

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för som mest 18 månaders behandling och enbart vid behandling av begränsade grupper av patienter. Grupperna begränsas på följande sätt: 1) Som förstahandsbehandling endast för: a) patienter som har T-score mindre än -3 och har haft minst två kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur, eller b) patienter med T-score mindre än -2,5 och har haft minst en klinisk kotfraktur och som kommer att behandlas med glukokortikoider i minst 6 månader med en dos motsvarande minst 5 mg prednisolon per dygn. 2) Som andra- eller tredjehandsbehandling vid T-score mindre än -2,5 och då: a) patienten haft minst en klinisk kotfraktur och det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling, eller b) patienten under pågående behandling med annat benskörhetsläkemedel drabbats av minst två kliniska kotfrakturer.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Terrosa 20 mikrogram/80 mikroliter, injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos på 80 mikroliter innehåller 20 mikrogram teriparatid*.

En cylinderampull à 2,4 ml lösning innehåller 600 mikrogram teriparatid (motsvarande 250 mikrogram per ml).

*Teriparatid, rhPTH (1-34), är identiskt med 34 N-terminalaminosyrasekvensen av endogent, humant parathormon och tillverkas i *E. coli* med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Färglös, klar lösning förinjektion med pH 3,8-4,5.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terrosa är avsett för vuxna.

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och män med ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). Incidensen vertebrala och icke-vertebrala frakturer reduceras signifikant hos postmenopausala kvinnor men detta har ej visats för höftfrakturer.

Behandling av osteoporos i samband med kronisk systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinnor och män med ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen Terrosa är 20 mikrogram en gång dagligen.

Patienterna ska erhålla tillägg av kalcium och D-vitamin, om födointaget av dessa ämnen är otillräckligt.

Längsta behandlingstid med teriparatid bör totalt inte överskrida 24 månader (se avsnitt 4.4). Kuren med 24 månaders behandling ska inte upprepas senare under patientens levnadstid.

Efter avslutad behandling med teriparatid kan fortsättning ske med annan osteoporosterapi.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Teriparatid ska inte användas av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Administrering av teriparatid till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska ske med försiktighet. Ingen speciell försiktighet krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga uppgifter om användning av teriparatid till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.3). Därför bör teriparatid användas med försiktighet.

Barn och ungdomar med öppna epifyser

Säkerhet och effekt för teriparatid för barn under 18 år har inte fastställts. Teriparatid ska inte användas till barn (under 18 år) eller ungdomar med öppna epifyser.

Äldre

Dosjustering baserat på ålder erfordras ej (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Terrosa ska administreras en gång dagligen genom en subkutan injektion i lår eller buk.

Patienterna måste utbildas i rätt injektionsteknik. För instruktioner om läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6 och bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln. En bruksanvisning för Terrosa Pen, som medföljer pennan, finns också tillgänglig för att instruera patienterna om rätt användning av pennan.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

- Hyperkalcemi.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion.
- Andra metaboliska bensjukdomar (inklusive hyperparatyroidism och Pagets bensjukdom) än primär osteoporos eller glukokortikoidinducerad osteoporos.
- Oförklarad stegring av alkalisk fosfatas.
- Tidigare strålbehandling av skelettet (utvärtes eller genom implantat).
- Patienter med skelettumörer eller skelettmetastaser ska ej behandlas med teriparatid.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsårsnummer dokumenteras.

Serum- och urinkalcium

En liten, övergående förhöjning av serumkalcium har observerats hos normokalcemiska patienter efter injektion av teriparatid. Serumkalciumkoncentrationen når ett maximum 4 till 6 timmar efter en teriparatiddos och återgår till utgångsvärdet 16 till 24 timmar efter varje dos. Eventuell blodprovstagning ska därför göras tidigast 16 timmar efter senaste teriparatidinjektion. Rutinkontroll av kalcium under behandlingen är inte nödvändig.

Teriparatid kan ge en liten ökning av urinutsöndringen av kalcium men förekomsten av hyperkalcuri skiljde sig ej från placebobehandlade patienter i de kliniska studierna.

Urolitiasis

Teriparatid har inte getts till patienter med pågående urolitiasis. Teriparatid ska användas med försiktighet till patienter med aktiv urolitiasis eller som nyligen haft detta, på grund av att tillståndet kan förvärras.

