PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida*.

Jedan uložak s 2,4 ml otopine sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).

*Teriparatid, rhPTH(1-34), koji je proizveden u *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNA, istovjetan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna, bistra otopina za injekciju s pH od 3,8 – 4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terrosa je indicirana u odraslih osoba.

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). U postmenopauzalnih žena dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, no ne i prijeloma kuka.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnom terapijom sistemskim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Terrosa iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.

Bolesnici trebaju uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D ako je unos hranom nedostatan.

Ukupno trajanje liječenja teriparatidom smije iznositi najdulje 24 mjeseca (vidjeti dio 4.4). 24-mjesečni ciklus liječenja teriparatidom ne smije se ponoviti tijekom života bolesnika.

Nakon završetka terapije teriparatidom bolesnici smiju nastaviti liječenje osteoporoze drugim lijekovima.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju uzimati teriparatid (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega teriparatid treba primjenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre
Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.3). Stoga teriparatid treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija i mlađi odrasli s otvorenim epifizama
Sigurnost i djelotvornost teriparatida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Teriparatid se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) niti u mlađih odraslih osoba s otvorenim epifizama.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Terrosa se primjenjuje jedanput dnevno supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen.

Bolesnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku davanja injekcije. Za upute o lijeku Terrosa, prije primjene, vidjeti dio 6.6 ovog sažetka opisa svojstava lijeka i upute za uporabu koje se nalaze na kraju upute o lijeku. Također, za informacije o pravilnom korištenju same brizgalice bolesnicima su dostupne upute za brizgalicu Terrosa Pen, koje dolaze priložene uz brizgalicu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Postojeća hiperkalcijemija.
- Teško oštećenje bubrega.
- Metaboličke bolesti kostiju (uključujući hiperparatireoidizam te Pagetovu bolest kostiju) osim primarne osteoporoze ili osteoporoze izazvane glukokortikoidima.
- Nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze.
- Prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta.
- Bolesnici s malignim bolestima skeleta ili koštanim metastazama moraju se isključiti iz terapije teriparatidom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kalcij u serumu i mokraći

U bolesnika s normalnom razinom kalcija u krvi primijećen je blag i prolazan porast koncentracije serumskog kalcija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalcija u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ako se bolesniku uzima uzorak krvi radi mjerenja koncentracije kalcija u serumu, to treba učiniti najmanje 16 sati nakon posljednje injekcije teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcija tijekom liječenja.
Teriparatid može malo povećati izlučivanje kalcija mokraćom, no incidencija hiperkalciurije nije se

razlikovala od one u bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali placebo.

Urolitijaza

Teriparatid nije ispitivan u bolesnika s aktivnom urolitijazom. Teriparatid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili nedavnom urolitijazom jer može dovesti do pogoršanja tog stanja.

Ortostatska hipotenzija

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima su u bolesnika koji su primali teriparatid zabilježene izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Poremećaj bi obično započeo 4 sata nakon primjene doze te spontano nestao u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Prolazna bi se ortostatska hipotenzija razvila nakon primanja prvih nekoliko doza, a ublažila bi se spuštanjem bolesnika u ležeći položaj te nije spriječila nastavak liječenja.

Oštećenje bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega.

Populacija mlađih odraslih bolesnika

Ograničena su iskustva primjene u populaciji mlađih odraslih bolesnika, uključujući žene u predmenopauzi (vidjeti dio 5.1). Liječenje u ovoj skupini bolesnika smije započeti samo ako korist jasno nadilazi rizike.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, treba prekinuti primjenu teriparatida.

Trajanje liječenja

Istraživanja na štakorima pokazala su povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primjeni teriparatida (vidjeti dio 5.3). Dok ne bude dostupno više kliničkih podataka, ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju provedenom s 15 zdravih ispitanika koji su svakodnevno primali digoksin do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, jednokratna doza teriparatida nije promijenila učinke digoksina na srce. Međutim, izvješća o sporadičnim slučajevima upućuju na to da hiperkalcijemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid prolazno povećava koncentraciju kalcija u serumu, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju digitalis.

Provedena su ispitivanja farmakodinamičkih interakcija teriparatida s hidroklorotiazidom, u kojima nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Istodobna primjena raloksifena ili hormonske nadomjesne terapije i teriparatida nije promijenila učinke teriparatida na koncentraciju kalcija u serumu ili mokraći niti na kliničke nuspojave.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom primjene

teriparatida. Dođe li do trudnoće, primjenu lijeka Terrosa treba prekinuti.

Trudnoća

Primjena lijeka Terrosa kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Primjena lijeka Terrosa kontraindicirana je tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se teriparatid u majčino mlijeko.

Plodnost

Istraživanja na kunićima ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije ispitivan učinak teriparatida na razvoj ljudskog fetusa. Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriparatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika primijećene prolazna ortostatska hipotenzija ili omaglica. Takvi bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se navedeni simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriparatidom su mučnina, bol u udovima, glavobolja i omaglica.

Tablični prikaz nuspojava

U ispitivanjima teriparatida je 82,8% bolesnika koji su primali teriparatid i 84,5% bolesnika koji su primali placebo prijavilo barem jedan štetan događaj.

Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet sažeto su prikazane u Tablici 1.

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100) i rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolestero-lemija	hiperkalcijemija veća od 2,76 mmol/l, hiperuricemija	hiperkalcijemija veća od 3,25 mmol/l
Psihijatrijski poremećaji		depresija		
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, išijas,		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
		sinkopa		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica		
Srčani poremećaji		palpitacije	tahikardija	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	emfizem	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje, hijatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolest	hemoroidi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pojačano znojenje		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima	grčevi mišića	mialgija, artralgija, grč/bol u leđima*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			inkontinencija mokraće, poliurija, hitan nagon na mokrenje, nefrolitijaza	zatajivanje/ oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bol u prsištu, astenija, blagi i prolazni događaji na mjestu injekcije, uključujući bol, oteklinu, eritem, lokalizirane podljeve, svrbež i manja krvarenja na mjestu injekcije	eritem na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije	moguće alergijske reakcije ubrzo nakon injiciranja: akutna zaduha, oro/facijalni edem, generalizirana urtikarija, bol u prsištu, edem (uglavnom periferni)
Pretrage			porast tjelesne težine, srčani šum, porast alkalne fosfataze	

*Prijavljeni su ozbiljni slučajevi grča ili boli u leđima unutar nekoliko minuta nakon injekcije.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim su ispitivanjima sljedeće nuspojave zabilježene uz razliku učestalosti od ≥ 1% kod primjene teriparatida u odnosu na placebo: vrtoglavica, mučnina, bol u udovima, omaglica, depresija,

dispneja.
Teriparatid povećava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim je ispitivanjima serumska koncentracija mokraćne kiseline iznad gornje granice normale zabilježena u 2,8% bolesnika liječenih teriparatidom u usporedbi s 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Ipak, hiperuricemija nije rezultirala povećanom pojavom gihta, artralgije ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju su protutijela koja su ukriženo reagirala s teriparatidom utvrđena u 2,8% žena koje su primale teriparatid. Protutijela su u pravilu prvi puta utvrđena nakon 12 mjeseci liječenja, da bi nakon prekida liječenja došlo do njihova smanjenja. Nije bilo znakova reakcija preosjetljivosti, alergijskih reakcija, učinaka na razine kalcija u serumu niti učinaka na mineralnu gustoću kosti (BMD).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Teriparatid se primjenjivao u jednokratnim dozama do 100 mikrograma i višekratnim dozama do 60 mikrograma na dan tijekom 6 tjedana.
Učinci predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odgođenu hiperkalcijemiju te rizik od ortostatske hipotenzije. Mogu se javiti i mučnina, povraćanje, omaglica te glavobolja.

Iskustva s predoziranjem iz spontanih prijava nakon stavljanja u promet

U spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet navode se slučajevi pogrešaka u primjeni lijeka, kada je cjelokupan sadržaj (do 800 mikrograma) brizgalice s teriparatidom primijenjen u jednoj dozi. Zabilježeni učinci uključuju prolaznu mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima predoziranje nije rezultiralo nuspojavama. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi povezani s predoziranjem.

Liječenje predoziranja

Ne postoji poseban antidot za teriparatid. Liječenje u slučaju sumnje na predoziranje treba obuhvatiti privremeni prekid primjene teriparatida, praćenje razine kalcija u serumu te primjerene suportivne mjere, poput hidracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, paratiroidni hormoni i njihovi analozi, ATK oznaka: H05AA02.

Terrosa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) građen od 84 aminokiseline primarni je regulator metabolizma kalcija i fosfata u kostima i bubrezima. Teriparatid (rhPTH(1-34)) je aktivni fragment (1-34)

endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko djelovanje PTH-a uključuje stimulaciju stvaranja kosti izravnim učinkom na stanice koje stvaraju kost (osteoblaste) te neizravno povećanje crijevne apsorpcije kalcija i povećanje tubularne reapsorpcije kalcija i izlučivanja fosfata putem bubrega.

Farmakodinamički učinci

Teriparatid je lijek koji djeluje na stvaranje kosti te tako liječi osteoporozu. Učinci teriparatida na skelet ovise o obrascu sistemske izloženosti. Primjena teriparatida jedanput na dan povećava apoziciju novog koštanog tkiva na površini trabekularne i kortikalne kosti tako što jače stimulira aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička djelotvornost

Faktori rizika

Treba uzeti u obzir neovisne faktore rizika, primjerice nizak BMD, dob, prethodne prijelome, prijelome kuka u obiteljskoj anamnezi, ubrzanu koštanu pregradnju te nizak indeks tjelesne mase, kako bi se prepoznale žene i muškarci s povećanim rizikom za osteoporotične prijelome koji bi mogli imati koristi od liječenja.

Treba smatrati da predmenopauzalne žene oboljele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju visok rizik za prijelome ako su već doživjele prijelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koja ih izlaže visokom riziku od prijeloma (npr. mala gustoća kosti [npr. T-vrijednost ≤ -2], dugotrajna terapija visokim dozama glukokortikoida [npr. ≥ 7,5 mg/dan tijekom najmanje 6 mjeseci], visoka aktivnost osnovne bolesti, niska razina spolnih steroida).

Postmenopauzalna osteoporoza

U pivotalno je ispitivanje uključeno 1637 žena u postmenopauzi (prosječna dob 69,5 godina). Na početku ispitivanja je 90% bolesnica imalo jedan ili više prijeloma kralježaka, a prosječna vertebralna mineralna gustoća kosti (BMD) je iznosila 0,82 g/cm^2 (što odgovara T-vrijednosti od -2,6). Svim je bolesnicama ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. Rezultati liječenja teriparatidom u trajanju do 24 mjeseca (medijan: 19 mjeseci) pokazali su statistički značajno smanjenje broja prijeloma (Tablica 2). Kako bi se spriječio jedan ili više novih prijeloma kralježaka, 11 žena je trebalo liječiti tijekom medijana od 19 mjeseci.

Tablica 2. Incidencija prijeloma u žena u postmenopauzi

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativan rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Novi prijelom kralješka (≥ 1) [a]	14,3	5,0 [b]	0,35 (0,22; 0,55)
Višestruki prijelomi kralježaka (≥ 2) [a]	4,9	1,1 [b]	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebralni prijelomi zbog krhkosti[c]	5,5	2,6 [d]	0,47 (0,25; 0,87)
Veliki nevertebralni prijelomi zbog krhkosti (kuk, palčana kost, nadlaktična kost, rebra i zdjelica)	3,9	1,5 [d]	0,38 (0,17; 0,86)

Kratice: N = broj bolesnica slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku skupinu;
CI = interval pouzdanosti.
[a] Incidencija prijeloma kralježaka ocijenjena je u 448 bolesnica koje su primale placebo te 444 bolesnice koje su primale teriparatid, a u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na

početku te tijekom ispitivanja.
[b] $p \leq 0,001$ u usporedbi s placebom
[c] Nije dokazano značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka
[d] $p \leq 0,025$ u usporedbi s placebom.

Nakon 19 mjeseci (medijan) liječenja, BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao se za 9%, a BMD cijelog kuka za 4% ($p < 0,001$) u odnosu na placebo.

Praćenje nakon liječenja: Po završetku liječenja teriparatidom su 1262 žene u postmenopauzi koje su sudjelovale u pivotalnom ispitivanju uključene u ispitivanje praćenja nakon liječenja. Primarni cilj tog ispitivanja bio je prikupiti podatke o sigurnosti primjene teriparatida. Tijekom tog razdoblja praćenja bile su dopuštene druge terapije za osteoporozu, a provedene su i dodatne ocjene prijeloma kralježaka.

Tijekom medijana od 18 mjeseci nakon prekida liječenja teriparatidom broj bolesnica s najmanje jednim novim prijelomom kralješka smanjio se za 41% u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p=0,004).

