokalize ekimoz, pruritus ve enjeksiyon yerinde minör kanama dahil hafif ve geçici enjeksiyon yeri olayları
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yeri reaksiyonu
Seyrek: Enjeksiyondan hemen sonra olası alerjik olaylar: akut dispne, oro/fasiyal ödem, jeneralize ürtiker, göğüs ağrısı, ödem (esasen periferik).

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kalpte üfürüm, alkalen fosfataz düzeylerinde artış

*Enjeksiyondan sonraki dakikalar içinde ciddi sırt krampları veya ağrısı olguları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, aşağıdaki etkiler plaseboya göre $\geq 1\%$ sıklık farkıyla görülmüştür: Vertigo, bulantı, kol ve bacak ağrısı, baş dönmesi, depresyon, dispne.

FORSTEO serum ürik asit konsantrasyonlarını artırmaktadır. Klinik çalışmalarda, plasebo hastalarının 0.7% 'sine karşılık FORSTEO hastalarının 2.8% 'inde serum ürik asit konsantrasyonları, normalin üst sınırının üstündedir. Ancak hiperürisemi; gut, artralji veya ürolitiaziste bir artışa yol açmamıştır.

Yapılan büyük bir klinik çalışmada, FORSTEO alan kadınların 2.8% 'ine teriparatid ile çapraz reaksiyon veren antikorlar saptanmıştır. Genel olarak, antikorlar ilk olarak 12 aylık tedaviden sonra saptanmış ve tedavinin kesilmesinden sonra azalmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar, serum kalsiyumu üzerinde etkiler veya kemik mineral yoğunluğu (KMY) yanıtı üzerinde etkilere ilişkin kanıtlar yoktur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FORSTEO 100 mikrograma kadar olan tek dozlarda uygulanmış ve 6 hafta süreyle günde 60 mikrograma kadar olan yinelenen dozlarda uygulanmıştır.

Aşırı dozun beklenebilen etkileri gecikmiş hiperkalsemi ve ortostatik hipotansiyon riskidir. Bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı da meydana gelebilir.

Pazarlama sonrası spontan raporlarda, teriparatid kalemin bütün içeriğinin (800 mikrograma kadar) tek dozda verildiği hatalı tedavi olguları vardır. Bildirilen geçici olaylar bulantı, güçsüzlük/letarji ve hipotansiyondur. Bazı olgularda, aşırı dozun sonucu olarak advers olaylar meydana gelmemiştir. Aşırı dozla ilişkili ölüm bildirilmemiştir.

FORSTEO için spesifik bir antidot yoktur. Kuşku edilen aşırı dozun tedavisi FORSTEO'nun geçici olarak kesilmesini, serum kalsiyumunun takip edilmesini ve hidrasyon gibi uygun destekleyici önlemlerin uygulanmasını içermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülinler hariç, Kalsiyum homeostazi, paratiroid hormonlar ve analogları
ATC kodu: H05AA02

Etki mekanizması

Endojen 84-amino-asitli paratiroid hormon (PTH) kemik ve böbrekte kalsiyum ve fosfat metabolizmasının primer düzenleyicisidir. FORSTEO (rhPTH(1-34)) endojen insan paratiroid hormonunun aktif parçasıdır (1-34). PTH'nın fizyolojik etkileri kemik yapıcı hücrelerin (osteoblastların) üzerindeki doğrudan etkileri ve dolaylı olarak barsaktan kalsiyum emilimini ve kalsiyumun tübüler geri emilimini ve böbrekten fosfat atılımını artırması suretiyle kemik yapımının uyarılmasıdır.

Farmakodinamik etkiler

FORSTEO osteoporozu tedavi eden bir kemik yapım ajanıdır. FORSTEO'nun iskelet üzerindeki etkileri sistemik maruziyet modeline bağlıdır. FORSTEO'nun günde bir defa uygulanması, osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteye göre tercihli olarak uyarılmasıyla trabeküler ve kortikal kemik yüzeylerinde yeni kemik oluşumunu artırmaktadır.

