

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sondelbay 20 mikrogramów/80 mikrolitrów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka zawiera 20 mikrogramów teryparatydu* w 80 mikrolitrach.

Jeden wstrzykiwacz 2,4 mL zawiera 600 mikrogramów teryparatydu. Każdy mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mikrogramów teryparatydu.

* Teryparatyd, rhPTH(1-34), wytwarzany metodą rekombinacji DNA przez *Escherichia 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 (płyn do wstrzykiwań).

Bezbarwny, przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sondelbay jest wskazany dla dorosłych.

Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie po menopauzie i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań (patrz punkt 5.1). U kobiet w okresie po menopauzie wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgowych 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

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Sondelbay jest 20 mikrogramów, podawane raz na dobę.

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

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

Po zakończeniu terapii produktem Sondelbay pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki produktu zależnie od wieku pacjenta nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie stosować produktu Sondelbay u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność, stosując produkt u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie jest wymagane zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.3). Z tego względu należy zachować ostrożność, stosując produkt Sondelbay.

Dzieci, młodzież i młodzi dorośli przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich

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

Sposób podania

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

Pacjenci muszą być poinformowani o właściwym sposobie wykonywania wstrzyknięcia. Instrukcje dotyczące obsługi produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Informacje dla pacjentów dotyczące prawidłowego sposobu użycia wstrzykiwacza dostępne są także w instrukcji użycia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Wcześniej ujawniona hiperkalcemia
- 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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Stężenie wapnia w surowicy i w moczu

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

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

Kamica moczowa

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania teryparatydu u osób z czynną kamicą moczową. Produkt Sondelbay należy stosować ostrożnie u osób z czynną lub niedawno przebytą kamicą moczową, ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu tej choroby.

Niedociśnienie ortostatyczne

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

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem nerek.

Stosowanie u młodych dorosłych

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u młodych dorosłych (w wieku > 18 do 29 lat), w tym u kobiet w okresie przed menopauzą, 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 teryparatydu. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie produktu Sondelbay.

Czas trwania leczenia

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

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na pojedynczą dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Metody zapobiegania ciąży u kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teryparatydu w badaniach klinicznych dotyczących leczenia osteoporozy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość		
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia	hiperkalcemia większa niż 2,76 mmol/L, nadmierne stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi	hiperkalcemia większa niż 3,25 mmol/L
Zaburzenia psychiczne		depresja		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy		
Zaburzenia serca		kołatanie serca	tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	rozedma płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku	guzy krwawnicze	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zwiększona potliwość		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn	kurcze mięśni	ból mięśni, ból stawów, kurcze lub ból* mięśni pleców	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nietrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, kamica nerkowa	niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		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	rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	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)
Badania diagnostyczne			zwiększenie masy ciała, szmery sercowe, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Teryparatyd podawano w dawkach pojedynczych do 100 mikrogramów, oraz w dawkach wielokrotnych do 60 mikrogramów/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 produktu na podstawie spontanicznych doniesień zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na homeostazę wapnia, hormony przytarczyc i ich analogi, kod ATC: H05AA02

Sondelbay jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

Teryparatydy wspomagają proces tworzenia się kości. Jest stosowany w leczeniu osteoporozy. Wpływ teryparatydu na układ kostny zależy od przebiegu reakcji organizmu. Podawanie teryparatydu raz na dobę zwiększa odkładanie się nowej tkanki kostnej na powierzchni warstwy beleczkowej i korowej dzięki większemu pobudzeniu aktywności osteoblastów niż osteoklastów.

Skuteczność kliniczna

Czynniki ryzyka

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

Należy przyjąć, że wysokie ryzyko złamań kości dotyczy kobiet w okresie przed menopauzą 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/dobę przez co najmniej 6 miesięcy], choroba podstawowa o dużej intensywności, mała aktywność hormonów płciowych).

Osteoporoza w okresie pomenopauzalnym

W głównym badaniu wzięło udział 1637 kobiet w okresie pomenopauzalnym (średnia wieku 69,5 lat). W punkcie wyjściowym badania 90% pacjentek przebyło wcześniej jedno lub więcej złamań kręgow, a gęstość mineralna kości mierzona w kręgach wynosiła średnio BMD = 0,82 g/cm² (co odpowiadało wartości wskaźnika T-score = -2,6 SD). Wszystkim pacjentkom podawano 1000 mg wapnia na dobę i przynajmniej 400 IU witaminy D na dobę. Wyniki stosowania teryparatydu przez okres do 24 miesięcy (średnio 19 miesięcy) wykazały statystycznie istotne zmniejszenie częstości złamań (Tabela 2). Aby zapobiec nowym złamaniom (jednemu lub większej ilości nowych złamań) kręgow, 11 kobiet musiano leczyć średnio przez 19 miesięcy.

Tabela 2. Częstość występowania złamań u kobiet w okresie po menopauzie

	placebo (N = 544) (%)	teryparatyd (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 łamliwością ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Poważne złamania pozakręgowe spowodowane zwiększoną łamliwością ^c (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 teryparatydy, 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 ($p < 0,001$).