Ortostatisk hypotoni

I de kliniska korttidsstudierna med teriparatid har enstaka episoder med övergående ortostatisk hypotoni observerats. I regel uppträder dessa inom 4 timmar efter administrering och försvinner spontant inom några minuter eller några timmar. De episoder av övergående ortostatisk hypotoni som förekommit har inträffat efter de första doserna och lindrades genom att patienten fick ligga ner. Det uteslöt inte fortsatt behandling.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

Yngre vuxna

Erfarenhet av behandling av yngre vuxna, inkluderande kvinnor i premenopausal ålder, är begränsad (se avsnitt 5.1). Behandling av denna grupp bör endast initieras om fördelarna klart överväger riskerna.

Fertila kvinnor bör använda en säker antikonceptionsmetod under behandling med teriparatid. Om graviditet inträffar, bör behandlingen med teriparatid avslutas.

Behandlingstid

Studier på råttor tyder på ökad förekomst av osteosarkom vid långtidsbehandling med teriparatid (se avsnitt 5.3). Tills ytterligare kliniska data föreligger ska den rekommenderade behandlingstiden på 24 månader inte överskridas.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en studie på 15 friska försökspersoner, som fick digoxin dagligen till "steady-state", förändrades inte digoxins effekt på hjärtat av en enstaka teriparatiddos. Enstaka fallrapporter har dock antytt att hyperkalcemi kan predisponera patienter för digitalistoxicitet. Eftersom teriparatid ger en övergående ökning av serumkalcium ska teriparatid användas med försiktighet till patienter som får digitalis.

Farmakodynamiska interaktionsstudier med teriparatid har utförts med hydroklorotiazid. Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner observerades.

Samtidigt intag av raloxifen eller hormonersättningspreparat och teriparatid förändrade inte teriparatids effekter på kalcium i serum eller urin, inte heller på biverkningsmönstret.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Antikonception hos kvinnor

Fertila kvinnor bör använda en säker antikonceptionsmetod under behandling med teriparatid. Om graviditet inträffar, ska behandlingen med Terrosa avslutas.

Graviditet

Terrosa är kontraindicerat för behandling under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Terrosa är kontraindicerat för behandling under amning. Det är inte känt om teriparatid utsöndras i modersmjölk.

Fertilitet

Studier på kanin har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Teriparatids effekt på den humana fosterutvecklingen har inte studerats. Den potentiella risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teriparatid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Övergående, ortostatisk hypotoni eller yrsel har observerats hos vissa patienter. Dessa patienter ska avstå från att köra bil eller använda maskiner tills symptomen har avtagit.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna, som rapporterats hos patienter behandlade med teriparatid, är illamående, smärtor i armar och ben, huvudvärk och yrsel.

Lista över biverkningar i tabellform

I de kliniska studierna med teriparatid rapporterade 82,8 % av teriparatidpatienterna och 84,5 % av placebopatienterna minst 1 biverkning.

De biverkningar som satts i samband med teriparatid i kliniska studier av osteoporos och efter marknadsföringen sammanfattas i Tabell 1.

Biverkningarna har klassificerats på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 1. Biverkningar

Organklass	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Blodet och lymfsystemet		Anemi		
Immunsystemsjukdomar				Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Hyperkolesterolemi	Hyperkalcemi högre än 2,76 mmol/liter, hyperurikemi	Hyperkalcemi högre än 3,25 mmol/liter
Psykiatriska sjukdomar		Depression		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, ischias, synkope		
Sjukdomar i öron och balansorgan		Svindel		
Hjärtsjukdomar		Hjärtklappning	Takykardi	
Vaskulära sjukdomar		Hypotoni		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Dyspné	Emfysem	
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, hiatusbråck, gastroesofageal reflux	Hemorroider	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Ökad svettning		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i armar och ben	Muskelkramper	Myalgi, artralgi, kramp/smärta i ryggen*	
Njur- och urinvägssjukdomar			Urininkontinens, polyuri, urinrängningar, njursten	Njursvikt/nedsatt njurfunktion

Organklass	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Trötthet, bröstsmärta, asteni, lindriga och övergående reaktioner vid injektionsstället inkluderande smärta, svullnad, erytem, blåmärken, klåda och mindre blödning	Erytem vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället	Eventuella allergiska reaktioner kort efter injektion: akut dyspné, orofaciala ödem, generell urticaria och bröstsmärta, ödem (huvudsakligen perifera)
Utredningar			Viktökning, hjärtblåsljud, förhöjning av alkalisk fosfatas	

*Det finns rapporter om svåra fall av kramp i ryggen eller smärta inom några minuter efter injektionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med en frekvensdifferens på $\geq 1\%$ mot placebo; svindel, illamående, smärta i armar och ben, yrsel, depression, dyspné.

