

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 2.4 ml kullanıma hazır kalem 600 mikrogram (μg) 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.

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir, yani esasen "sodyum içermez".

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

FORSTEO, osteoporozu olan ve kırık meydana gelme riskinin yüksek olduğu saptanan postmenopozal kadınların tedavisinde kullanılır. Osteoporozla bağlı kırık anamnezi veren, kırıkla ilişkili çok sayıda risk faktörü bulunan veya doktorunun değerlendirme sonuçlarına göre, daha önceki osteoporoz tedavilerinin başarısız kaldığı ya da tolere edilemediği kadınlar; osteoporozla bağlı kırık riski yüksek olan hastalardır. FORSTEO tedavisi, osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırır ve gerek omurgadaki, gerekse omurga dışındaki kırık riskini azaltır.

FORSTEO, primer (idiyopatik) veya hipogonadal osteoporozu bulunan ve kırık riski yüksek olan erkeklerde, kemik kütlelerini artırmak amacıyla kullanılır. Osteoporozla bağlı kırık anamnezi veren, kırıkla ilişkili çok sayıda risk faktörü bulunan veya doktorunun değerlendirme sonuçlarına göre, daha önceki osteoporoz tedavilerinin başarısız kaldığı ya da tolere edilemediği erkekler; osteoporozla bağlı kırık riski yüksek olan hastalardır. FORSTEO tedavisi, primer veya hipogonadal osteoporozu olan erkeklerin kemik mineral yoğunluğunu

artırır. FORSTEO tedavisinin erkeklerdeki kırık riski üzerinde sahip olduğu etkiler incelenmemiştir.

- FORSTEO, osteoporozu olan postmenopozal kadınlardaki omurga kırığı riskini azaltır.
- FORSTEO, osteoporozu olan postmenopozal kadınlardaki omurga-dışı kırık riskini azaltır. Söz konusu risk azalışı kalça kırıklarında gösterilmemiştir.
- FORSTEO, osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda ve primer (idiyopatik) ya da hipogonadal osteoporozu olan erkeklerde; omurların ve femur boynunun kemik mineral yoğunluğunu artırır.
- FORSTEO'nun erkeklerdeki kırık riski üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

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 almalıdırlar.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Veriler, FORSTEO ile sürekli tedaviyi 18-24 ay aralığında desteklemektedir (bkz. bölüm 4.4). 18-24 aylık FORSTEO kürü hastanın ömrü boyunca tekrarlanmamalıdır.

Uygulama şekli:

FORSTEO, karın duvarı veya uyluk derisinin altına (subkütan olarak) enjekte edilmelidir.

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

FORSTEO başlangıçta, ortostatik hipotansiyon geliştiği takdirde hastanın oturabileceği veya uzanabileceği koşullarda uygulanmalıdır.

İntravenöz veya intramusküler FORSTEO enjeksiyonlarının güvenliliği veya etkililiği konusunda herhangi bir veri mevcut değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: FORSTEO şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda, FORSTEO dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon azalması olan hastalarda kullanımla ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarla 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
- Gebelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6)
- Önceden mevcut hiperkalsemi
- Şiddetli böbrek yetersizliği
- Primer 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

Normokalsemik hastalarda, teriparatid enjeksiyonunu takiben serum kalsiyum konsantrasyonlarında hafif geçici yükselmeler gözlenmiştir. Serum kalsiyum konsantrasyonları 4 ile 6 saat arasında bir maksimuma ulaşmış ve her teriparatid dozundan 16-24 saat sonra başlangıç düzeyine göre 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 ürolitiazlı hastalarda araştırılmamıştır. FORSTEO aktif veya yakın zamanda ürolitiazı 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 yetersizliği 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.

Sıçanlardaki çalışmalar, uzun dönemli teriparatid uygulamasıyla osteosarkom insidansında artış olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Daha fazla klinik veri elde edilene kadar, 18 aydan 24 aya kadar önerilen 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, münferit olgu raporları hiperkalseminin digitalis toksisitesine eğilim yaratabileceğini düşündürmüştür. 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)

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

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

Gebelik dönemi

FORSTEO'nun gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Teriparatidin fetal gelişim üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. 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 olaylar bulantı, eklemlerde ağrı, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Aşağıda nedensel ilişkiye bakılmaksızın çalışma popülasyonlarında gözlenen bütün tedaviyle ortaya çıkan advers olaylara genel bir bakış sunulmaktadır. Aşağıdaki olaylar klinik çalışmalarda 1382 hastada gözlenmiştir.

İstenmeyen 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).