Klinik etkililik

Risk faktörleri

Tedaviden yarar görebilecek olan osteoporotik kırık riski artmış kadınların ve erkeklerin saptanması için, bağımsız risk faktörleri, örneğin düşük kemik mineral yoğunluğu, yaş, önceden kırık varlığı, ailede kalça kırığı öyküsü, yüksek kemik döngüsü ve düşük beden kütle indeksi dikkate alınmalıdır.

Prevalan kırıkları olan veya onları yüksek kırık riski ile karşı karşıya bırakan risk faktörü kombinasyonuna sahip (örn., düşük kemik yoğunluğu [örn., T skoru ≤ -2], sürekli yüksek dozda glukokortikoid tedavisi [örn., en az 6 ay süreyle ≥ 7.5 mg/gün], altta yatan yüksek hastalık aktivitesi, düşük seks steroid düzeyleri) glukokortikoidle indüklenen osteoporozu bulunan premenopozal kadınlarda kırık riskinin yüksek olduğu kabul edilmektedir.

Postmenopozal osteoporoz

Öncü çalışma 1637 postmenopozal kadını içermektedir (ortalama yaş 69.5). Başlangıçta, hastaların yüzde doksanında bir veya daha çok vertebra kırığı bulunmakta olup ortalama vertebral KMY 0.82 g/cm^2 'dir (eşdeğer T-skoru = -2.6). Bütün hastalara günde 1000 mg kalsiyum ve günde en az 400 IU D vitamini verilmiştir. Yirmi dört aya kadar FORSTEO tedavisiyle alınan sonuçlar (medyan: 19 ay) kırıklarda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermektedir (bkz. ek tablo). Bir veya daha fazla yeni vertebra kırığına engel olmak için, 11 kadının medyan 19 ay süreyle tedavi edilmesi gerekmektedir.

Postmenopozal Kadınlarda Kırık İnsidansı			
	Plasebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Plaseboya karşı bağıl risk (%95 CI)
Yeni vertebra kırığı (≥ 1) ^a	14.3	5.0 ^b	0.35 (0.22, 0.55)
Çoklu vertebra kırıkları (≥ 2) ^a	4.9	1.1 ^b	0.23 (0.09, 0.60)
Vertebra dışı fragilite kırıkları ^c	5.5%	2.6% ^d	0.47 (0.25, 0.87)
Majör vertebra dışı fragilite kırıkları ^c (kalça, radius, humerus, kaburga ve pelvis)	3.9%	1.5% ^d	0.38 (0.17, 0.86)

Kısaltmalar: N = her bir tedavi grubuna randomize edilen hasta sayısı; CI = Güven Aralığı.

^a Vertebra kırıklarının insidansı başlangıç ve takip omur radyografileri mevcut olan 448 plasebo ve 444 Forsteo hastasında değerlendirilmiştir.

^b $p \leq 0.001$ plasebo ile karşılaştırıldığında

^c Kalça kırıklarının insidansında anlamlı bir azalma gösterilmemiştir

^d $p \leq 0.025$ plasebo ile karşılaştırıldığında.

19 aylık (medyan) tedaviden sonra, KMY lomber omurda ve kalçanın tümünde plaseboya göre sırasıyla %9 ve %4 artmıştır ($p < 0.001$).

Tedavi sonrası takip: FORSTEO tedavisini takiben, öncü çalışmadaki 1262 postmenopozal kadın tedavi sonrası takip çalışmasına alınmıştır. Çalışmanın primer amacı, FORSTEO için güvenlik verilerini toplamaktır. Gözlem dönemi sırasında başka osteoporoz tedavilerine izin verilmiş ve vertebra kırıklarının ilave değerlendirmesi yapılmıştır.

FORSTEO'nun kesilmesinden sonra medyan 18 aylık takipte en az bir yeni vertebra kırığı olan hastaların sayısında plaseboya göre %41'lik azalma olmuştur ($p=0.004$).