Teriparatid ökar urinsyrakoncentrationen i serum. I de kliniska studierna hade 2,8 % av teriparatidpatienterna urinsyrakoncentrationer överstigande övre normalgränsen, jämfört med 0,7 % av placebopatienterna. Hyperurikemin ledde dock inte till ökad gikt, artralgi eller urolitiasis.

I en stor klinisk studie påvisades antikroppar, som korsreagerade med teriparatid, hos 2,8 % av de kvinnor som fick teriparatid. I allmänhet påvisades antikroppar först efter 12 månaders behandling och de minskade efter det att behandlingen utsatts. Det fanns inget som tydde på överkänslighetsreaktioner, allergiska reaktioner, effekter på serumkalcium eller effekter på benmineraltäteten (BMD).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Teriparatid har administrerats i enstaka doser upp till 100 mikrogram och i upprepad dos upp till 60 mikrogram/dag i 6 veckor.

De förväntade effekterna vid överdosering omfattar fördröjd hyperkalcemi och risk för ortostatisk hypotoni. Illamående, kräkningar, yrsel och huvudvärk kan också uppkomma.

Erfarenhet av överdosering baserat på spontana biverkningsrapporter efter marknadsföringen

Fall av felmedicinering, där hela innehållet i en teriparatidpenna (upp till 800 mikrogram) administrerats som en enkeldos, har spontant rapporterats efter marknadsföringen. Övergående biverkningar inkluderande illamående, kraftlöshet/letargi och hypotoni har rapporterats. I vissa fall förekom inga biverkningar på grund av överdosering. Inga dödsfall har rapporterats efter överdosering.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för teriparatid. Behandling av misstänkt överdos av teriparatid bör innefatta tillfälligt avbrott av tillförseln, uppföljande kontroll av serumkalcium och insättande av adekvata understödande åtgärder, som t.ex. hydrering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumhomeostas, paratyreoidea hormoner och analoger, ATC-kod: H05AA02.

Terrosa tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

Endogent parathormon (PTH), innehållande 84 aminosyror, är det hormon som huvudsakligen reglerar kalcium- och fosfatmetabolismen i ben och njurar. Teriparatid (rhPTH (1-34)) är det aktiva fragmentet (1-34) av endogent, humant parathormon. De fysiologiska effekterna av PTH inkluderar stimulering av ben-nybildning genom direktverkan på benbildande celler (osteoblaster) och en indirekt verkan som ökar kalciumupptaget i tarmen och ger en ökning av den tubulära återabsorptionen av kalcium samt en ökad utsöndring av fosfat via njurarna.

Farmakodynamisk effekt

Teriparatid är ett läkemedel som stimulerar benbildning och som används för behandling av osteoporos. Effekterna på skelettet beror på hur den systemiska exponeringen av teriparatid sker. Tillförs teriparatid en gång dagligen ökar pålagringen av nytt ben på det trabekulära och kortikala benets yta genom stimulering av företrädesvis den osteoplastiska aktiviteten framför den osteoklastiska.

Klinisk effekt

Riskfaktorer

För att identifiera kvinnor och män med ökad risk för osteoporosfrakturer och för vilka behandling skulle kunna vara av värde bör oberoende riskfaktorer, till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, hereditet för höftfrakturer, hög benomsättning och lågt BMI (body mass index) tas i beaktande.

Premenopausala kvinnor med glukokortikoidinducerad osteoporos kan anses ha en hög risk för frakturer om de tidigare har haft en fraktur eller om en kombination av riskfaktorer gör att de får en hög risk för frakturer

(dvs. låg bentäthet [t-score \leq -2], kontinuerlig högdos glukokortikoidterapi [\geq 7,5 mg/dag i minst 6 månader], aktiv bakomliggande sjukdom, låg halt av könshormoner).

Postmenopausal osteoporos

Den pivotala studien inkluderade 1 637 postmenopausala kvinnor (medelålder 69,5 år). Vid studiens början hade 90 % av patienterna en eller flera kotfrakturer, med ett medelvärde på BMD i kota på 0,82 g/cm² (motsvarande t-score -2,6). Samtliga patienter erhöll 1 000 mg kalcium och minst 400 IE D-vitamin dagligen. Resultatet från en behandlingsperiod på upp till 24 månader (median 19 månader) med teriparatid visar statistiskt signifikant reduktion av frakturer (Tabell 2). För att förhindra en eller flera nya kotfrakturer måste 11 kvinnor behandlas med teriparatid under en mediantid av 19 månader.