Sistem organ sınıfı Sıklık / İstenmeyen etki	FORSTEO N=691 (%)	Plasebo N=691 (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın: Anemi	1.7	1.3
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Yaygın: Hiperkolesterolemi	2.6	2.3
Psikiyatrik bozukluklar Yaygın: Depresyon	4.1	2.5
Sinir sistemi bozuklukları Yaygın: Baş dönmesi Baş ağrısı Siyatik	8.0 7.7 1.3	5.2 7.4 0.7
Kulak ve iç kulak bozuklukları Yaygın: Vertigo	3.6	2.5
Kardiyak bozukluklar Yaygın: Palpitasyonlar Yaygın olmayan: Taşikardi	1.4 0.9	1.2 0.9
Vasküler bozukluklar Yaygın: Hipotansiyon	1.0	1.0
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar Yaygın: Dispne Yaygın olmayan: Amfizem	3.3 0.3	2.3 0
Gastrointestinal bozukluklar Yaygın: Bulantı Kusma Hiatus hernisi Gastroözofajiyal reflü hastalığı	8.5 3.3 1.0 1.0	6.2 2.6 0.9 0.4

Yaygın olmayan: Hemoroid	0.9	0.4
Deri ve deri altı doku bozuklukları		
Yaygın: Terlemede artış	1.9	1.3
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları		
Çok yaygın : Eklem ağrısı	10.0	9.0
Yaygın: Kas krampları	3.6	2.9
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Yaygın olmayan: Üriner inkontinans	0.6	0.3
Poliüri	0.3	0.1
İdrara sıkışma hissi	0.3	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları		
Yaygın: Yorgunluk	4.8	4.3
Göğüs ağrısı	3.8	3.5
Asteni	1.6	1.2
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde eritem	0.7	0
Enjeksiyon yeri reaksiyonu	0.3	0.1
Araştırmalar		
Yaygın olmayan: Kilo artışı	0.7	0.3
Kalpde üfürüm	0.4	0.1

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 ürolitiyazda bir artışa yol açmamıştır.

Büyük bir klinik çalışmada, FORSTEO alan kadınların %2.8'ine teriparatid ile çapraz reaksiyon veren antikolar saptanmıştır. Genel olarak, antikolar 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.

Aşağıdaki advers reaksiyon tablosu pazarlama sonrası spontan raporlara dayanmaktadır.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan : 2.76 mmol/l'den büyük hiperkalsemi (11 mg/dl)

Seyrek : 3.25 mmol/l'den büyük hiperkalsemi (13 mg/dl)

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan : Miyalji, artralji

Bilinmiyor : Sırtta kramp/ağrı*

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın : Ağrı, şişme, eritem, lokalize çürük, pruritus ve enjeksiyon yerinde minör kanama dahil hafif ve geçici enjeksiyon yeri olayları

Seyrek : Enjeksiyondan hemen sonra olası alerjik olaylar: akut dispne, oro/fasiyal ödem, jeneralize ürtiker, göğüs ağrısı, ödem (esasen periferik).

Araştırmalar

Yaygın olmayan : Alkalen fosfataz düzeylerinde artış

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında aşırı doz olguları bildirilmemiştir. 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 mcg'a 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. Kuşkulanılan 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: kalsiyum homeostazı

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 bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu ve kalsiyumun tübüler re-absorpsiyonunu 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 bağımlıdır. FORSTEO'nun günde bir defa uygulanması, osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteye göre tercihli olarak uyarılmasıyla trabeküler ve kortikal kemik yüzeylerinde yeni kemik oluşumunu artırmaktadır.

Klinik etkinlik

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 kırıkları 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 kadınlar

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 frajilite kırıkları ^c	5.5%	2.6% ^d	0.47 (0.25, 0.87)
Majör vertebra dışı frajilite 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 234 postmenopozal kadın (%99.1'i daha önce osteoporoz tedavisi almıştır), FORSTEO ile 24 aya kadar tedavi edilmiştir. 24. ayda, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda KMY değerinde başlangıca göre sırasıyla %9.2, %2.6 ve %4.8 artış olmuştur (p < 0.001). 18 aydan 24 aya kadar olan KMY artışı, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda sırasıyla %1.2, %1.3 ve %2.1 olmuştur (p < 0.001).

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 verilmiştir. 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.

Premenopozal kadınlarda, başlangıçtan 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.

Teriparatid ile tedavi edilen, glukokortikoid tedavisi ile indüklenen osteoporozu olan hastalarda, 18 ve 24 ay arasında, lomber omurga, total kalça ve femur boynu KMY değerlerinde sırasıyla %1.7 (p < 0.001), %0.9 (p < 0.001) ve %0.4 (p=0.276) düzeyinde ek bir artış olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FORSTEO'nun raf ömrü, subkütan olarak uygulandığında ortalama 1 saat olup bu, enjeksiyon yerinden absorpsiyon için gereken zamanı yansıtmaktadır.

Dağılım:

Dağılım hacmi ortalama 1.7 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

FORSTEO hepatic ve ekstra-hepatic 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 mcg/kg dozlarda teriparatid uygulanan gebe sıçanlarda veya farelerde önemli etkiler gözlenmemiştir. Ancak, günde 3–100 mcg/kg dozlar uygulanan gebe tavşanlarda fetal rezorpsiyon veya yavruların büyüklüğünde azalma meydana gelmiştir. Tavşanlarda gözlemlenen 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 her hangi 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 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
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

pH ayarlaması için hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit çözeltisi

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 kalemı 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 Kullanım Kılavuzu vardır. Kutu içerisinde ürünle birlikte iğne verilmemiştir. Kalem, insülin kalemı 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 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 Limited Şirketi
Kuşbakışı cad. Rainbow Plaza No: 4 Kat:3
34662 Altunizade – 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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