KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERİCENT 600 mcg/2,4 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her doz, 80 mikrolitrede 20 mikrogram teriparatid içerir.
Her bir 2,4 ml kullanıma hazır kalem 600 mikrogram (mcg) teriparatid içerir (her ml'de 250 mikrogram teriparatid).

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

Yardımcı maddeler:
Her 1 ml'de 0,10 mg sodyum asetat (anhidr) ve yeterli miktarda sodyum hidroksit içerir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde çözelti

Berrak ve 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.

TERİCENT, 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.

TERİCENT 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 TERİCENT kürü hastanın ömrü boyunca tekrarlanmamalıdır.

Uygulama şekli:
TERİCENT, 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.

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

TERİCENT intravenöz veya intramusküler enjeksiyon şeklinde kullanım için onaylanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarda (18 yaş altı) güvenliliği ve etkililiği hakkında deneyim yoktur. TERİCENT pediyatrik hastalarda veya epifizleri açık olan genç yetişkinlerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik 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 glukokortikoid kaynaklı 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

İzlenebilirlik

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

Serum ve idrar kalsiyumu

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 TERİCENT enjeksiyonundan en az 16 saat sonra alınmalıdır.

TERİCENT idrarda kalsiyum atılımında küçük artışlara neden olabilir, ancak klinik çalışmalarda hiperkalsiüri insidansı plasebo ile tedavi edilen hastalardakinden farklı değildir.

Ürolitiyazis

Aktif ürolitiyazisi olan hastalarda teriparatid araştırılmamıştır. TERİCENT aktif veya yakın zamanda ürolitiyazisi olan hastalarda bu durumu alevlendirme potansiyeli olduğu için dikkatle kullanılmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon

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

ve tedaviye devam edilmesine engel olmamıştır.

Böbrek yetmezliği
Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Genç erişkin popülasyon
Premenopozal kadınlar dahil daha genç erişkin popülasyonda (>18 ila 29 yaş) deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu popülasyonda görülen yarar, risklerden daha fazla olursa tedavi başlatılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar TERİCENT kullanımı sırasında etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdır. Gebelik oluşursa TERİCENT kesilmelidir.

Tedavi süresi
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.

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün her "dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Teriparatid ile raloksifen veya hormon replasman tedavisinin birlikte uygulanması, TERİCENT 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 teriparatid dozu digoksinin kardiyak etkisini değiştirmemiştir. Bununla birlikte, sporadik olgu raporları hiperkalseminin digitalis toksisitesine eğilim yaratabileceğini ileri sürmüştür. Teriparatid serum kalsiyumunu geçici olarak artırdığından, TERİCENT, 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 TERİCENT kullanımı sırasında etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulamalıdır. Gebelik oluşursa TERİCENT kullanımı durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi
TERİCENT'in gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Teriparatidin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. TERİCENT'in 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
TERİCENT'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir düzeydedir. Ancak, bazı hastalarda geçici, ortostatik hipotansiyon veya baş dönmesi gözlenmiştir. Bu hastalar belirtiler geçene kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers reaksiyonların listesi
Teriparatid çalışmalarında teriparatid hastalarının %82,8'sinde ve plasebo hastalarının %84,5'inde en az 1 advers olay bildirilmiştir.

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

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 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 hastalıkları
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 (Enjeksiyondan sonraki dakikalar içinde ciddi sırt krampları veya ağrısı olguları bildirilmiştir).

Böbrek ve idrar yolu 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

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

Teriparatid serum ürik asit konsantrasyonlarını artırmaktadır. Klinik çalışmalarda, plasebo hastalarının %0,7'sine karşılık teriparatid hastalarının %2,8'inde serum ürik asit konsantrasyonları, normalin üst sınırının üstündedir. Ancak hiperürisemi; gut, artralji veya ürolitiyaziste bir artışa yol açmamıştır.

Yapılan büyük bir klinik çalışmada, teriparatid 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
Bulgu ve belirtiler
TERİCENT 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 bildirimlere dayalı doz aşımı tecrübeleri
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.

Doz aşımı yönetimi
TERİCENT için spesifik bir antidot yoktur. Kuşkulanılan aşırı dozun tedavisi TERİCENT'in 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 preperatlar, seks hormonları ve insülinler hariç, Kalsiyum homeostazı, 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. TERİCENT (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
TERİCENT osteoporozu tedavi eden bir kemik yapım ajanıdır. TERİCENT'in iskelet üzerindeki etkileri sistemik maruziyet modeline bağımlıdır. TERİCENT'in 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 osteporozu 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 teriparatid tedavisiyle alınan sonuçlar (medyan: 19 ay) kırıklarda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermektedir (bkz. Tablo 1). Bir veya daha fazla yeni vertebra kırığına engel olmak için, 11 kadının medyan 19 ay süreyle tedavi edilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. Postmenopozal Kadınlarda Kırık İnsidansı

	Plasebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N= 541) (%)	Plaseboya karşı rölatif risk (%95 GA)
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	% [d] 2,6	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; GA = Güven Aralığı.

[a] Vertebra kırıklarının insidansı başlangıç ve takip omur radyografileri mevcut olan 448 plasebo ve 444 Teriparatid hastasında değerlendirilmiştir.