Tabell 2 Frekvens av fraktur hos postmenopausala kvinnor

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativ risk (95 % KI) mot placebo
Ny vertebral fraktur (\geq 1) a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22, 0,55)
Multipla vertebrala frakturer (\geq 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09, 0,60)
Icke-vertebrala fragilitetsfrakturer ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25, 0,87)
Större icke-vertebrala fragilitetsfrakturer (höft, radius, humerus, revben och bäcken)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17, 0,86)

Förkortningar: N = antal patienter slumpmässigt tilldelade en behandlingsgrupp; KI = konfidensintervall

^a Incidensen vertebrala frakturer bestämdes hos 448 patienter behandlade med placebo och hos 444 patienter behandlade med teriparatid som genomgånit radiografi av ryggraden vid studiens början och vid uppföljningskontroll.

^b $p \leq 0,001$ jämfört med placebo.

^c Signifikant reduktion av incidens höftfrakturer har inte visats.

^d $p \leq 0,025$ jämfört med placebo.

Benmineralhalten (BMD) i ländkotpelaren och i höften totalt hade ökat efter 19 månaders (median) behandling med 9 % respektive 4 % jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Efter behandlingen: Efter behandlingen med teriparatid fortsatte 1 262 postmenopausala kvinnor från den pivotala studien i en uppföljande studie. Syftet med studien var primärt att insamla säkerhetsdata för teriparatid. Under observationsperioden tilläts andra osteoporosbehandlingar och ytterligare bedömningar av kotfrakturer gjordes.

18 (median) månader efter teriparatidbehandlingens slut kunde konstateras att antalet patienter med minst en ny kotfraktur minskat med 41 % ($p = 0,004$) jämfört med placebo.

I en öppen studie behandlades 503 postmenopausala kvinnor med svår osteoporos som haft en fragilitetsfraktur under de senaste 3 åren (83 % hade tidigare fått osteoporosbehandling) med teriparatid i

upp till 24 månader. Vid 24 månader var medelökningen från studiestart av BMD i ländkotpelaren, höften totalt och lårbenshalsen 10,5 %, 2,6 % respektive 3,9 %. Medelökningen i BMD från 18 till 24 månader i ländkotpelaren, höften totalt och lårbenshalsen var 1,4 %, 1,2 % respektive 1,6 %.

En 24-månaders randomiserad, dubbelblind fas 4-studie, kontrollerad med jämförelseläkemedel, inkluderade 1 360 postmenopausala kvinnor med diagnosticerad osteoporos. 680 individer randomiserades till teriparatid och 680 individer randomiserades till oralt risedronat 35 mg/vecka. Vid studiens start var kvinnornas medelålder 72,1 år och de hade i median 2 tidigare kotfrakturer. 57,9 % av patienterna hade tidigare fått bifosfonatbehandling och 18,8 % tog samtidigt glukokortikoider under studien. 1 013 (74,5 %) av patienterna fullföljde de 24 månaderna. Den kumulativa medeldosen (mediandosen) av glukokortikoid var 474,3 (66,2) mg i teriparatidarmen och 898,0 (100,0) mg i risedronatarmen. Medelintag (medianintag) av vitamin D i teriparatidarmen var 1 433 IE/dag (1 400 IE/dag) och 1 191 IE/dag (900 IE/dag) i risedronatarmen. För de individer som fick ryggröntgen vid studiens början och slut var incidensen av nya kotfrakturer 28/516 (5,4 %) hos teriparatidbehandlade patienter och 64/533 (12,0 %) hos risedronatbehandlade patienter, relativ risk (95 % CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. Den kumulativa incidensen av poolade kliniska frakturer (kliniska vertebrala och icke-vertebrala frakturer) var 4,8 % hos teriparatidbehandlade patienter och 9,8 % hos risedronatbehandlade patienter, hazard ratio (95 % CI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporos hos män

437 patienter (medelålder 58,7 år) har inkluderats i en klinisk prövning på män med hypogonadal (definierat som lågt morgontestosteron eller förhöjt FSH eller LH) eller idiopatisk osteoporos. Vid studiestart var medelvärdet på bentätheten (BMD) för ryggrad och lårbenshals t-score -2,2 respektive t-score -2,1. Vid studiens början hade 35 % av patienterna vertebrala frakturer och 59 % hade icke-vertebrala frakturer.