U otvorenom su ispitivanju 503 postmenopauzalne žene s teškom osteoporozom i prijelomima zbog krhkosti u prethodne 3 godine (83% ih je već bilo liječeno zbog osteoporoze) liječene teriparatidom najdulje 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca je prosječan porast BMD-a u odnosu na početne vrijednosti iznosio 10,5% u lumbalnom dijelu kralježnice, 2,6% u cijelom kuku te 3,9% u vratu bedrene kosti. Prosječan porast BMD-a od 18. do 24. mjeseca liječenja iznosio je 1,4% u lumbalnom dijelu kralježnice, 1,2% u cijelom kuku i 1,6% u vratu bedrene kosti.

U 24-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 4 uključeno je 1360 žena u postmenopauzi s ustanovljenom osteoporozom. 680 ispitanica bilo je randomizirano za primanje teriparatida, a 680 za liječenje peroralnim risedronatom u dozi od 35 mg na tjedan. Srednja vrijednost dobi žena na početku ispitivanja iznosila je 72,1 godinu, a medijan postojećih prijeloma kralježaka iznosio je 2; 57,9% bolesnica prethodno je primalo terapiju bisfosfonatima, dok je njih 18,8% tijekom ispitivanja istodobno uzimalo glukokortikoide.
1013 (74,5%) bolesnica dovršilo je 24-mjesečno praćenje. Srednja vrijednost (medijan) ukupne doze glukokortikoida iznosila je 474,3 (66,2) mg u skupini koja je primala teriparatid te 898,0 (100,0) mg u skupini liječenoj risedronatom. Srednja vrijednost (medijan) unosa vitamina D u skupini koja je primala teriparatid iznosila je 1433 IU na dan (1400 IU na dan), dok je u skupini liječenoj risedronatom iznosila 1191 IU na dan (900 IU na dan). Među ispitanicama u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku i tijekom ispitivanja, incidencija novih prijeloma kralježaka iznosila je 28/516 (5,4%) u skupini liječeni teriparatidom te 64/533 (12,0%) u onoj koja je primala risedronat, relativan rizik (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. Ukupna incidencija kliničkih prijeloma (klinički prijelomi kralježaka i nevertebralni prijelomi) iznosila je 4,8% u skupini koja je primala teriparatid te 9,8% u bolesnica liječenih risedronatom, omjer hazarda (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), p=0,0009.

Osteoporoza u muškaraca

U kliničko je ispitivanje uključeno 437 muškaraca (prosječne dobi 58,7 godina) s hipogonadalnom (definirano kao niska jutarnja razina slobodnog testosterona ili povišene razine FSH-a ili LH-a) ili idiopatskom osteoporozom. Početna prosječna T-vrijednost BMD-a bila je -2,2 za kralježnicu, a -2,1 za vrat bedrene kosti. Na početku ispitivanja je 35% bolesnika imalo prijelom kralješka, a 59% njih nevertebralni prijelom.

Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. BMD lumbalnog dijela kralježnice značajno se povećao nakon 3 mjeseca. Nakon 12 mjeseci se BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 5%, a BMD cijelog kuka za 1% u odnosu na primjenu placeba. Međutim, nije se pokazao značajan učinak liječenja na stopu prijeloma.

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Djelotvornost teriparatida u muškaraca i žena (N=428) dugotrajno liječenih sistemskim glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više tijekom najmanje 3 mjeseca) dokazana je u 18-mjesečnoj primarnoj fazi 36-mjesečnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednim lijekom (alendronat 10 mg/dan) kontroliranog ispitivanja. Na početku ispitivanja je 28% bolesnika imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i 800 IU vitamina D na dan.
U ovo su ispitivanje bile uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u predmenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku ispitivanja je prosječna dob postmenopauzalnih žena bila 61 godinu, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice im je iznosila -2,7, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Prosječna dob žena u predmenopauzi iznosila je 37 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice bila je -2,5, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 9% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Kod muškaraca je prosječna dob iznosila 57 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice -2,2, primali su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 24% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka.

69% bolesnika je završilo 18-mjesečnu primarnu fazu ispitivanja. U mjerama ishoda nakon 18 mjeseci teriparatid je značajno povećao BMD lumbalnog dijela kralježnice (7,2%) u usporedbi s alendronatom (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatid je povećao BMD cijelog kuka (3,6%) u odnosu na alendronat (2,2%) ($p < 0,01$) kao i BMD vrata bedrene kosti (3,7%) u usporedbi s alendronatom (2,1%) ($p < 0,05$). U bolesnika liječenih teriparatidom se između 18. i 24. mjeseca liječenja BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 1,7%, BMD cijelog kuka za 0,9%, a BMD vrata bedrene kosti za 0,4%.

Analiza RTG snimaka kralježnice za 169 bolesnika liječenih alendronatom i 173 bolesnika liječena teriparatidom nakon 36 mjeseci pokazala je da je do novog prijeloma kralješka došlo u 13 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,7%) u usporedbi s 3 bolesnika iz skupine liječene teriparatidom (1,7%) ($p = 0,01$). Nadalje, nevertebralni prijelom je imalo 15 od 214 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,0%) u usporedbi sa 16 od 214 bolesnika iz skupine koja je primala teriparatid (7,5%) ($p = 0,84$).

U predmenopauzalnih je žena porast BMD-a od početka ispitivanja do 18. mjeseca bio značajno veći u skupini liječenoj teriparatidom u odnosu na skupinu liječenu alendronatom, i to u lumbalnom dijelu kralježnice (4,2% u odnosu na -1,9%; $p<0,001$) te na cijelom kuku (3,8% u odnosu na 0,9%; $p = 0,005$). Međutim, nije se pokazao značajan učinak na stope prijeloma.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 1,7 l/kg. Poluvijek teriparatida je približno 1 sat kad se primjenjuje supkutano, što odražava vrijeme potrebno za apsorpciju s mjesta injiciranja.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma niti izlučivanja teriparatida, no smatra se da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija u jetri i bubrezima.

Eliminacija

Teriparatid se eliminira hepatičkim i ekstrahepatičkim klirensom (približno 62 l/h u žena i 94 l/h u muškaraca).

Starije osobe

Nisu otkrivene razlike u farmakokinetici teriparatida s obzirom na dob (u rasponu od 31 do 85 godina). Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teriparatid nije pokazao genotoksične učinke u standardnom nizu testova. Nije proizveo teratogene učinke u štakora, miševa ni kunića. Nisu opaženi važni učinci u skotnih ženki štakora ili miševa koji su primali teriparatid u dnevnim dozama od 30 do 1000 mikrograma/kg. Međutim, u skotnih ženki kunića je pri dnevnim dozama od 3 do 100 mikrograma/kg došlo do resorpcije fetusa i smanjene veličine legla. Zabilježena embriotoksičnost u kunića možda je povezana s njihovom značajno većom osjetljivošću na djelovanje PTH-a na ionizirani kalcij u krvi u usporedbi s glodavcima.

Štakori koji su gotovo čitavog života svakodnevno primali injekcije imali su o dozi ovisnu, pojačanu formaciju kosti i povećanu incidenciju osteosarkoma, najvjerojatnije zbog epigenetičkog mehanizma. Teraparatid nije doveo do povećanja incidencije niti jednog drugog tipa neoplazmi u štakora. S obzirom na razlike u fiziologiji kosti između štakora i ljudi, klinička je važnost ovih nalaza vjerojatno neznatna. Nisu zabilježeni tumori kosti u ovarijektomiranih ženki majmuna tretiranih teriparatidom 18 mjeseci, kao niti tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja nakon završetka primjene lijeka. Nadalje, slučajevi osteosarkoma nisu zabilježeni ni u kliničkim ispitivanjima ni tijekom ispitivanja praćenja nakon liječenja.

Istraživanja na životinjama pokazala su da izrazito smanjen krvni protok kroz jetru smanjuje izloženost PTH-a glavnom sustavu razgradnje (Kupfferovim stanicama) te posljedično smanjuje klirens PTH(1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
manitol
metakrezol
natrijev acetat trihidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska stabilnost lijeka u primjeni tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C.
S mikrobiološkog aspekta, nakon otvaranja, lijek se može čuvati najdulje 28 dana unutar navedenog roka valjanosti, na temperaturi od 2°C do 8°C.
Za drugačije vrijeme i uvjete čuvanja lijeka u primjeni odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Nakon stavljanja uloška u brizgalicu, spojeni brizgalica i uložak moraju se vratiti u hladnjak odmah nakon primjene.

Ne zamrzavati. Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Naprava za injiciranje se ne smije čuvati s pričvršćenom iglom. Ne skidati uložak s brizgalice nakon prve primjene.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak od 3 ml (silikonizirano staklo tipa I), s čepom klipa i zatvaračem u obliku pločice (aluminijski i gumeni zatvarači sa zaštitnim ovojem), pakiran u plastični podložak zatvoren poklopcem od folije i pakiran u kutiji.

Jedan uložak sadrži 2,4 ml otopine što odgovara 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).
Veličine pakiranja:
1 uložak ili 3 uloška lijeka Terrosa.

Terrosa pakiranje s uloškom i brizgalicom:
1 unutarnja kutija s Terrosa uloškom (sadrži 1 uložak) i 1 unutarnja kutija s Terrosa Pen brizgalicom (sadrži 1 brizgalicu).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Terrosa otopina za injekciju isporučuje se u ulošku. Terrosa ulošci koriste se isključivo s Terrosa Pen višedoznom brizgalicom namijenjenom za višekratnu uporabu. Terrosa ulošci ne smiju se koristiti ni s jednom drugom brizgalicom. Brizgalica i igle za injekciju nisu uključene u pakiranje ovog lijeka. Međutim, za uvođenje liječenja treba koristiti pakiranje s uloškom i brizgalicom, koje sadrži jednu kutiju s Terrosa uloškom i jednu kutiju s Terrosa Pen brizgalicom.

Svaki uložak i brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik. Brizgalica se može koristiti s iglama za injekciju izrađenima sukladno ISO standardu za igle za brizgalicu, veličine 29 - 31 G (promjer: 0,25 - 0,33 mm) i duljine 5 mm – 12,7 mm, koje su namijenjene samo za supkutanu injekciju.

Za svaku se injekciju mora upotrijebiti nova sterilna igla za brizgalicu.

Prije stavljanja uloška u Terrosa Pen uvijek se mora provjeriti rok valjanosti na naljepnici na ulošku. Kako bi se izbjegle pogreške u primjeni lijeka, kod novog uloška pazite da je datum početka njegove primjene najmanje 28 dana prije isteka njegovog roka valjanosti.

Također je potrebno zapisati datum prve injekcije na vanjskom pakiranju lijeka Terrosa (vidjeti predviđeno mjesto na kutiji: {Prva primjena:})

Prije primjene brizgalice po prvi put, bolesnik mora pročitati i razumjeti upute o korištenju brizgalice koje su priložene uz brizgalicu.

Nakon svake injekcije brizgalica se mora vratiti u hladnjak. Nakon prve primjene, uložak ne treba uklanjati s brizgalice tijekom 28 dana primjene.

Svaki uložak treba na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana od prve uporabe, čak i ako nije potpuno prazan.

Terrosa otopina za injekciju ne smije se prebacivati u štrcaljku.
Prazni ulošci ne smiju se ponovno puniti.

Terrosa se ne smije primijeniti ako je otopina zamućena, obojana ili sadrži vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1159/001 [1 uložak]
EU/1/16/1159/002 [3 uloška]
EU/1/16/1159/003 [pakiranje s uloškom i brizgalicom]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. siječnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida*.

Jedna napunjena brizgalica s 2,4 ml otopine sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).

*Teriparatid, rhPTH(1-34), koji je proizveden u *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNA, istovjetan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna, bistra otopina za injekciju s pH od 3,8 – 4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terrosa je indicirana u odraslih osoba.

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). U postmenopauzalnih žena dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, no ne i prijeloma kuka.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnom terapijom sistemskim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Terrosa iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.

Ukupno trajanje liječenja teriparatidom smije iznositi najdulje 24 mjeseca (vidjeti dio 4.4). 24-mjesečni ciklus liječenja teriparatidom ne smije se ponoviti tijekom života bolesnika.

Bolesnici trebaju uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D ako je unos hranom nedostatan.

Nakon završetka terapije teriparatidom bolesnici smiju nastaviti liječenje osteoporoze drugim lijekovima.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju uzimati teriparatid (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega teriparatid treba primjenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mjere

opreza u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre
Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.3). Stoga teriparatid treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija i mlađi odrasli s otvorenim epifizama
Sigurnost i djelotvornost teriparatida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Teriparatid se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) niti u mlađih odraslih osoba s otvorenim epifizama.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Terrosa se primjenjuje jedanput dnevno supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen.

Bolesnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku davanja injekcije. Za upute o lijeku Terrosa, prije primjene, vidjeti dio 6.6 ovog sažetka opisa svojstava lijeka i upute za uporabu koje se nalaze na kraju upute o lijeku. Također, za informacije o pravilnom korištenju same napunjene brizgalice bolesnicima su dostupne upute za brizgalicu Terrosa Pen, koje dolaze priložene uz napunjenu brizgalicu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Postojeća hiperkalcijemija.
- Teško oštećenje bubrega.
- Metaboličke bolesti kostiju (uključujući hiperparatireoidizam te Pagetovu bolest kostiju) osim primarne osteoporoze ili osteoporoze izazvane glukokortikoidima.
- Nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze.
- Prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta.
- Bolesnici s malignim bolestima skeleta ili koštanim metastazama moraju se isključiti iz terapije teriparatidom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kalcij u serumu i mokraći

U bolesnika s normalnom razinom kalcija u krvi primijećen je blag i prolazan porast koncentracije serumskog kalcija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalcija u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ako se bolesniku uzima uzorak krvi radi mjerenja koncentracije kalcija u serumu, to treba učiniti najmanje 16 sati nakon posljednje injekcije teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcija tijekom liječenja.
Teriparatid može malo povećati izlučivanje kalcija mokraćom, no incidencija hiperkalciurije nije se razlikovala od one u bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali placebo.

Urolitijaza

Teriparatid nije ispitivan u bolesnika s aktivnom urolitijazom. Teriparatid treba primjenjivati uz oprez

u bolesnika s aktivnom ili nedavnom urolitijazom jer može dovesti do pogoršanja tog stanja.

Ortostatska hipotenzija

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima su u bolesnika koji su primali teriparatid zabilježene izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Poremećaj bi obično započeo 4 sata nakon primjene doze te spontano nestao u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Prolazna bi se ortostatska hipotenzija razvila nakon primanja prvih nekoliko doza, a ublažila bi se spuštanjem bolesnika u ležeći položaj te nije spriječila nastavak liječenja.

Oštećenje bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega.

Populacija mlađih odraslih bolesnika

Ograničena su iskustva primjene u populaciji mlađih odraslih bolesnika, uključujući žene u predmenopauzi (vidjeti dio 5.1). Liječenje u ovoj skupini bolesnika smije započeti samo ako korist jasno nadilazi rizike.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, treba prekinuti primjenu teriparatida.

Trajanje liječenja

Istraživanja na štakorima pokazala su povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primjeni teriparatida (vidjeti dio 5.3). Dok ne bude dostupno više kliničkih podataka, ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju provedenom s 15 zdravih ispitanika koji su svakodnevno primali digoksin do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, jednokratna doza teriparatida nije promijenila učinke digoksina na srce. Međutim, izvješća o sporadičnim slučajevima upućuju na to da hiperkalcijemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid prolazno povećava koncentraciju kalcija u serumu, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju digitalis.

Provedena su ispitivanja farmakodinamičkih interakcija teriparatida s hidroklorotiazidom, u kojima nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Istodobna primjena raloksifena ili hormonske nadomjesne terapije i teriparatida nije promijenila učinke teriparatida na koncentraciju kalcija u serumu ili mokraći niti na kliničke nuspojave.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, primjenu lijeka Terrosa treba prekinuti.

Trudnoća

Primjena lijeka Terrosa kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Primjena lijeka Terrosa kontraindicirana je tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se teriparatid u majčino mlijeko.

Plodnost

Istraživanja na kunićima ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije ispitivan učinak teriparatida na razvoj ljudskog fetusa. Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriparatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika primijećene prolazna ortostatska hipotenzija ili omaglica. Takvi bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se navedeni simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriparatidom su mučnina, bol u udovima, glavobolja i omaglica.

Tablični prikaz nuspojava

U ispitivanjima teriparatida je 82,8% bolesnika koji su primali teriparatid i 84,5% bolesnika koji su primali placebo prijavilo barem jedan štetan događaj.

Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet sažeto su prikazane u Tablici 1.

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100) i rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija		
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolestero-lemija	hiperkalcijemija veća od 2,76 mmol/l, hiperuricemija	hiperkalcijemija veća od 3,25 mmol/l
Psihijatrijski poremećaji		depresija		
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, išijas, sinkopa		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica		
Srčani poremećaji		palpitacije	tahikardija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Krvožilni poremećaji		hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	emfizem	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje, hijatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolest	hemoroidi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pojačano znojenje		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima	grčevi mišića	mialgija, artralgija, grč/bol u leđima*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			inkontinencija mokraće, poliurija, hitan nagon na mokrenje, nefrolitijaza	zatajivanje/ oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, bol u prsištu, astenija, blagi i prolazni događaji na mjestu injekcije, uključujući bol, oteklinu, eritem, lokalizirane podljeve, svrbež i manja krvarenja na mjestu injekcije	eritem na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije	moguće alergijske reakcije ubrzo nakon injiciranja: akutna zaduha, oro/facijalni edem, generalizirana urtikarija, bol u prsištu, edem (uglavnom periferni)
Pretrage			porast tjelesne težine, srčani šum, porast alkalne fosfataze	

*Prijavljeni su ozbiljni slučajevi grča ili boli u leđima unutar nekoliko minuta nakon injekcije.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim su ispitivanjima sljedeće nuspojave zabilježene uz razliku učestalosti od ≥ 1% kod primjene teriparatida u odnosu na placebo: vrtoglavica, mučnina, bol u udovima, omaglica, depresija, dispneja.
Teriparatid povećava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim je ispitivanjima serumska koncentracija mokraćne kiseline iznad gornje granice normale zabilježena u 2,8% bolesnika liječenih teriparatidom u usporedbi s 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Ipak, hiperuricemija nije rezultirala povećanom pojavom gihta, artralgije ili urolitijaze.

U velikom kliničkom ispitivanju su protutijela koja su ukriženo reagirala s teriparatidom utvrđena u

2,8% žena koje su primale teriparatid. Protutijela su u pravilu prvi puta utvrđena nakon 12 mjeseci liječenja, da bi nakon prekida liječenja došlo do njihova smanjenja. Nije bilo znakova reakcija preosjetljivosti, alergijskih reakcija, učinaka na razine kalcija u serumu niti učinaka na mineralnu gustoću kosti (BMD).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Teriparatid se primjenjivao u jednokratnim dozama do 100 mikrograma i višekratnim dozama do 60 mikrograma na dan tijekom 6 tjedana.
Učinci predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odgođenu hiperkalcijemiju te rizik od ortostatske hipotenzije. Mogu se javiti i mučnina, povraćanje, omaglica te glavobolja.

Iskustva s predoziranjem iz spontanih prijava nakon stavljanja u promet

U spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet navode se slučajevi pogrešaka u primjeni lijeka, kada je cjelokupan sadržaj (do 800 mikrograma) brizgalice s teriparatidom primijenjen u jednoj dozi. Zabilježeni učinci uključuju prolaznu mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima predoziranje nije rezultiralo nuspojavama. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi povezani s predoziranjem.

Liječenje predoziranja

Ne postoji poseban antidot za teriparatid. Liječenje u slučaju sumnje na predoziranje treba obuhvatiti privremeni prekid primjene teriparatida, praćenje razine kalcija u serumu te primjerene suportivne mjere, poput hidracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, paratiroidni hormoni i njihovi analozi, ATK oznaka: H05AA02.

Terrosa je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) građen od 84 aminokiseline primarni je regulator metabolizma kalcija i fosfata u kostima i bubrezima. Teriparatid (rhPTH(1-34)) je aktivni fragment (1-34) endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko djelovanje PTH-a uključuje stimulaciju stvaranja kosti izravnim učinkom na stanice koje stvaraju kost (osteoblaste) te neizravno povećanje crijevne apsorpcije kalcija i povećanje tubularne reapsorpcije kalcija i izlučivanja fosfata putem bubrega.

Farmakodinamički učinci

Teriparatid je lijek koji djeluje na stvaranje kosti te tako liječi osteoporozu. Učinci teriparatida na

skelet ovise o obrascu sistemske izloženosti. Primjena teriparatida jedanput na dan povećava apoziciju novog koštanog tkiva na površini trabekularne i kortikalne kosti tako što jače stimulira aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička djelotvornost

Faktori rizika

Treba uzeti u obzir neovisne faktore rizika, primjerice nizak BMD, dob, prethodne prijelome, prijelome kuka u obiteljskoj anamnezi, ubrzanu koštanu pregradnju te nizak indeks tjelesne mase, kako bi se prepoznale žene i muškarci s povećanim rizikom za osteoporotične prijelome koji bi mogli imati koristi od liječenja.

Treba smatrati da predmenopauzalne žene oboljele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju visok rizik za prijelome ako su već doživjele prijelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koja ih izlaže visokom riziku od prijeloma (npr. mala gustoća kosti [npr. T-vrijednost ≤ -2], dugotrajna terapija visokim dozama glukokortikoida [npr. ≥ 7,5 mg/dan tijekom najmanje 6 mjeseci], visoka aktivnost osnovne bolesti, niska razina spolnih steroida).

Postmenopauzalna osteoporoza

U pivotalno je ispitivanje uključeno 1637 žena u postmenopauzi (prosječna dob 69,5 godina). Na početku ispitivanja je 90% bolesnica imalo jedan ili više prijeloma kralježaka, a prosječna vertebralna mineralna gustoća kosti (BMD) je iznosila 0,82 g/cm^2 (što odgovara T-vrijednosti od -2,6). Svim je bolesnicama ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. Rezultati liječenja teriparatidom u trajanju do 24 mjeseca (medijan: 19 mjeseci) pokazali su statistički značajno smanjenje broja prijeloma (Tablica 2). Kako bi se spriječio jedan ili više novih prijeloma kralježaka, 11 žena je trebalo liječiti tijekom medijana od 19 mjeseci.

Tablica 2. Incidencija prijeloma u žena u postmenopauzi

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativan rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Novi prijelom kralješka (≥ 1) [a]	14,3	5,0 [b]	0,35 (0,22; 0,55)
Višestruki prijelomi kralježaka (≥ 2) [a]	4,9	1,1 [b]	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebralni prijelomi zbog krhkosti[c]	5,5	2,6 [d]	0,47 (0,25; 0,87)
Veliki nevertebralni prijelomi zbog krhkosti (kuk, palčana kost, nadlaktična kost, rebra i zdjelica)	3,9	1,5 [d]	0,38 (0,17; 0,86)

Kratice: N = broj bolesnica slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku skupinu;
CI = interval pouzdanosti.
[a] Incidencija prijeloma kralježaka ocijenjena je u 448 bolesnica koje su primale placebo te 444 bolesnice koje su primale teriparatid, a u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku te tijekom ispitivanja.
[b] $p \leq 0,001$ u usporedbi s placebom
[c] Nije dokazano značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka
[d] $p \leq 0,025$ u usporedbi s placebom.

Nakon 19 mjeseci (medijan) liječenja, BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao se za 9%, a BMD cijelog kuka za 4% ($p < 0,001$) u odnosu na placebo.

Praćenje nakon liječenja: Po završetku liječenja teriparatidom su 1262 žene u postmenopauzi koje su sudjelovale u pivotalnom ispitivanju uključene u ispitivanje praćenja nakon liječenja. Primarni cilj tog ispitivanja bio je prikupiti podatke o sigurnosti primjene teriparatida. Tijekom tog razdoblja praćenja bile su dopuštene druge terapije za osteoporozu, a provedene su i dodatne ocjene prijeloma kralježaka.

Tijekom medijana od 18 mjeseci nakon prekida liječenja teriparatidom broj bolesnica s najmanje jednim novim prijelomom kralješka smanjio se za 41% u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p=0,004).

U otvorenom su ispitivanju 503 postmenopauzalne žene s teškom osteoporozom i prijelomima zbog krhkosti u prethodne 3 godine (83% ih je već bilo liječeno zbog osteoporoze) liječene teriparatidom najdulje 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca je prosječan porast BMD-a u odnosu na početne vrijednosti iznosio 10,5% u lumbalnom dijelu kralježnice, 2,6% u cijelom kuku te 3,9% u vratu bedrene kosti. Prosječan porast BMD-a od 18. do 24. mjeseca liječenja iznosio je 1,4% u lumbalnom dijelu kralježnice, 1,2% u cijelom kuku i 1,6% u vratu bedrene kosti.