[b] p≤0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında

[c] Kalça kırıklarının insidansında anlamlı bir azalma gösterilmemiştir.

[d] p≤0,025 plasebo ile karşılaştırıldığında.

19 aylık (medyan) tedaviden sonra, kemik mineral yoğunluğu lomber omurda ve kalçanın tümünde plaseboya göre sırasıyla %9 ve %4 artmıştır (p < 0,001).

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

Teriparatidin 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 frajilite kırığı gelişmiş olan 503 postmenopozal kadın (%83'ü daha önce osteoporoz tedavisi almıştır), teriparatid ile 24 aya kadar tedavi edilmiştir. 24. ayda, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğu değerinde başlangıca göre sırasıyla %10,5, %2,6 ve %3,9 artış olmuştur. 18 aydan 24 aya kadar olan kemik mineral yoğunluğu artışı, lomber omurga, total kalça ve femur boynunda sırasıyla %1,4, %1,2 ve %1,6 olmuştur.

24 aylık, randomize, çift kör, komparatör kontrollü faz 4 çalışması, osteoporozu olan 1360 postmenopozal kadını içermektedir. 680 hasta teriparatide 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 teriparatid ile tedavi edilen hastalarda 28/516 (%5,4) ve risedronat ile tedavi edilen hastalarda 64/533 (%12,0), rölatif risk (%95 GA) = 0,44 (0,29-0,68), P <0,0001. Havuzlanmış klinik kırıkların (klinik vertebral ve vertebral olmayan kırıkların) kümülatif insidansı teriparatid ile tedavi edilen hastalarda %4,8 ve risedronat ile tedavi edilen hastalarda %9,8'dir, risk oranı (%95 GA) = 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-skorları 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 kemik mineral yoğunluğu 3 aydan itibaren anlamlı ölçüde artmıştır. On iki ay sonra, kemik mineral yoğunluğu 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) teriparatidin etkililiği 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 sonunda teriparatid (%7,2) alendronat (%3,4) ile karşılaştırıldığında lomber omur kemik mineral yoğunluğunu anlamlı ölçüde artırmıştır ($p < 0,001$). Teriparatid (%3,6) alendronat (%2,2) ile karşılaştırılığında 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 teriparatid hastalarından elde edilen omurga röntgen filmlerinin

analizi, teriparatid grubunda 3 (%1,7) hastaya karşılık alendronat grubundaki 13 hastada (%7,7) yeni vertebra kırığı oluşmuştur (p=0,01). Ayrıca, teriparatid grubundaki 214 hastanın 16'sına (%7,5) karşılık alendronat grubundaki 214 hastanın 15'inde (%7,0) vertebradışı kırık meydana gelmiştir (p=0,84).

Premenopozal kadınlarda, başlangıçtan 18 aylık sonlanım noktasına kadar kemik mineral yoğunluğu artışı, alendronat grubu ile karşılaştırıldığında teriparatid 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. Teriparatidin yarılanma ömrü, subkütan olarak uygulandığında ortalama 1 saat olup bu, enjeksiyon yerinden emilim için gereken zamanı yansıtmaktadır.

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar: Yaş (31 ila 85 yaş) ile ilgili olarak teriparatid farmakokinetiğinde hiçbir farklılık saptanmamıştır. Yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 tıbbı ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

<u>İlk açılmasından itibaren</u>
Kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik kullanım stabilitesi 2-8°C'de 28 gün boyunca kanıtlanmıştır.

Ürün açıldıktan sonra 2-8ºC (buzdolabında) sıcaklıkta en fazla 28 gün saklanabilir. Diğer kullanım için saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

TERİCENT, buzdolabı olmadığı durumlarda en fazla 3 gün 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda saklanabilir. Ardından buzdolabına konulması ve ilk enjeksiyon tarihinden itibaren 28 gün içinde kullanılmalıdır. 3 günden fazla 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda bekletilmiş ise ürün atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2-8°C arasında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Silikonlu kauçuk tıpa ile kapatılmış, Tip I steril silikonlu ve contalı cam kartuş içerisinde bulunan; 2,4 mL çözelti içeren kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi.

Bir kutuda 1 veya 3 adet kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi bulunur. Her kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi 20 mikrogramlık (her 80 mikrolitrede) 28 doz içermektedir.

Ambalaj içerisinde iğne bulunmamaktadır.

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

TERİCENT, kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi olup tek bir hastanın kullanımı içindir. Her enjeksiyonda yeni bir steril iğne kullanılmalıdır. TERİCENT ambalajında iğne bulunmamaktadır. Kullanıma hazır kalem, uygun iğneler ile kullanılmalıdır (31G veya 32G; 4mm, 5mm veya 8mm)

Her enjeksiyondan sonra TERİCENT kalem tekrar buzdolabına (2-8°C) konulmalıdır. Kartuşu fiziksel hasardan ve ışıktan korumak için kullanılmadığında kapağını kapatınız. Donmuş ürünü kullanmayınız.

TERİCENT çözeltisi bulanık, renkli veya partiküllü ise kullanılmamalıdır.

TERİCENT'i bir şırıngaya aktarmayınız.

Kullanıma hazır kalemi iğnesi takılı olarak saklamayınız.

TERİCENT'in kutusu üzerine ilk enjeksiyon tarihi yazılmalıdır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