Alla patienter erbjöds 1 000 mg kalcium per dag och minst 400 IE D-vitamin per dag. BMD i ländkotpelaren hade ökat signifikant vid 3 månader. Efter en behandlingstid på 12 månader hade BMD i ländkotpelaren och höften totalt ökat med 5 % respektive 1 % jämfört med placebo. Några signifikanta effekter på frakturfrekvensen kunde dock inte visas.

Glukokortikoidinducerad osteoporos

Teriparatids effekt på män och kvinnor (n = 428) som fick kronisk systemisk glukokortikoidbehandling (motsvarande minst 5 mg prednison i minst 3 månader) visades under den första fasen på 18-månader i en 36-månaders, randomiserad, dubbelblind studie med alendronat 10 mg dagligen som aktiv kontroll. 28 % av patienterna hade minst en röntgenverifierad kotfraktur vid studiens början. Alla patienterna erbjöds 1 000 mg kalcium och 800 IE D-vitamin dagligen.

Denna studie inkluderade postmenopausala kvinnor (N = 277), premenopausala kvinnor (N = 67) samt män (N = 83). Vid studiens början var medelåldern på de postmenopausala kvinnorna 61 år, BMD i ländkotpelaren hade medel t-score -2,7, prednisondos motsvarande i medeltal 7,5 mg dagligen, och 34 % hade en eller flera röntgenverifierade kotfrakturer. De premenopausala kvinnorna hade en medelålder på 37 år, BMD i ländkotpelaren hade medel t-score -2,5, en prednisondos motsvarande i medeltal 10 mg dagligen, och 9 % hade en eller flera röntgenverifierade kotfrakturer. Männens medelålder var 57 år, i medeltal BMD t-score -2,2 i ländkotpelaren, prednisondos motsvarande i medeltal 10 mg dagligen, och 24 % hade en eller flera röntgenverifierade kotfrakturer.

69 % av patienterna fullföljde den första fasen på 18 månader. Efter 18 månader hade teriparatid signifikant ökat ländkotpelarens BMD (7,2 %) jämfört med alendronat (3,4 %) ($p < 0,001$). Teriparatid ökade BMD i hela höften (3,6 %) jämfört med alendronat (2,2 %) ($p < 0,01$), liksom i lårbenshalsen (3,7 %) jämfört

med alendronat (2,1 %) ($p < 0,05$). Hos patienter som behandlades med teriparatid ökade BMD i ländkotpelaren, höften totalt och lårbenshalsen med ytterligare 1,7 %, 0,9 % respektive 0,4 % mellan 18 och 24 månader.

Vid 36 månader visade en analys av ryggröntgenbilder från 169 alendronatpatienter och 173 teriparatidpatienter att 13 patienter (7,7 %) i alendronatgruppen hade råkat ut för en ny vertebral fraktur jämfört med 3 patienter i teriparatidgruppen (1,7 %) ($p = 0,01$). Dessutom hade 15 av 214 patienter i alendronatgruppen (7,0 %) råkat ut för en icke-vertebral fraktur jämfört med 16 av 214 patienter i teriparatidgruppen (7,5 %) ($p = 0,84$).

För premenopausala kvinnor var ökningen i BMD i ländkotpelaren, från studiens början till slutet av 18-månadersfasen, väsentligt större i gruppen som behandlades med teriparatid jämfört med alendronatgruppen (4,2 % jämfört med -1,9 %; $p < 0,001$) och total höft (3,8 % jämfört med 0,9 %; $p = 0,005$). Man såg dock ingen signifikant skillnad i antalet frakturer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 1,7 l/kg. Halveringstiden för teriparatid är cirka 1 timme vid subkutan injektion, vilket avspeglar den tid det tar för absorption från injektionsstället.

Metabolism

Inga studier av metabolism eller utsöndring har utförts med teriparatid men perifer metabolism av bisköldkörtelhormon förmodas ske företrädesvis i lever och njure.

Eliminering

Teriparatid elimineras genom levern och extrahepatisk clearance (cirka 62 l/timme hos kvinnor och 94 l/timme hos män).

Äldre

Inga skillnader i farmakokinetiken för teriparatid på grund av ålder (intervall 31-85 år) har påvisats. Dosjustering på grund av ålder är inte nödvändigt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teriparatid var inte genotoxiskt i allmänna standardtest. Det gav inga teratogena effekter på råttor, mus eller kanin. Man såg inga speciella effekter hos dräktiga råttor och möss som fick teriparatid i dagliga doser om 30 till 1 000 mikrogram/kg. Dräktiga kaniner som fick dagliga doser om 3 till 100 mikrogram/kg fick dock fetal resorption och minskad kullstorlek. Den embryotoxicitet som setts hos kaniner kan bero på deras mycket större känslighet för PTHs effekt på joniserat kalcium i blodet, jämfört med gnagare.