U 24-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 4 uključeno je 1360 žena u postmenopauzi s ustanovljenom osteoporozom. 680 ispitanica bilo je randomizirano za primanje teriparatida, a 680 za liječenje peroralnim risedronatom u dozi od 35 mg na tjedan. Srednja vrijednost dobi žena na početku ispitivanja iznosila je 72,1 godinu, a medijan postojećih prijeloma kralježaka iznosio je 2; 57,9% bolesnica prethodno je primalo terapiju bisfosfonatima, dok je njih 18,8% tijekom ispitivanja istodobno uzimalo glukokortikoide.
1013 (74,5%) bolesnica dovršilo je 24-mjesečno praćenje. Srednja vrijednost (medijan) ukupne doze glukokortikoida iznosila je 474,3 (66,2) mg u skupini koja je primala teriparatid te 898,0 (100,0) mg u skupini liječenoj risedronatom. Srednja vrijednost (medijan) unosa vitamina D u skupini koja je primala teriparatid iznosila je 1433 IU na dan (1400 IU na dan), dok je u skupini liječenoj risedronatom iznosila 1191 IU na dan (900 IU na dan). Među ispitanicama u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku i tijekom ispitivanja, incidencija novih prijeloma kralježaka iznosila je 28/516 (5,4%) u skupini liječeni teriparatidom te 64/533 (12,0%) u onoj koja je primala risedronat, relativan rizik (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), p < 0,0001. Ukupna incidencija kliničkih prijeloma (klinički prijelomi kralježaka i nevertebralni prijelomi) iznosila je 4,8% u skupini koja je primala teriparatid te 9,8% u bolesnica liječenih risedronatom, omjer hazarda (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), p=0,0009.

Osteoporoza u muškaraca

U kliničko je ispitivanje uključeno 437 muškaraca (prosječne dobi 58,7 godina) s hipogonadalnom (definirano kao niska jutarnja razina slobodnog testosterona ili povišene razine FSH-a ili LH-a) ili idiopatskom osteoporozom. Početna prosječna T-vrijednost BMD-a bila je -2,2 za kralježnicu, a -2,1 za vrat bedrene kosti. Na početku ispitivanja je 35% bolesnika imalo prijelom kralješka, a 59% njih nevertebralni prijelom.

Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. BMD lumbalnog dijela kralježnice značajno se povećao nakon 3 mjeseca. Nakon 12 mjeseci se BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 5%, a BMD cijelog kuka za 1% u odnosu na primjenu placeba. Međutim, nije se pokazao značajan učinak liječenja na stopu prijeloma.

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Djelotvornost teriparatida u muškaraca i žena (N=428) dugotrajno liječenih sistemskim glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više tijekom najmanje 3 mjeseca) dokazana je u 18-mjesečnoj primarnoj fazi 36-mjesečnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednim lijekom (alendronat 10 mg/dan) kontroliranog ispitivanja. Na početku ispitivanja je 28% bolesnika imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i 800 IU vitamina D na dan.
U ovo su ispitivanje bile uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u predmenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku ispitivanja je prosječna dob postmenopauzalnih žena bila 61 godinu,

prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice im je iznosila -2,7, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Prosječna dob žena u predmenopauzi iznosila je 37 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice bila je -2,5, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 9% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Kod muškaraca je prosječna dob iznosila 57 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice -2,2, primali su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 24% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka.

69% bolesnika je završilo 18-mjesečnu primarnu fazu ispitivanja. U mjerama ishoda nakon 18 mjeseci teriparatid je značajno povećao BMD lumbalnog dijela kralježnice (7,2%) u usporedbi s alendronatom (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatid je povećao BMD cijelog kuka (3,6%) u odnosu na alendronat (2,2%) ($p < 0,01$) kao i BMD vrata bedrene kosti (3,7%) u usporedbi s alendronatom (2,1%) ($p < 0,05$). U bolesnika liječenih teriparatidom se između 18. i 24. mjeseca liječenja BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 1,7%, BMD cijelog kuka za 0,9%, a BMD vrata bedrene kosti za 0,4%.

Analiza RTG snimaka kralježnice za 169 bolesnika liječenih alendronatom i 173 bolesnika liječena teriparatidom nakon 36 mjeseci pokazala je da je do novog prijeloma kralješka došlo u 13 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,7%) u usporedbi s 3 bolesnika iz skupine liječene teriparatidom (1,7%) ($p = 0,01$). Nadalje, nevertebralni prijelom je imalo 15 od 214 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,0%) u usporedbi sa 16 od 214 bolesnika iz skupine koja je primala teriparatid (7,5%) ($p = 0,84$).

U predmenopauzalnih je žena porast BMD-a od početka ispitivanja do 18. mjeseca bio značajno veći u skupini liječenoj teriparatidom u odnosu na skupinu liječenu alendronatom, i to u lumbalnom dijelu kralježnice (4,2% u odnosu na -1,9%; $p<0,001$) te na cijelom kuku (3,8% u odnosu na 0,9%; $p = 0,005$). Međutim, nije se pokazao značajan učinak na stope prijeloma.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 1,7 l/kg. Poluvijek teriparatida je približno 1 sat kad se primjenjuje supkutano, što odražava vrijeme potrebno za apsorpciju s mjesta injiciranja.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma niti izlučivanja teriparatida, no smatra se da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija u jetri i bubrezima.

Eliminacija

Teriparatid se eliminira hepatičkim i ekstrahepatičkim klirensom (približno 62 l/h u žena i 94 l/h u muškaraca).

Starije osobe

Nisu otkrivene razlike u farmakokinetici teriparatida s obzirom na dob (u rasponu od 31 do 85 godina). Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teriparatid nije pokazao genotoksične učinke u standardnom nizu testova. Nije proizveo teratogene učinke u štakora, miševa ni kunića. Nisu opaženi važni učinci u skotnih ženki štakora ili miševa koji su primali teriparatid u dnevnim dozama od 30 do 1000 mikrograma/kg. Međutim, u skotnih ženki kunića je pri dnevnim dozama od 3 do 100 mikrograma/kg došlo do resorpcije fetusa i smanjene

veličine legla. Zabilježena embriotoksičnost u kunića možda je povezana s njihovom značajno većom osjetljivošću na djelovanje PTH-a na ionizirani kalcij u krvi u usporedbi s glodavcima.

Štakori koji su gotovo čitavog života svakodnevno primali injekcije imali su o dozi ovisnu, pojačanu formaciju kosti i povećanu incidenciju osteosarkoma, najvjerojatnije zbog epigenetičkog mehanizma. Teraparatid nije doveo do povećanja incidencije niti jednog drugog tipa neoplazmi u štakora. S obzirom na razlike u fiziologiji kosti između štakora i ljudi, klinička je važnost ovih nalaza vjerojatno neznatna. Nisu zabilježeni tumori kosti u ovarijektomiranih ženki majmuna tretiranih teriparatidom 18 mjeseci, kao niti tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja nakon završetka primjene lijeka. Nadalje, slučajevi osteosarkoma nisu zabilježeni ni u kliničkim ispitivanjima ni tijekom ispitivanja praćenja nakon liječenja.

Istraživanja na životinjama pokazala su da izrazito smanjen krvni protok kroz jetru smanjuje izloženost PTH-a glavnom sustavu razgradnje (Kupfferovim stanicama) te posljedično smanjuje klirens PTH(1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
manitol
metakrezol
natrijev acetat trihidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska stabilnost lijeka u primjeni tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C.
S mikrobiološkog aspekta, nakon otvaranja, lijek se može čuvati najdulje 28 dana unutar navedenog roka valjanosti, na temperaturi od 2°C do 8°C.
Za drugačije vrijeme i uvjete čuvanja lijeka u primjeni odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) cijelo vrijeme. Napunjenu brizgalicu je potrebno vratiti u hladnjak odmah nakon primjene.
Ne zamrzavati. Držite zatvarač brizgalice na napunjenoj brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Naprava za injiciranje se ne smije čuvati s pričvršćenom iglom.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2,4 ml otopine što odgovara 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

Veličine pakiranja:
1 napunjena brizgalica ili 3 napunjene brizgalice u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Terrosa otopina za injekciju isporučuje se u napunjenoj brizgalici. Igle za injekciju nisu uključene u pakiranje ovog lijeka.

Jednu napunjenu brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik.
Napunjena brizgalica se može koristiti s iglama za injekciju izrađenima sukladno ISO standardu za igle za brizgalicu, veličine 29 - 31 G (promjer: 0,25 - 0,33 mm) i duljine 5 mm – 12,7 mm, koje su namijenjene samo za supkutanu injekciju.
Za svaku se injekciju mora upotrijebiti nova sterilna igla za brizgalicu.

Prije početka uzimanja novog Terrosa Pen uvijek se mora provjeriti rok valjanosti na naljepnici na svakoj napunjenoj brizgalici. Kako bi se izbjegle pogreške u primjeni lijeka, kod nove napunjene brizgalice pazite da je datum početka njegove primjene najmanje 28 dana prije isteka njegovog roka valjanosti.

Također je potrebno zapisati datum prve injekcije na vanjskom pakiranju lijeka Terrosa (vidjeti predviđeno mjesto na kutiji: {Prva primjena:}).

Prije primjene napunjene brizgalice po prvi put, bolesnik mora pročitati i razumjeti upute o korištenju napunjene brizgalice koje su priložene uz napunjenu brizgalicu.

Nakon svake injekcije zatvarač napunjene brizgalice treba vratiti natrag na brizgalicu i brizgalicu vratiti u hladnjak.

Svaku napunjenu brizgalicu treba na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana od prve uporabe, čak i ako nije potpuno prazna.

Terrosa se ne smije primijeniti ako je otopina zamućena, obojana ili sadrži vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1159/004 [1 napunjena brizgalica]
EU/1/16/1159/005 [3 napunjene brizgalice]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. siječnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Richter BioLogics GmbH
Dengelsberg
24796 Bovenau
NJEMAČKA

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
MAĐARSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ULOŠKA

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.
Jedan uložak sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, manitol, metakrezol, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak
3 uloška

28 doza
3x28 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

Uključiti QR kod
www.terrosapatient.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Koristiti samo s brizgalicom Terrosa Pen.
Ne uklanjajte uložak iz brizgalice tijekom 28 dana primjene.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Baciti uložak 28 dana nakon prve primjene.

Prva primjena: 1. ...../2. ...../3. .....*{tekst osjenčan sivom bojom odnosi se na pakiranje s 3 uloška}*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1159/001 [1 uložak]
EU/1/16/1159/002 [3 uloška]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Terrosa uložak

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA S ULOŠKOM I BRIZGALICOM

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.
Jedan uložak sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, manitol, metakrezol, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak Terrosa
1 brizgalica Terrosa Pen

28 doza

Ne prodaje se odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pakiranje s uloškom i brizgalicom treba upotrijebiti za početak liječenja. Ne uklanjajte uložak iz brizgalice tijekom 28 dana primjene.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za uporabu brizgalice Terrosa Pen.
Za supkutanu primjenu.

Uključiti QR kod
www.terrosapatient.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Koristiti samo s brizgalicom Terrosa Pen.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Baciti uložak 28 dana nakon prve primjene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1159/003 [pakiranje s uloškom i brizgalicom]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Terrosa uložak i brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA ZA ULOŽAK

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.
Jedan uložak sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, manitol, metakrezol, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 uložak

28 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

Uključiti QR kod
www.terrosapatient.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Koristiti samo s brizgalicom Terrosa Pen.
Ne uklanjajte uložak iz brizgalice tijekom 28 dana primjene.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Baciti uložak 28 dana nakon prve primjene.

Prva primjena: .....

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Terrosa uložak

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA POKLOPCA

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RG-emblem

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za supkutanu primjenu *{1x}*
s.c. *{3x}*

Čuvati u hladnjaku.

28 doza

Koristiti samo s brizgalicom Terrosa Pen.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Terrosa 20 µg/80 µl injekcija
teriparatid

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
teriparatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.
Jedna napunjena brizgalica sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, manitol, metakrezol, voda za injekcije, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica
3 napunjene brizgalice

28 doza
3x28 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

Uključiti QR kod
www.terrosapatient.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Baciti napunjenu brizgalicu 28 dana nakon prve primjene.

Prva primjena: 1. ...../2. ...../3. .....*{tekst osjenčan sivom bojom odnosi se na pakiranje s 3 uloška}*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Napunjenu brizgalicu je potrebno vratiti u hladnjak odmah nakon primjene.
Ne zamrzavati.
Držite zatvarač brizgalice na napunjenoj brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1159/004 [1 napunjena brizgalica]
EU/1/16/1159/005 [3 napunjene brizgalice]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Terrosa napunjena brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Terrosa 20 µg/80 µl injekcija
teriparatid

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,4 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

28 doza

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Terrosa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Terrosa
3. Kako primjenjivati lijek Terrosa
4. Moguće nuspojave
5 Kako čuvati lijek Terrosa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Terrosa i za što se koristi

Terrosa sadrži djelatnu tvar teriparatid, koja se koristi za jačanje kostiju i smanjuje rizik od prijeloma tako što potiče stvaranje kosti.