Açık etiketli bir çalışmada, şiddetli osteoporozu olan ve son 3 yılda fragilite kırığı gelişmiş olan 503 postmenopozal kadın (%83'ü daha önce osteoporoz tedavisi almıştır), FORSTEO ile 24 aya kadar tedavi edilmiştir. 24. ayda, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda KMY değerinde başlangıça göre sırasıyla %10.5, %2.6 ve %3.9 artış olmuştur. 18 aydan 24 aya kadar olan KMY artışı, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda sırasıyla %1.4, %1.2 ve %1.6 olmuştur.

24 aylık, randomize, çift kör, komparatör kontrollü bir faz 4 çalışması, osteoporozu olan 1.360 postmenopozal kadını içermektedir. 680 hasta FORSTEO'ya randomize edilmiştir ve 680 hasta 35 mg/hafta oral risedronat'a randomize edilmiştir. Başlangıçta, kadınların ortalama yaşı 72,1'dir ve medyan 2 prevalan vertebra kırığı vardır; çalışma sırasında, hastaların %57,9'u önceden bifosfonat tedavisi almıştır ve %18,8'i eş zamanlı glukokortikoid almıştır. 1.013 (%74,5) hasta 24 aylık takibi tamamlamıştır. Ortalama (medyan) kümülatif glukokortikoid dozu teriparatid kolunda 474,3 (66,2) mg ve risedronat kolunda 898,0 (100,0) mg olmuştur. Teriparatid kolu için ortalama (medyan) D vitamini alımı 1433 IU/gün (1400 IU/gün) ve risedronat kolu için 1191 IU/gün (900 IU/gün)'dür. Başlangıç ve takip omurga radyografileri olan hastalar için, yeni vertebra kırıklarının insidansı FORSTEO'da 28/516 (%5,4) ve risedronat ile tedavi edilen hastalarda 64/533 (%12,0), bağıl risk (%95 CI) = 0,44 (0,29-0,68), $P < 0,0001$. Havuzlanmış klinik kırıkların (klinik vertebral ve vertebral olmayan

kırıkların) kümülatif insidansı FORSTEO'da %4,8 ve risedronat ile tedavi edilen hastalarda %9,8'dir, risk oranı (%95 CI) = 0,48 (0,32-0,74), P=0,0009.

Erkek osteoporozu

437 hasta (ortalama yaş 58.7) hipogonadal (sabah serbest testosteronun düşük olması veya FSH ya da LH yüksekliği olarak tanımlanmıştır) veya idiyopatik osteoporozu olan erkekler için yapılan bir klinik çalışmaya alınmıştır. Başlangıçtaki omur ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu ortalama T-skorumları sırasıyla -2.2 ve -2.1 olmuştur. Başlangıçta, hastaların %35'inde bir vertebra kırığı ve %59'unda vertebra dışı bir kırık vardır.

Bütün hastalara günde 1000 mg kalsiyum ve günde en az 400 IU D vitamini önerilmiştir. Lomber omur KMY'si 3 aydan itibaren anlamlı ölçüde artmıştır. On iki ay sonra, KMY lomber omurda ve kalçanın tümünde plaseboya göre sırasıyla %5 ve %1 artış göstermiştir. Ancak, kalça kırıkları üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir.

Glukokortikoidle-indüklenen osteoporoz

Sürekli sistemik glukokortikoid tedavisi (en az 3 ay süreyle 5 mg veya daha fazla prednizona eşdeğer) alan erkeklerde ve kadınlarda (N=428) FORSTEO'nun etkinliği primer fazı 18 ay olan, 36 aylık randomize, çift kör, komparatör (alendronat 10 mg/gün) kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Hastaların %28'inin başlangıçta bir veya daha fazla radyografik vertebra kırığı vardır. Bütün hastalara günde 1000 mg kalsiyum ve günde 800 IU D vitamini verilmiştir.