Råttor, som behandlades med dagliga injektioner under så gott som hela livstiden, fick dosberoende, överdriven benbildning och ökad incidens av osteosarkom, sannolikt beroende på en epigenetisk mekanism. Teriparatid ökade inte förekomsten av någon annan typ av neoplasmi hos råttor. På grund av skillnaden i benfysiologi hos råttor och människa är den kliniska relevansen av dessa fynd sannolikt ringa. Inga bentumörer har observerats hos apor med borttagna ovarier, som behandlats i 18 månader och inte

heller under den 3-åriga uppföljningsperioden efter avslutad behandling. Inga osteosarkom har heller observerats i de kliniska studierna eller under uppföljningsstudien efter behandlingen.

Djurstudier har visat att starkt reducerat leverblodflöde minskar PTHs exponering för det viktigaste klyvningssystemet (Kupffers celler) och som en följd därav clearance av PTH (1-84).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad ättiksyra

Mannitol

Metakresol

Natriumacetattrihydrat

Saltsyra (för att justera pH)

Natriumhydroxid (för att justera pH)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk stabilitet har visats för användning under 28 dagar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel kan produkten efter öppnandet förvaras högst 28 dagar inom hållbarhetstiden vid 2-8 °C.

För förvaring under annan tid och andra förhållanden ansvarar användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Efter införing av cylinderampullen i pennan ska den kombinerade pennan och cylinderampullen omedelbart återföras till kylskåp efter användning.

Får ej frysas. Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvara inte pennan med fastsatt nål. Avlägsna inte cylinderampullen från pennan efter den första användningen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml cylinderampull (silikoniserat typ I-glas) med kolvstopp och förslutning (aluminium och gummi) förpackad på en plastbricka förseglad med folielock och förpackad i en kartong.

Varje cylinderampull innehåller 2,4 ml lösning som motsvarar 28 doser à 20 mikrogram (per 80 mikroliter).

Förpackningsstorlekar:

Terrosa

1 cylinderampull eller 3 cylinderampuller.

Terrosa ampull- och pennförpackning:

1 innerförpackning innehållande (en) Terrosa-cylinderampull och 1 innerförpackning innehållande (en) Terrosa Pen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Terrosa injektionsvätska, lösning levereras i en cylinderampull. Terrosa-cylinderampuller ska uteslutande användas med den återanvändbara pennan Terrosa ampuller får inte användas med någon annan penna. Pennan och injektionsnålar levereras inte med detta läkemedel. För initial behandling ska dock en ampull- och pennförpackning användas innehållande en kartong med en Terrosa-cylinderampull och en kartong med Terrosa Pen.

Varje cylinderampull och penna är endast avsedd för en patient. Pennan kan användas med injektionsnålar enligt ISO-standard med en tjocklek på 29-31 gauge (diameter 0,25-0,33 mm) och längd 5-12,7 mm endast för subkutan injektion.

En ny, steril pennål måste användas vid varje injektion.

Utgångsdatum på cylinderampullens etikett måste alltid kontrolleras före införing av cylinderampullen i Terrosa Pen. För att undvika fel vid administrering, se till att datumet när en ny cylinderampull börjar användas är minst 28 dagar före utgångsdatum.

Datum för den första injektionen ska anges på Terrosas ytterkartong (se det avsedda utrymmet på kartongen: {Första användningsdag:}).

Före användning ska patienten ha läst och förstått bruksanvisningen som medföljer pennan.

Pennan ska sättas i kylskåp efter varje injektion. Efter den första användningen ska cylinderampullen inte avlägsnas från pennan under användningsperioden på 28 dagar.

Varje cylinderampull ska kasseras efter 28 dagar från det första användningstillfället, även om den inte är helt tom.

Terrosa injektionsvätska, lösning får inte överföras till en spruta.

Tomma cylinderampuller får inte fyllas på igen.

Terrosa ska inte användas om lösningen är grumlig, färgad eller innehåller synliga partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1159/001 [1 cylinderampull]

EU/1/16/1159/002 [3 cylinderampuller]

EU/1/16/1159/003 [Ampull- och pennförpackning]

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 04 januari 2017

Förnyat godkännande: 16 september 2021

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-05