Terrosa se koristi za liječenje osteoporoze u odraslih osoba. Osteoporoza je bolest koja kosti čini tankima i krhkima. Ta je bolest osobito česta u žena nakon menopauze, no može se javiti i u muškaraca. Osteoporoza se često javlja i u bolesnika koji primaju lijekove koji se nazivaju kortikosteroidi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Terrosa

Nemojte primjenjivati lijek Terrosa
- ako ste alergični na teriparatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate visoke razine kalcija u krvi (otprije postojeća hiperkalcijemija).
- ako imate ozbiljnih tegoba s bubrezima.
- ako ste ikada imali rak kosti ili su se neke druge vrste raka proširile (metastazirale) u kosti.
- ako bolujete od određenih bolesti kostiju. Ako imate neku koštanu bolest, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako imate nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, što znači da možda bolujete od Pagetove bolesti kostiju (bolest kod koje dolazi do abnormalnih promjena na kostima). Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.
- ako ste primili terapiju zračenjem koja je obuhvaćala kosti.
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza
Terrosa može povećati količinu kalcija u krvi ili mokraći.

Obratite se svom liječniku prije ili tijekom liječenja lijekom Terrosa:
- ako imate stalne mučnine, povraćate, imate zatvor, osjećate nedostatak energije ili slabost u mišićima. To mogu biti znakovi prekomjerne količine kalcija u krvi.
- ako patite od bubrežnih kamenaca ili ste nekada imali bubrežne kamence.

- ako imate tegoba s bubrezima (umjereno oštećenje bubrega).

U nekih se bolesnika nakon prvih nekoliko doza lijeka Terrosa može javiti omaglica ili ubrzano kucanje srca. Prve injekcije lijeka Terrosa primijenite na mjestu gdje možete odmah sjesti ili leći ako osjetite omaglicu.

Ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Prije stavljanja uloška u Terrosa Pen zapišite broj serije (Lot) uloška i datum njegove prve injekcije na vanjsku kutiju uloška. Te informacije trebate navesti pri prijavljivanju bilo kakvih nuspojava.

Terrosa se ne smije primjenjivati u odraslih osoba u rastu.

Djeca i adolescenti
Terrosa se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Terrosa
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.
To je važno jer neki lijekovi mogu imati međudjelovanje s teriparatidom (npr. digoksin/digitalis, lijek za liječenje srčanih bolesti).

Trudnoća i dojenje
Nemojte primjenjivati lijek Terrosa ako ste trudni ili dojite. Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene lijeka Terrosa. Ako zatrudnite tijekom primjene lijeka Terrosa, lijek Terrosa treba prekinuti. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon injekcije lijeka Terrosa neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu. Ako osjetite omaglicu, ne smijete upravljati vozilima i strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Terrosa sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Terrosa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 20 mikrograma (što odgovara 80 mikrolitara) jedanput na dan, a primjenjuje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u bedro ili trbuh.

Kako ne biste zaboravili primijeniti lijek, injicirajte ga svakoga dana u približno isto vrijeme. Lijek Terrosa možete injicirati u vrijeme obroka. Svakodnevno primjenjujte injekcije lijeka Terrosa sve dok Vam ih liječnik propisuje. Liječenje lijekom Terrosa ne smije trajati dulje od 24 mjeseca. Tijekom života ne smijete primiti više od jednog 24-mjesečnog ciklusa liječenja.

Liječnik će Vam možda savjetovati da uz lijek Terrosa uzimate kalcij i vitamin D. Liječnik će Vam reći koliko kalcija i vitamina D trebate uzimati svakoga dana.

Lijek Terrosa može se primjenjivati neovisno o uzimanju hrane.

Ulošci Terrosa namijenjeni su za uporabu samo sa Terrosa Pen višedoznim sustavom za isporuku lijeka namijenjenim za višekratnu uporabu i kompatibilnim iglama za brizgalicu. Brizgalica i igle za injekciju nisu uključene u pakiranje lijeka Terrosa. Međutim, za sam početak liječenja treba

upotrijebiti pakiranje s uloškom i brizgalicom, koje sadrži jednu unutarnju kutiju s uloškom Terrosa i jednu unutarnju kutiju s Terrosa Pen brizgalicom.
Brizgalica se može koristiti s iglama za injekciju izrađenima sukladno ISO standardu za igle za brizgalicu, veličine 29 - 31 G (promjer: 0,25 - 0,33 mm) i duljine 5 mm – 12,7 mm, koje su namijenjene samo za supkutanu injekciju.

Prije prve uporabe, stavite uložak u brizgalicu. Za ispravnu primjenu ovog lijeka vrlo je važno pažljivo slijediti detaljne upute za uporabu brizgalice koje su priložene uz brizgalicu.

Upotrijebite novu iglu za svaku injekciju kako biste spriječili kontaminaciju i sigurno je zbrinite nakon uporabe.
Nikada ne spremajte brizgalicu s pričvršćenom iglom.
Nikada ne dijelite svoju brizgalicu s drugim osobama.
Ne koristite Terrosa Pen za injektiranje drugog lijeka (npr. inzulina).
Brizgalica je prilagođena samo za uporabu s lijekom Terrosa.
Nemojte ponovno puniti uložak.
Nemojte prebacivati lijek u štrcaljku.

Lijek Terrosa trebate injektirati ubrzo nakon što ste brizgalicu s umetnutim uloškom izvadili iz hladnjaka. Vratite brizgalicu s umetnutim uloškom u hladnjak odmah nakon uporabe. Nemojte uklanjati uložak iz brizgalice nakon svake primjene brizgalice. Čuvajte ga u držaču za uložak tijekom svih 28 dana primjene.

Priprema brizgalice za uporabu
- Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka Terrosa uvijek pročitajte upute za uporabu za Terrosa Pen koje su priložene u kutiji s brizgalicom.
- Operite ruke prije rukovanja uloškom ili brizgalicom.
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici uloška prije umetanja uloška u brizgalicu. Pazite da je ostalo najmanje 28 dana prije isteka roka valjanosti. Stavite uložak u brizgalicu prije prve uporabe kako je navedeno u uputama za brizgalicu. Zapišite u kalendar broj serije (Lot) svakog uloška i datum njegovog prvog injektiranja. Na kutiji lijeka Terrosa potrebno je također zapisati datum prve injekcije (pogledajte predviđen prostor na kutiji: {Prva primjena:}).
- Nakon stavljanja novog uloška i prije prve injekcije iz tog uloška pripremite brizgalicu u skladu s priloženim uputama. Nakon primjene prve doze, nemojte ponovno pripremati brizgalicu.

Injektiranje lijeka Terrosa
- Prije nego injektirate lijek Terrosa, očistite kožu na mjestu gdje namjeravate injektirati (bedro ili trbuh) prema uputama Vašeg liječnika.
- Nježno primite nabor očišćene kože i ubodite iglu ravno u kožu. Pritisnite gumb za istiskivanje i držite ga pritisnutog sve dok se pokazivač doze ne vrati u početni položaj.
- Nakon injektiranja ostavite iglu u koži šest sekundi kako biste bili sigurni da ste primili cjelokupnu dozu.
- Čim ste završili injektiranje, stavite vanjsku zaštitnu kapicu na iglu brizgalice i okrećući suprotno od kazaljke na satu uklonite iglu s brizgalice. To će očuvati ostatak lijeka Terrosa sterilnim i spriječiti curenje iz brizgalice. Također će zaustaviti prodiranje zraka u uložak i spriječiti začepljenje igle.
- Vratite kapicu na brizgalicu. Ostavite uložak u brizgalici.

Ako primijenite više lijeka Terrosa nego što ste trebali
Ako ste greškom primijenili više lijeka Terrosa nego što ste trebali, javite se svom liječniku ili ljekarniku.
Očekivani učinci predoziranja mogu biti mučnina, povraćanje, omaglica i glavobolja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Terrosa
Ako ste zaboravili injekciju ili ne možete primijeniti svoj lijek u uobičajeno vrijeme, injektirajte ga što prije istoga dana. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Terrosa
Ako razmišljate o prekidu liječenja lijekom Terrosa, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će Vas savjetovati i odlučiti koliko dugo se trebate liječiti lijekom Terrosa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najčešće nuspojave su bol u udovima (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba). Druge česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba) uključuju mučninu, glavobolju i omaglicu. Ako osjetite omaglicu (ošamućenost) nakon injekcije, sjednite ili legnite dok se ne budete osjećali bolje. Ako se ne osjećate bolje, nazovite liječnika prije nego nastavite liječenje. Zabilježeni su slučajevi nesvjestice nakon primjene teriparatida.

Ako imate neugodu oko mjesta injiciranja, poput crvenila kože, boli, oticanja, svrbeža, nastanka modrica ili blagog krvarenja (može se javiti često), te bi se nuspojave trebale povući za nekoliko dana ili tjedana. Ako se ne povuku, obratite se liječniku.

U nekih su se bolesnika rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) pojavile alergijske reakcije, koje su uključivale nedostatak zraka, oticanje lica, osip i bol u prsnom košu. Te su se reakcije obično dešavale ubrzo nakon injekcije. U rijetkim se slučajevima mogu pojaviti ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti opasne po život, uključujući anafilaksiju.

Ostale nuspojave uključuju:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povišene razine kolesterola u krvi
- depresija
- bol živaca u nozi
- nesvjestica
- osjećaj vrtnje
- nepravilno kucanje srca
- zaduha
- pojačano znojenje
- grčevi mišića
- nedostatak energije
- umor
- bol u prsištu
- nizak krvni tlak
- žgaravica (bol ili pečenje neposredno ispod prsne kosti)
- povraćanje
- izbočenje dijela želuca kroz ošit (hijatalna hernija)
- niska razina hemoglobina ili malen broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- ubrzano kucanje srca
- neuobičajen zvuk srca
- nedostatak zraka
- hemoroidi
- istjecanje mokraće
- pojačan nagon na mokrenje
- porast tjelesne težine
- bubrežni kamenci
- bol u mišićima i zglobovima. Neki su bolesnici imali jake grčeve ili bolove u leđima, što je

dovelo do prijema u bolnicu.
- povišene razine kalcija u krvi
- povišene razine mokraćne kiseline u krvi
- povišene razine enzima koji se zove alkalna fosfataza

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- smanjena bubrežna funkcija, uključujući zatajenje bubrega
- oticanje, uglavnom šaka, stopala i nogu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Terrosa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i ulošku iza oznake „Rok valjanosti" i „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (od 2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Terrosa se može primjenjivati najdulje 28 dana nakon prve injekcije ako se uložak/brizgalica s umetnutim uloškom čuva u hladnjaku (2°C do 8°C).

Pazite da uložak ne stavljate blizu zamrzivača u hladnjaku da se ne bi zamrznuo. Lijek Terrosa se ne smije upotrijebiti ako je zamrznut ili je bio zamrznut.

Svaki uložak morate na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana od prve uporabe, čak i ako nije potpuno prazan.

Terrosa sadrži bistru i bezbojnu otopinu. Terrosa se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice ili je otopina zamućena ili obojana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Terrosa sadrži
- Djelatna tvar je teriparatid. Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida. Jedan uložak od 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).
- Drugi sastojci su: ledena acetatna kiselina, manitol, metakrezol, natrijev acetat trihidrat, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije (pogledajte odlomak „Terrosa sadrži natrij" u dijelu 2).

Kako Terrosa izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Terrosa je bezbojna i bistra otopina za injekciju (injekcija). Dostupan je u ulošku. Jedan uložak sadrži 2,4 ml otopine, što je dovoljno za 28 doza.

Veličine pakiranja: 1 uložak ili 3 uloška u plastičnom podlošku koji je zatvoren poklopcem od folije i

pakiran u kutiju.
Terrosa pakiranje s uloškom i brizgalicom: 1 Terrosa uložak u plastičnom podlošku koji je zatvoren poklopcem od folije i pakiran u unutarnju kutiju i 1 Terrosa Pen brizgalica pakirana u unutarnju kutiju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su i skeniranjem QR koda koji se nalazi u nastavku ili na vanjskom pakiranju pomoću pametnog telefona. Iste informacije dostupne su također na sljedećem URL-u: www.terrosapatient.com

Uključiti QR kod

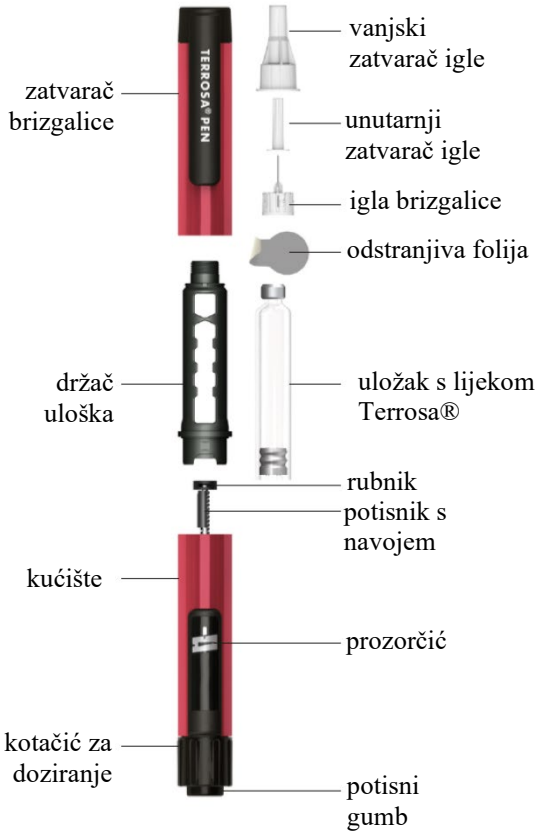
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Upute za uporabu
Terrosa Pen

Injekcijska brizgalica za višekratnu uporabu s uloščima lijeka Terrosa za supkutanu injekciju

Prilikom uporabe brizgalice Terrosa Pen uvijek slijedite upute navedene u nastavku i na poleđini.