Bu çalışma postmenopozal kadınlar (N=277), premenopozal kadınlar (N=67) ve erkekleri (N=83) içermektedir. Başlangıçta, postmenopozal kadınların ortalama yaşı 61, ortalama lomber omur kemik mineral yoğunluğu T skoru -2.7, medyan prednizon eşdeğer dozu 7.5 mg/gündür ve %34'ünde bir veya daha fazla radyografik vertebra kırığı vardır; premenopozal kadınların ortalama yaşı 37, ortalama lomber omur kemik mineral yoğunluğu T skoru -2.5, medyan prednizon eşdeğer dozu 10 mg/gündür ve %9'unda bir veya daha fazla radyografik vertebra kırığı vardır; erkeklerin ortalama yaşı 57, ortalama lomber omur kemik mineral yoğunluğu T skoru -2.2, medyan prednizon eşdeğer dozu 10 mg/gündür ve %24'ünde bir veya daha fazla radyografik vertebra kırığı vardır.

Hastaların %69'u 18 aylık primer fazı tamamlamıştır. 18. ay sonlanım noktasında FORSTEO (%7.2) alendronat (%3.4) ile karşılaştırıldığında lomber omur kemik mineral yoğunluğunu anlamlı ölçüde artırmıştır (p < 0.001). FORSTEO (%3.6) alendronat (%2.2) ile karşılaştırıldığında kalçanın tümünde (p < 0.01) ve femur boynunda (%3.7) alendronat (%2.1) ile karşılaştırıldığında kemik mineral yoğunluğunu artırmıştır (p < 0.05). Teriparatidle tedavi edilen hastalarda 18 – 24 ay arasında, lomber omur, total kalça ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerleri sırasıyla %1.7, %0.9 ve %0.4 düzeyinde artmıştır.

36 ayda, 169 alendronat ve 173 FORSTEO hastalarından elde edilen omurga röntgen filmlerinin analizi, FORSTEO grubunda 3 (%1.7) hastaya karşılık alendronat grubundaki 13 hastada (%7.7) yeni vertebra kırığı oluşmuştur (p=0.01). Ayrıca, FORSTEO grubundaki 214 hastanın 16'sına (%7.5) karşılık alendronat grubundaki 214 hastanın 15'inde (%7.0) vertebra dışı kırık meydana gelmiştir (p=0.84).

Premenopozal kadınlarda, başlangıçtan 18 aylık sonlanım noktasına kadar KMY artışı, alendronat grubu ile karşılaştırıldığında FORSTEO grubunda lomber omurda (%4.2 ve %-1.9; p < 0.001) ve kalçanın tümünde (%3.8 ve %0.9; p=0.005) anlamlı ölçüde daha fazladır. Ancak, kırık oranlarında anlamlı bir etki gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkütan enjeksiyon sonrasında emilen teriparatidin mutlak biyoyararlanımı 20 mikrogram, 40 mikrogram ve 80 mikrogramlık dozlardan toplanan verilere göre yaklaşık %95'tir. (Sırasıyla önerilen dozun 1, 2 ve 4 katı) 20 mikrogram dozda subkütan enjeksiyondan sonra peptidin doruk serum konsantrasyonuna ulaşması yaklaşık 30 dakikadır ve 3 saat içinde tespit edilemeyen konsantrasyonlara düşer.

Dağılım:

Dağılım hacmi ortalama 1.7 L/kg'dır. FORSTEO'nun yarılanma ömrü, subkütan olarak uygulandığında ortalama 1 saat olup bu, enjeksiyon yerinden emilim için gereken zamanı yansıtmaktadır.