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

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

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

W trwającym 24 miesiące, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym lekiem porównawczym badaniu fazy 4 z losowym doбором uczestników, wzięło udział 1360 kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną osteoporozą. Do grupy przyjmującej teryparatyd zostało losowo przydzielonych 680 pacjentek i 680 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmującej doustnie ryzedronian w dawce 35 mg/tydzień. Wyjściowo średni wiek kobiet wynosił 72,1 lat, a mediana złamań kręgow wynosiła 2. Wcześniejsze leczenie bisfosfonianami otrzymało 57,9% pacjentek, a 18,8% podczas badania przyjmowało jednocześnie glikokortykoidy. Ukończyło 24-miesięczną obserwację 1013 (74,5%) pacjentek. Średnia (mediana) skumulowana dawka glukokortykoidu wynosiła 474,3 (66,2) mg w grupie stosującej teryparatyd i 898,0 (100,0) mg w grupie stosującej ryzedronian. Średnie (mediana) spożycie witaminy D w grupie przyjmującej teryparatyd wynosiło 1433 IU/dobę (1400 IU/dobę), a w grupie przyjmującej ryzedronian 1191 IU/dobę (900 IU/dobę). W przypadku osób, u których wyjściowo i kontrolnie wykonano radiografię kręgosłupa, częstość występowania nowych złamań kręgow wynosiła 28/516 (5,4%) u pacjentek leczonych teryparatydem i 64/533 (12,0%) u pacjentek leczonych ryzedronianem, ryzyko względne (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $P < 0,0001$. Skumulowana częstość występowania łącznych złamań klinicznych (kliniczne złamania kręgosłupa i inne) wynosiła 4,8% w grupie pacjentek leczonych teryparatydem i 9,8% w grupie pacjentek leczonych ryzedronianem, współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $P = 0,0009$.

Osteoporoza u mężczyzn

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

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

Osteoporoza spowodowana stosowaniem glikokortykosteroidów

Skuteczność teryparatydu wykazano w pierwszej 18 miesięcznej fazie 36-miesięcznego randomizowanego kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, z użyciem produktu 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 IU 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 teryparatydu spowodowało istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej (7,2%) odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu z alendronianem (3,4%) ($p<0,001$). Stosowanie teryparatydu spowodowało istotne zwiększenie gęstości mineralnej kości biodra (3,6 %) w porównaniu z alendronianem (2,2%) ($p<0,01$), jak również szyjki kości udowej (3,7%) w porównaniu z alendronianem (2,1%) ($p<0,05$). W okresie pomiędzy 18. a 24. miesiącem leczenia teryparatydem gęstość mineralna tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodra i 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 teryparatyd wykazała, że u 13 pacjentów z grupy leczonej alendronianem (7,7%) wystąpiło nowe złamanie kręgu, w porównaniu z 3 pacjentami z grupy leczonej teryparatydem (1,7%) ($p=0,01$). Ponadto u 15 z 214 pacjentów leczonych alendronianem (7,0%) wystąpiły złamania pozakręgowy w porównaniu z 16 pacjentami z grupy 214 osobowej (7,5%) leczonej teryparatydem ($p=0,84$).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 1,7 L/kg mc. Okres półtrwania teryparatydu po podaniu podskórnym wynosi około 1 h i odpowiada czasowi absorpcji produktu leczniczego z miejsca wstrzyknięcia.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce teryparatydu w zależności od wieku (zakres wieku 31 do 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. Produkt leczniczy 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 µg/kg mc. U ciężarnych samic królików, którym podawano teryparatyd w dawkach dobowych od 3 do 100 µg/kg mc. obserwowano resorpcję płodu i zmniejszenie liczebności miotu. Obserwowany u królików toksyczny wpływ na zarodek może wynikać z ich znacznie większej wrażliwości na wpływ parathormonu (PTH) na stężenie zjonizowanego wapnia we krwi w porównaniu z gryzoniami.

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

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
Sodu octan (bezwodny)
Mannitol,
Metakrezol
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu

Wykazano trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stosowanego produktu w okresie 28 dni w temperaturze 2°C–8°C.

Po otwarciu produkt leczniczy można przechowywać nie dłużej niż 28 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inne warunki i czas przechowywania stosowanego produktu odpowiedzialność ponosi użytkownik.

W przypadku braku dostępu do lodówki produkt leczniczy można przechowywać w temperaturze do 25°C przez maksymalnie 3 dni. Po tym czasie należy go ponownie umieścić w lodówce i zużyć w ciągu 28 dni od pierwszego wstrzyknięcia. Jeśli wstrzykiwacz Sondelbay był przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C przez dłużej niż 3 dni, należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,4 mL roztworu we wkładzie (szkło silikonowane typu I) zamkniętym korkiem (z gumy bromobutyłowej), zatyczką (z aluminium z warstwą bromobutyłową) umieszczony w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Produkt Sondelbay jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów (w 80 mikrolitrach).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania

Produkt Sondelbay ma postać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Każdy wstrzykiwacz przeznaczony jest do stosowania wyłącznie przez jednego pacjenta. Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej, jałowej igły. Do produktu nie dołączono igieł. Wstrzykiwacz można stosować z igłami przeznaczonymi do wstrzykiwaczy (31G lub 32G; 4 mm, 5 mm lub 8 mm).

Produktu Sondelbay nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny, zabarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Po każdym użyciu wstrzykiwacz należy natychmiast ponownie umieścić w lodówce (2–8°C). Wstrzykiwacz należy przechowywać z założoną nasadką w celu ochrony wkładu przed uszkodzeniem fizycznym i światłem.

Nie używać produktu Sondelbay, jeżeli jest lub był zamrożony.

Nie przelewać produktu leczniczego do strzykawki.

Nie przechowywać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z nałożoną igłą.

Na pudełku tekturowym produktu Sondelbay należy wpisać datę pierwszego wstrzyknięcia (patrz miejsce na datę: data pierwszego użycia).

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

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Centre, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039, Barcelona, Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1628/001
EU/1/22/1628/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.03.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.