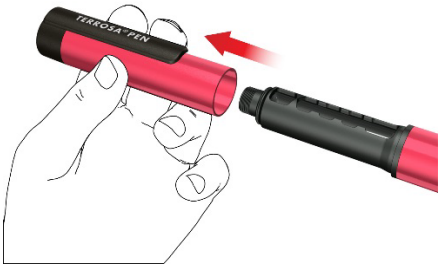
Dijelovi brizgalice Terrosa Pen



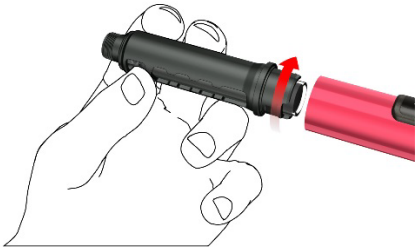
potisni gumb; prozorčić; potisnik s navojem; rubnik; uložak s lijekom Terrosa; odstranjiva folija; igla brizgalice; unutarnji zatvarač igle; vanjski zatvarač igle; zatvarač brizgalice; držač uloška; kotačić za doziranje; kućište

Priprema brizgalice – Prva primjena/zamjena uloška
Zapišite datum prve injekcije iz svakog novog uloška. Tako ćete znati kada je potrošeno 28 dnevnih doza iz uloška (pogledajte odlomke „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2 i „Priprema brizgalice za uporabu“ u dijelu 3 upute o lijeku za lijek Terrosa).
Slijedite upute u nastavku svaki puta kada u brizgalicu Terrosa Pen umećete novi uložak s lijekom Terrosa. Nemojte ponavljati ovaj postupak prije svake dnevne injekcije jer inače nećete imati dovoljno lijeka Terrosa za 28 dana.
Pročitajte zasebnu uputu o lijeku za uloške lijeka Terrosa.

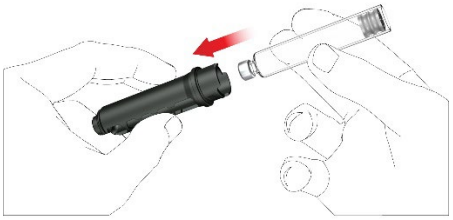
A: Skinite zatvarač s brizgalice.



B: Zakrenite i odvojite držač uloška (bajunetni spoj).



C: Ako mijenjate uložak, izvadite prazni uložak. Umetnite novi uložak s lijekom Terrosa u držač uloška tako da najprije uđe metalni zatvarač uloška.



D: Prstom pažljivo gurnite potisnik s navojem, ravno, koliko god ide. Ovaj korak nije potreban ako je potisnik već u početnom položaju, kao što je to slučaj kod prve primjene. Potisnik s navojem ne može se potpuno ugurati u kućište brizgalice.



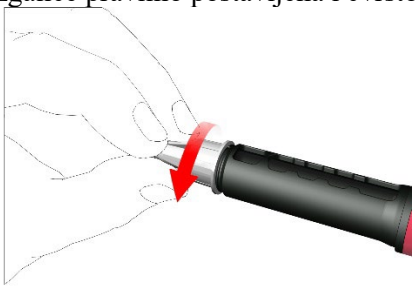
E: Pričvrstite držač uloška na kućište tako da ga zakrenete za 90 stupnjeva, dok se ne zaustavi.



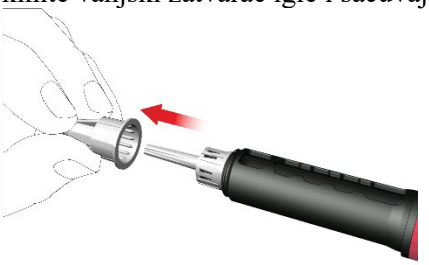
F: Pričvrstite novu iglu na brizgalicu kako je opisano u nastavku:
• Skinite odstranjivu foliju.



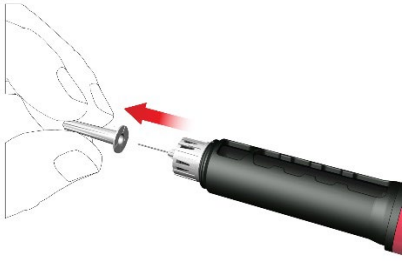
• Navijte iglu brizgalice na držač uloška okrećući je u smjeru kazaljke na satu. Uvjerite se da je igla brizgalice pravilno postavljena i čvrsto spojena s držačem uloška.



• Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga.



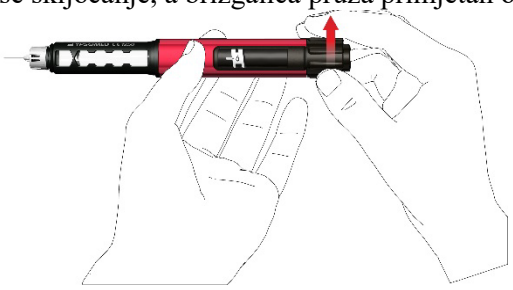
• Skinite i bacite unutarnji zatvarač igle.



Prilikom pričvršćivanja igle može iscuriti nekoliko kapljica lijeka. To je normalno.

G: Provjera protoka
Nakon umetanja novog uloška i prije prve injekcije s novim uloškom potrebno je provjeriti protok i testirati brizgalicu.
• Okrećite kotačić za doziranje u smjeru kazaljke na satu sve dok se u prozorčiću za prikaz doze ne pojavi znak kapljice. Uvjerite se da su dvije pokazne linije poravnate. Tijekom namještanja doze čuje

se škljocanje, a brizgalica pruža primjetan otpor.

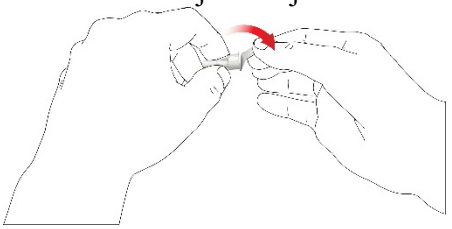


• Držite brizgalicu s **iglom usmjerenom prema gore**.
• Pritisnite potisni gumb do kraja. Držite ga pritisnutim sve dok se pokazivač doze ne vrati u početni položaj. Iz vrha igle mora iscuriti nekoliko kapljica lijeka.
Ako ne iscuri nijedna kapljica lijeka, ponavljajte korak G sve dok ne vidite nekoliko kapljica. Nemojte ponoviti korak G više od četiri puta, već slijedite upute u dijelu 'Rješavanje problema' na poleđini ove upute.

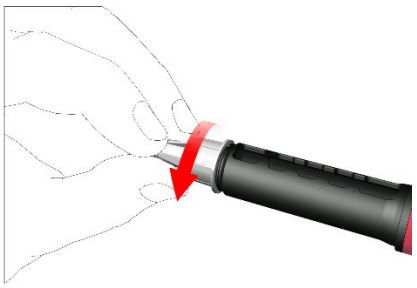


Primjena lijeka uz pomoć brizgalice Terrosa Pen
Temeljito operite ruke sapunom da biste minimizirali rizik od infekcije.
Pripremite:
• brizgalicu Terrosa Pen s umetnutim uloškom
• iglu kompatibilnu s brizgalicom
• neprobojan spremnik za odlaganje oštrih predmeta za iskorištene igle
Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je tekućina u **ulošku zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.**
Pročitajte zasebnu uputu o lijeku za Terrosa uloške.

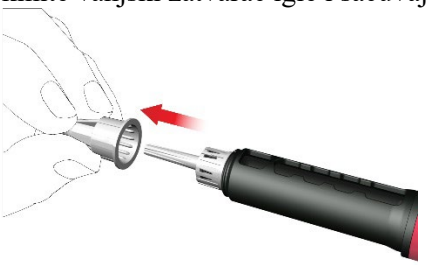
1. Pričvrstite iglu na brizgalicu
Upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Nemojte upotrijebiti iglu ako je pakiranje oštećeno ili ako ga niste Vi otvorili.
Napomena: Iglu ne morate mijenjati ako brizgalicu koristite odmah nakon pripreme. U tom slučaju prijeđite na korak '2. Namještanje doze i injiciranje'.
• Skinite odstranjivu foliju.



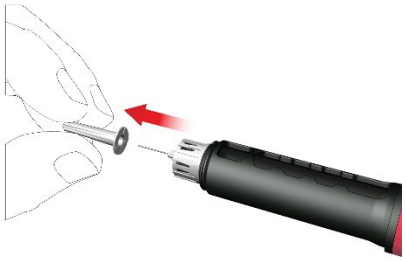
• Navijte iglu brizgalice na držač uloška okrećući je u smjeru kazaljke na satu. Uvjerite se da je igla brizgalice pravilno postavljena i čvrsto spojena s držačem uloška.



• Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga.



• Skinite i bacite unutarnji zatvarač igle.

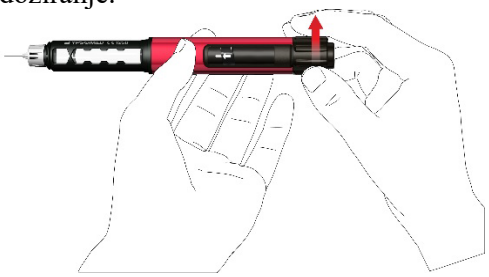


Prilikom pričvršćivanja igle može iscuriti nekoliko kapljica lijeka. To je normalno.

2. Namještanje doze i injiciranje

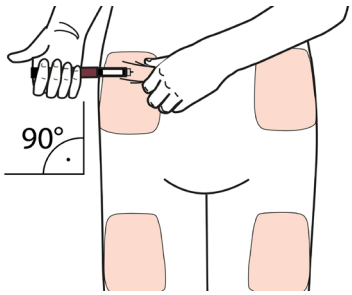
Upozorenje: Uvjerite se da primjenjujete odgovarajući lijek. Provjerite naljepnicu uloška prije umetanja u držač uloška.

• Da biste namjestili fiksnu dnevnu dozu od 80 mikrolitara, okrećite kotačić za doziranje u smjeru kazaljke na satu sve dok se ne zaustavi i više se ne može okretati. Uvjerite se da je u prozorčiću prikazan znak strelice i da je poravnat s pokaznom linijom. Tijekom namještanja doze čuje se škljocanje, a brizgalica pruža primjetan otpor. Nemojte pokušavati na silu dalje okretati kotačić za doziranje.



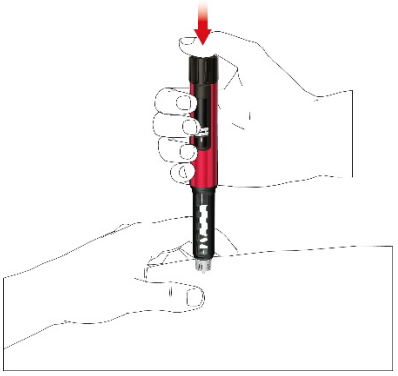
Napomena: Ako uložak sadrži manje od 80 mikrolitara lijeka, kotačić za doziranje ne može se okrenuti u smjeru kazaljke na satu sve do prikaza znaka strelice. U tom slučaju skinite iglu s brizgalice, zamijenite uložak i provjerite protok slijedeći korake za pripremu brizgalice.

• Odaberite odgovarajuće mjesto za injiciranje i pripremite kožu prema uputama liječnika. Palcem i kažiprstom nježno uhvatite nabor kože. Nježno ubodite iglu ravno u kožu, kao što je prikazano na slici.



Upozorenje: Pazite da se igla ne savije ili slomi. Nemojte naginjati brizgalicu nakon što iglu ubodete u kožu. Naginjanje brizgalice može dovesti do savijanja ili lomljenja igle. Slomljena igla može se zaglaviti u koži. Odmah se obratite liječniku ako Vam se slomljena igla zaglavi u koži.

• Pritisnite potisni gumb i držite ga pritisnutim sve dok se pokazivač doze ne vrati u početni položaj. Zadržite iglu u kožnom naboru još 6 sekundi.