Biyotransformasyon:

FORSTEO ile metabolizma veya atılım çalışmaları yapılmamıştır ama paratiroid hormonunun periferik metabolizmasının baskın olarak karaciğer ve böbrekte gerçekleştiğine inanılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

FORSTEO hepatik ve ekstra-hepatik klerensle elimine edilmektedir (kadınlarda ortalama 62 L/saat ve erkeklerde 94 L/saat).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar: FORSTEO farmakokinetiğinde yaşa göre (yaş sınırları 31-85 yaş) farklar saptanmamıştır. Yaşa göre dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Teriparatid standart bir seri testte genotoksik olmamıştır. Sıçanlarda, farelerde veya tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Günde 30–1000 mikrogram/kg dozlarda teriparatid uygulanan gebe sıçanlarda veya farelerde önemli etkiler gözlenmemiştir. Ancak, günde 3–100 mikrogram/kg dozlar uygulanan gebe tavşanlarda fetal rezorpsiyon veya yavruların büyüklüğünde azalma meydana gelmiştir. Tavşanlarda gözlenen embriyotoksisite, onların kemirgenlere göre PTH'nin kandaki iyonize kalsiyum üzerindeki etkilerine çok daha fazla duyarlı olmalarından ileri gelebilir.

Neredeyse yaşamları boyunca günlük enjeksiyonların uygulandığı sıçanlarda doza-bağımlı abartılı kemik yapımı ve muhtemelen bir epigenetik mekanizmaya bağlı olarak osteosarkom insidansında artış meydana gelmiştir. Teriparatid sıçanlarda herhangi tipteki bir neoplazinin insidansını artırmamıştır. Sıçanlarda ve insanlardaki kemik fizyolojisindeki farklılıklar nedeniyle, söz konusu bulguların klinik önemi muhtemelen minör niteliktedir. 18 ay tedavi edilen overektomize maymunlarda ne tedavi süresince ne de tedavinin kesilmesinden sonraki 3 yıllık takip periyodunda kemik tümörleri gözlenmemiştir. Ayrıca, klinik çalışmalarda veya tedavi sonrası takip çalışmasında osteosarkomlar gözlenmemiştir.

Hayvan çalışmaları, ileri derecede azalmış hepatik kan akımının, PTH'nin esas klevaj sistemine (Kupffer hücreleri) maruziyetini ve dolayısıyla PTH (1-84) klerensini azalttığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit
Sodyum asetat (anhidr)
Mannitol
Metakrezol (koruyucu)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmamışsa bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

İlk kullanımdan itibaren 2-8°C arasında saklanmak koşuluyla, kalem 28 güne kadar kullanılabilir. Bu sürenin ardından, içerisinde kullanılmamış çözelti kalsa bile kalem atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kartuşu fiziksel hasara ve ışığa karşı koruyabilmek için kapak, ‘kalem’ kullanılmadığı zamanlarda mutlaka yerine takılı olmalıdır. Kullanım sırasında ilacın buzdolabı dışında kalacağı süre mümkün olduğunca kısa olmalıdır; doz, ilaç buzdolabından alındıktan hemen sonra uygulanabilir.

Buzdolabında, 2-8°C arasında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Dondurulmuş ürünler kullanılmamalıdır. Enjeksiyon kalemi üzerinde iğne takılı olarak saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, halobutil kauçuk tıpa, poliizopren/bromobutil kauçuk lamine/aluminyum disk kapak ile mühürlenmiş, silikonlu Tip I cam kartuş yerleştirilmiş 2.4 ml’lik kullanıma hazır kalem.

FORSTEO 1 kalemlik ambalajlarda olup, kalem 20 mikrogramlık (her 80 mikrolitrede) 28 doz içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

FORSTEO kullanıma hazır bir kalem olup tek bir hastanın kullanımı içindir. Her enjeksiyonda yeni bir steril iğne kullanılmalıdır. Her FORSTEO kutusunda kalemin kullanımını tarif eden bir kalem kullanım kılavuzu vardır. Kutu içerisinde ürünle birlikte iğne verilmemiştir. Kalem, insülin kalemi enjeksiyon iğneleri ile kullanılabilir. Her enjeksiyondan sonra FORSTEO kalem tekrar buzdolabına konulmalıdır.

FORSTEO çözeltisi bulanık, renkli veya partiküllü ise kullanılmamalıdır.

Lütfen kalemin nasıl kullanılacağına ilişkin talimatlar için ayrıca kalem kullanım kılavuzuna bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

117/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.2005
Ruhsat yenileme tarihi: 24.04.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