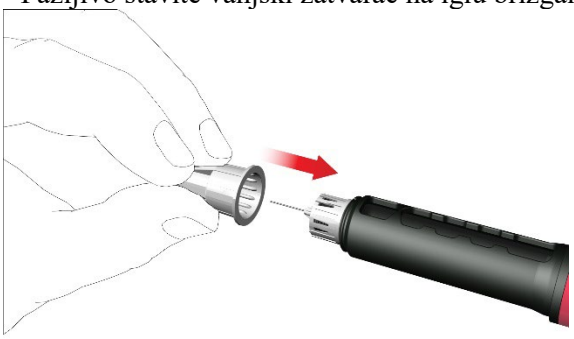


• Polako izvucite iglu iz kože. Provjerite je li prozorčić u početnom položaju kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu dozu.

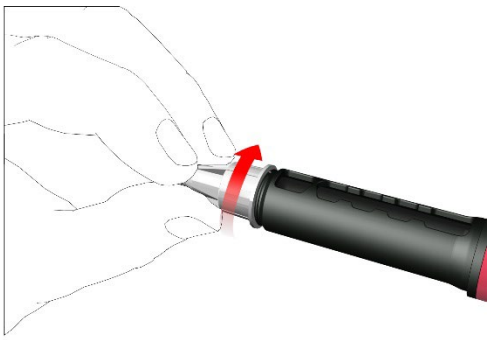


3. Uklanjanje igle s brizgalice

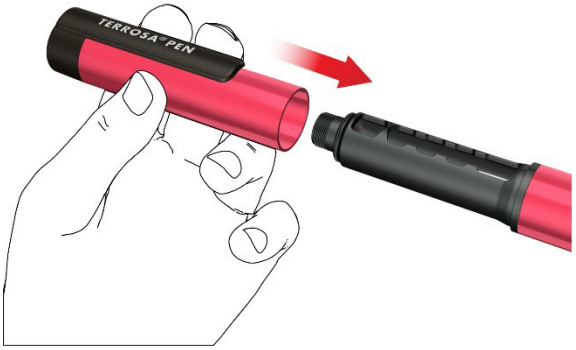
• Pažljivo stavite vanjski zatvarač na iglu brizgalice.



• Navijte zatvarač igle u smjeru suprotnom od kazaljke na satu da biste skinuli iglu s brizgalice. Zbrinite je na odgovarajući način, primjerice u neprobojan spremnik za odlaganje oštrih predmeta.



4. Pričvrstite zatvarač brizgalice natrag na brizgalicu
• Nemojte vaditi uložak iz brizgalice Terrosa Pen sve dok se ne isprazni.
• Nakon svake uporabe pričvrstite zatvarač brizgalice natrag na brizgalicu.



• Odmah nakon uporabe vratite brizgalicu Terrosa Pen s umetnutim uloškom u hladnjak, na temperaturu između 2 i 8 °C.

Napomena za zdravstvene radnike
Umjesto uputa o rukovanju i zbrinjavaju igala mogu se primjenjivati lokalni propisi te važeći protokoli za ustanove i zdravstvene radnike.

Dodatne informacije
Ova brizgalica za višekratnu uporabu namijenjena je za jednostavnu primjenu fiksnih doza lijeka Terrosa za liječenje osteoporoze. Jedan uložak s lijekom Terrosa sadrži 28 fiksnih doza od 80 mikrolitara lijeka Terrosa.
Brizgalicu Terrosa Pen koristite isključivo prema uputama liječnika te u skladu s ovim uputama za uporabu i uputom o lijeku Terrosa.
Brizgalicu Terrosa Pen mogu primjenjivati samostalno bolesnici u dobi od 18 i više godina ili im je mogu primijeniti zdravstveni radnici ili treće osobe, primjerice odrasli srodnici.
Brizgalicu Terrosa Pen ne smiju primjenjivati slijepi ni slabovidni bolesnici bez pomoći pravilno obučene i tjelesno sposobne osobe. Obratite se liječniku ako imate poteškoća sa sluhom ili rukovanjem brizgalicom.

Igle za brizgalicu namijenjene su isključivo za jednokratnu uporabu, a uložak s lijekom Terrosa smije koristiti samo jedna osoba.

Čuvanje i održavanje brizgalice Terrosa Pen
• Pažljivo rukujte brizgalicom. Pazite da Vam brizgalica ne padne i da njome ne udarite o tvrdu površinu. Zaštitite je od vode, prašine i vlage.
• Za čišćenje brizgalice Terrosa Pen dovoljna je vlažna krpa. Nemojte koristiti alkohol ni druga otapala ili sredstva za čišćenje. Nikada nemojte brizgalicu Terrosa Pen uranjati u vodu jer biste je mogli oštetiti.
• Nemojte upotrijebiti brizgalicu Terrosa Pen ako je oštećena ili ako imate bilo kakve sumnje u njezin

ispravan rad.
• Brizgalice Terrosa Pen s umetnutim uloškom moraju se prevoziti i čuvati na temperaturama navedenima u uputi o lijeku Terrosa, koja dolazi zasebno.
• Čuvajte brizgalicu Terrosa Pen, uloške i igle izvan dohvata djece.
• Nemojte čuvati brizgalicu Terrosa Pen s pričvršćenom iglom, jer bi se u ulošku mogli pojaviti mjehurići zraka.

Zbrinjavanje brizgalice Terrosa Pen i iskorištenog pomoćnog pribora
Rok trajanja brizgalice Terrosa Pen je dvije godine. Prije odlaganja brizgalice Terrosa Pen uvijek skinite iglu i izvadite uložak. Igle i iskorišteni ulošci moraju se zbrinuti zasebno i na siguran način. Brizgalicu Terrosa Pen možete zbrinuti prema uputama lokalnih nadležnih tijela.

Upozorenja

Slijedite upute navedene u ovim uputama za uporabu. Ako ne budete slijedili upute, postoji rizik od primjene pogrešnog lijeka ili pogrešne doze te prijenosa bolesti ili infekcije. U slučaju bilo kakvih zdravstvenih tegoba odmah zatražite savjet liječnika.

Rješavanje problema
Ako imate bilo kakvih problema s uporabom brizgalice Terrosa Pen, slijedite upute u tablici:

Problem	**Rješenje**
1. U ulošku se vide mjehurići zraka.	Mjehurić zraka neće utjecati na dozu niti Vam naškoditi.
2. Ne mogu pričvrstiti iglu.	Upotrijebite drugu iglu.
3. Igla je slomljena/savijena/zakrivljena.	Upotrijebite drugu iglu.
4. Tijekom namještanja doze ne čuje se škljocanje.	Nemojte upotrijebiti tu brizgalicu.
5. Tijekom pripreme brizgalice (korak 'G: Provjera protoka') iz igle ne izlazi lijek.	Zamijenite iglu i ponovite postupak provjere protoka kako je opisano u dijelovima o pripremi brizgalice 'F' i 'G'. Ako iz igle i dalje ne izlazi lijek, nemojte upotrijebiti tu brizgalicu.
6. Kotačić za doziranje ne može se okrenuti u smjeru kazaljke na satu do znaka strelice.	U ulošku je ostalo manje od 80 mikrolitara lijeka Terrosa. Zamijenite uložak i iglu brizgalice te provjerite protok u skladu s uputama za pripremu brizgalice.
7. Prozorčić se nije vratio u početni položaj nakon injekcije.	Nemojte ponoviti injekciju istoga dana. Sljedeći dan upotrijebite novu iglu za injiciranje lijeka. Namjestite dozu i injicirajte lijek kako je opisano u dijelu '2. Namještanje doze i injiciranje'. Ako se prozorčić ponovno ne vrati u početni položaj nakon injekcije, nemojte upotrijebiti tu brizgalicu.
8. Iz brizgalice curi lijek.	Nemojte upotrijebiti tu brizgalicu.
9. Nehotično sam okrenu/la kotačić za doziranje u smjeru kazaljke na satu nakon injekcije. Kako da vratim kotačić za doziranje u početni položaj?	Nemojte pritiskati potisni gumb. Jednostavno okrenite kotačić za doziranje u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i tako ga vratite u početni položaj.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Terrosa 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
teriparatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Terrosa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Terrosa
3. Kako primjenjivati lijek Terrosa
4. Moguće nuspojave
5 Kako čuvati lijek Terrosa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Terrosa i za što se koristi

Terrosa sadrži djelatnu tvar teriparatid, koja se koristi za jačanje kostiju i smanjuje rizik od prijeloma tako što potiče stvaranje kosti.

Terrosa se koristi za liječenje osteoporoze u odraslih osoba. Osteoporoza je bolest koja kosti čini tankima i krhkima. Ta je bolest osobito česta u žena nakon menopauze, no može se javiti i u muškaraca. Osteoporoza se često javlja i u bolesnika koji primaju lijekove koji se nazivaju kortikosteroidi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Terrosa

Nemojte primjenjivati lijek Terrosa
- ako ste alergični na teriparatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate visoke razine kalcija u krvi (otprije postojeća hiperkalcijemija).
- ako imate ozbiljnih tegoba s bubrezima.
- ako ste ikada imali rak kosti ili su se neke druge vrste raka proširile (metastazirale) u kosti.
- ako bolujete od određenih bolesti kostiju. Ako imate neku koštanu bolest, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako imate nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, što znači da možda bolujete od Pagetove bolesti kostiju (bolest kod koje dolazi do abnormalnih promjena na kostima). Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.
- ako ste primili terapiju zračenjem koja je obuhvaćala kosti.
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza
Terrosa može povećati količinu kalcija u krvi ili mokraći.

Obratite se svom liječniku prije ili tijekom liječenja lijekom Terrosa:
- ako imate stalne mučnine, povraćate, imate zatvor, osjećate nedostatak energije ili slabost u mišićima. To mogu biti znakovi prekomjerne količine kalcija u krvi.
- ako patite od bubrežnih kamenaca ili ste nekada imali bubrežne kamence.

- ako imate tegoba s bubrezima (umjereno oštećenje bubrega).

U nekih se bolesnika nakon prvih nekoliko doza lijeka Terrosa može javiti omaglica ili ubrzano kucanje srca. Prve injekcije lijeka Terrosa primijenite na mjestu gdje možete odmah sjesti ili leći ako osjetite omaglicu.

Ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Prije primjene nove napunjene brizgalice zapišite broj serije (Lot) lijeka i datum njegove prve injekcije na vanjsku kutiju napunjene brizgalice i na kalendar. Te informacije trebate navesti pri prijavljivanju bilo kakvih nuspojava.

Terrosa se ne smije primjenjivati u odraslih osoba u rastu.

Djeca i adolescenti
Terrosa se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Terrosa
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.
To je važno jer neki lijekovi mogu imati međudjelovanje s teriparatidom (npr. digoksin/digitalis, lijek za liječenje srčanih bolesti).

Trudnoća i dojenje
Nemojte primjenjivati lijek Terrosa ako ste trudni ili dojite. Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene lijeka Terrosa. Ako zatrudnite tijekom primjene lijeka Terrosa, lijek Terrosa treba prekinuti. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon injekcije lijeka Terrosa neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu. Ako osjetite omaglicu, ne smijete upravljati vozilima i strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Terrosa sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Terrosa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 20 mikrograma (što odgovara 80 mikrolitara) jedanput na dan, a primjenjuje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u bedro ili trbuh.

Kako ne biste zaboravili primijeniti lijek, injicirajte ga svakoga dana u približno isto vrijeme. Lijek Terrosa možete injicirati u vrijeme obroka.

Svakodnevno primjenjujte injekcije lijeka Terrosa sve dok Vam ih liječnik propisuje. Liječenje lijekom Terrosa ne smije trajati dulje od 24 mjeseca. Tijekom života ne smijete primiti više od jednog 24-mjesečnog ciklusa liječenja.

Liječnik će Vam možda savjetovati da uz lijek Terrosa uzimate kalcij i vitamin D. Liječnik će Vam reći koliko kalcija i vitamina D trebate uzimati svakoga dana.

Lijek Terrosa može se primjenjivati neovisno o uzimanju hrane.

Kompatibilne igle za injekciju nisu uključene u pakiranje lijeka Terrosa.
Napunjena brizgalica se može koristiti s iglama za injekciju izrađenima sukladno ISO standardu za igle za brizgalicu, veličine 29 - 31 G (promjer: 0,25 - 0,33 mm) i duljine 5 mm – 12,7 mm, koje su namijenjene samo za supkutanu injekciju.

Za ispravnu primjenu ovog lijeka vrlo je važno pažljivo slijediti detaljne upute za uporabu napunjene brizgalice koje su priložene uz lijek.

Upotrijebite novu iglu za svaku injekciju kako biste spriječili kontaminaciju i sigurno je zbrinite nakon uporabe.
Nikada ne spremajte napunjenu brizgalicu s pričvršćenom iglom.
Nemojte prebacivati lijek u štrcaljku.

Lijek Terrosa trebate injektirati ubrzo nakon što ste napunjenu brizgalicu izvadili iz hladnjaka. Vratite zatvarač brizgalice na napunjenu brizgalicu i vratite je u hladnjak odmah nakon uporabe. Čuvajte je u hladnjaku prije i tijekom svih 28 dana primjene.

Priprema brizgalice za uporabu
- Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka Terrosa uvijek pročitajte upute za uporabu napunjene brizgalice Terrosa Pen koje su priložene u kutiji lijeka.
- Operite ruke prije rukovanja napunjenom brizgalicom.
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene brizgalice prije nego što počnete koristiti lijek. Pazite da je ostalo najmanje 28 dana prije isteka roka valjanosti. Zapišite u kalendar broj serije (Lot) svake napunjene brizgalice i datum njenog prvog injektiranja. Na kutiji lijeka Terrosa potrebno je također zapisati datum prve injekcije (pogledajte predviđen prostor na kutiji: {Prva primjena:}).
- Pričvrstite novu injekcijsku iglu na napunjenu brizgalicu i postavite dozu na prozorčiću okretanjem kotačića za doziranje.

Injektiranje lijeka Terrosa
- Prije nego injektirate lijek Terrosa, očistite kožu na mjestu gdje namjeravate injektirati (bedro ili trbuh) prema uputama Vašeg liječnika.
- Nježno primite nabor očišćene kože i ubodite iglu ravno u kožu. Pritisnite kotačić za doziranje i držite ga pritisnutog najmanje *6 sekundi* kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu dozu.
- Čim ste završili injektiranje, stavite vanjski zatvarač igle na iglu brizgalice i okrećući suprotno od kazaljke na satu uklonite iglu s brizgalice. To će očuvati ostatak lijeka Terrosa sterilnim i spriječiti curenje iz napunjene brizgalice. Također će zaustaviti prodiranje zraka u napunjenu brizgalicu i spriječiti začepljenje igle.
- Vratite zatvarač na napunjenu brizgalicu.
- Pažljivo zbrinite igle brizgalice u spremnik za odlaganje oštrih predmeta ili prema uputama liječnika.

Ako primijenite više lijeka Terrosa nego što ste trebali
Ako ste greškom primijenili više lijeka Terrosa nego što ste trebali, javite se svom liječniku ili ljekarniku.
Očekivani učinci predoziranja mogu biti mučnina, povraćanje, omaglica i glavobolja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Terrosa
Ako ste zaboravili injekciju ili ne možete primijeniti svoj lijek u uobičajeno vrijeme, injektirajte ga što prije istoga dana. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Terrosa
Ako razmišljate o prekidu liječenja lijekom Terrosa, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će Vas savjetovati i odlučiti koliko dugo se trebate liječiti lijekom Terrosa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najčešće nuspojave su bol u udovima (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba). Druge česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba) uključuju mučninu, glavobolju i omaglicu. Ako osjetite omaglicu (ošamućenost) nakon injekcije, sjednite ili legnite dok se ne budete osjećali bolje. Ako se ne osjećate bolje, nazovite liječnika prije nego nastavite liječenje. Zabilježeni su slučajevi nesvjestice nakon primjene teriparatida.

Ako imate neugodu oko mjesta injiciranja, poput crvenila kože, boli, oticanja, svrbeža, nastanka modrica ili blagog krvarenja (može se javiti često), te bi se nuspojave trebale povući za nekoliko dana ili tjedana. Ako se ne povuku, obratite se liječniku.

U nekih su se bolesnika rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) pojavile alergijske reakcije, koje su uključivale nedostatak zraka, oticanje lica, osip i bol u prsnom košu. Te su se reakcije obično dešavale ubrzo nakon injekcije. U rijetkim se slučajevima mogu pojaviti ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti opasne po život, uključujući anafilaksiju.

Ostale nuspojave uključuju:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povišene razine kolesterola u krvi
- depresija
- bol živaca u nozi
- nesvjestica
- osjećaj vrtnje
- nepravilno kucanje srca
- zaduha
- pojačano znojenje
- grčevi mišića
- nedostatak energije
- umor
- bol u prsištu
- nizak krvni tlak
- žgaravica (bol ili pečenje neposredno ispod prsne kosti)
- povraćanje
- izbočenje dijela želuca kroz ošit (hijatalna hernija)
- niska razina hemoglobina ili malen broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- ubrzano kucanje srca
- neuobičajen zvuk srca
- nedostatak zraka
- hemoroidi
- istjecanje mokraće
- pojačan nagon na mokrenje
- porast tjelesne težine
- bubrežni kamenci
- bol u mišićima i zglobovima. Neki su bolesnici imali jake grčeve ili bolove u leđima, što je dovelo do prijema u bolnicu.
- povišene razine kalcija u krvi
- povišene razine mokraćne kiseline u krvi
- povišene razine enzima koji se zove alkalna fosfataza

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- smanjena bubrežna funkcija, uključujući zatajenje bubrega
- oticanje, uglavnom šaka, stopala i nogu

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Terrosa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj brizgalici iza oznake „Rok valjanosti" i „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (od 2°C – 8°C) cijelo vrijeme. Napunjenu brizgalicu je potrebno vratiti u hladnjak odmah nakon primjene. Ne zamrzavati.
Držite zatvarač brizgalice na napunjenoj brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Terrosa se može primjenjivati najdulje 28 dana nakon prve injekcije ako se napunjena brizgalica čuva u hladnjaku (2°C do 8°C).

Pazite da napunjenu brizgalicu ne stavljate blizu zamrzivača u hladnjaku da se ne bi zamrznula. Lijek Terrosa se ne smije upotrijebiti ako je zamrznut ili je bio zamrznut.

Svaku napunjenu brizgalicu morate na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana od prve uporabe, čak i ako nije potpuno prazna.

Terrosa sadrži bistru i bezbojnu otopinu. Terrosa se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice ili je otopina zamućena ili obojana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Terrosa sadrži
- Djelatna tvar je teriparatid. Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida. Jedna napunjena brizgalica od 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).
- Drugi sastojci su: ledena acetatna kiselina, manitol, metakrezol, natrijev acetat trihidrat, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije (pogledajte odlomak „Terrosa sadrži natrij" u dijelu 2).

Kako Terrosa izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Terrosa je bezbojna i bistra otopina za injekciju (injekcija). Dostupan je u napunjenoj brizgalici. Jedna napunjena brizgalica sadrži 2,4 ml otopine, što je dovoljno za 28 doza.

Veličine pakiranja: 1 napunjena brizgalica ili 3 napunjene brizgalice u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su i skeniranjem QR koda koji se nalazi u nastavku ili na vanjskom pakiranju pomoću pametnog telefona. Iste informacije dostupne su također na sljedećem URL-u: www.terrosapatient.com

Uključiti QR kod

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

Upute za uporabu brizgalice

Terrosa 20 mikrograma (µg)/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

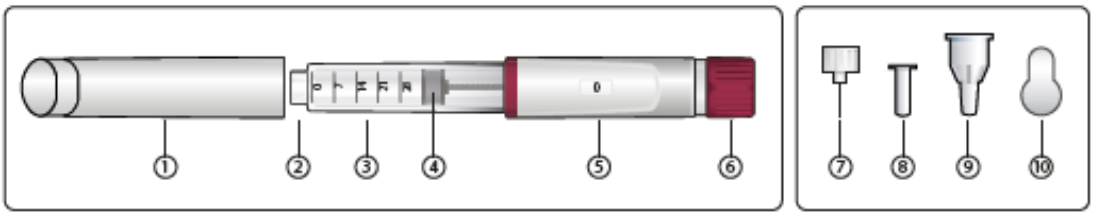
Upute za uporabu

Važne informacije
Ova napunjena brizgalica Terrosa Pen namijenjena je za primjenu dnevne fiksne doze Terrosa otopine za injekciju od 80 mikrolitara za liječenje osteoporoze.

Vaša napunjena brizgalica sadrži 28 doza.
Nije moguće namjestiti nijednu drugu dozu osim doze od 80 mikrolitara.
Ako ne možete namjestiti dozu od 80 mikrolitara, Vaša je brizgalica gotovo prazna.

⚠ **Terrosa Pen ne može se ponovno puniti, nemojte je više koristiti nakon što primijenite 28 doza**.

Vodič kroz dijelove brizgalice



1. Zatvarač
2. Priključak za iglu
3. Držač uloška
4. Klip uloška
5. Prozorčić
6. Kotačić za doziranje

7. Igla brizgalice
8. Unutarnji pokrov igle
9. Vanjski zatvarač igle
10. Odstranjiva zaštitna folija

Igla brizgalice nije uključena u pakiranje brizgalice. Iglu treba pričvrstiti na brizgalicu prije uporabe (pogledajte korak 1c).

Prije početka uporabe

Prije početka uporabe nove brizgalice Terrosa Pen **pročitajte ove upute u cijelosti**. Pažljivo slijedite upute prilikom uporabe brizgalice. Pročitajte i priloženu uputu o lijeku.

Zapišite datum prve injekcije u kalendar.

⚠ **Ne dijelite brizgalicu ni igle s drugim osobama zbog mogućeg rizika od prijenosa uzročnika zaraznih bolesti.**

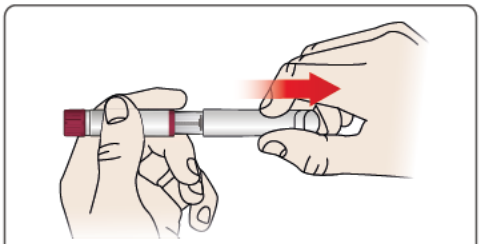
⚠ **Operite ruke prije svake injekcije.**

⚠ **Nemojte upotrijebiti brizgalicu Terrosa Pen ako je oštećena ili ako imate bilo kakve sumnje u njezin ispravan rad.**

Pripremite sve što Vam je potrebno: • tupfere natopljene alkoholom • napunjenu brizgalicu • iglu brizgalice

1. Priprema brizgalice

1/a Skinite zatvarač brizgalice



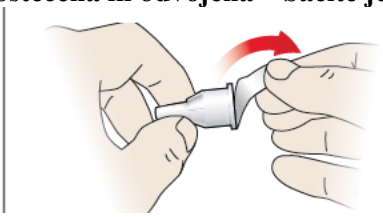
- Povucite zatvarač brizgalice (1) da biste ga skinuli

1/b Provjerite lijek

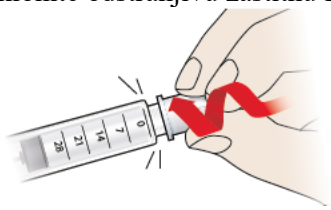
- Provjerite naljepnicu brizgalice Terrosa Pen kako biste se uvjerili da imate odgovarajući lijek te da mu nije istekao rok valjanosti.
- ⚠ **Nemojte upotrijebiti brizgalicu Terrosa Pen:**
  - ako je brizgalica oštećena.
  - ako je otopina zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice.

1/c Pričvrstite iglu

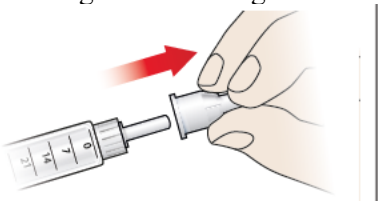
- Upotrijebite novu iglu brizgalice za svaku injekciju te koristite samo igle preporučene u dijelu „**Kompatibilne igle za brizgalicu**“ na poleđini ovih uputa za uporabu.
- ⚠ **Nemojte upotrijebiti iglu brizgalice ako je odstranjiva zaštitna folija oštećena ili odvojena – bacite je i uzmite drugu.**



- Uklonite odstranjivu zaštitnu foliju (10).



- Nataknite iglu na vrh brizgalice i **navijte** je dok se čvrsto ne spoji.

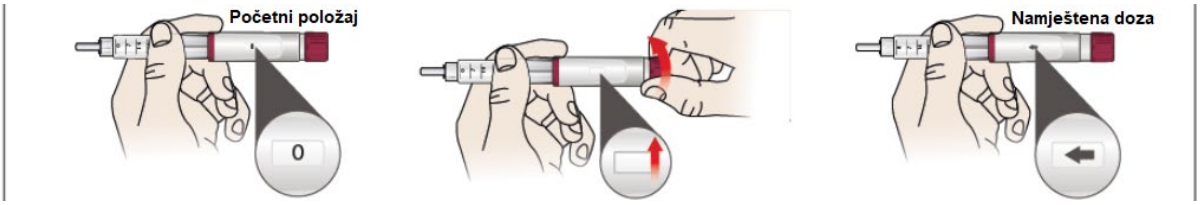


- Povucite vanjski zatvarač igle (9) i **čuvajte ga** na sigurnom mjestu jer će Vam trebati da biste kasnije skinuli iglu. Ostavite unutarnji pokrov igle (8) na igli da biste izbjegli nehotične ozljede iglom.

2. Injiciranje

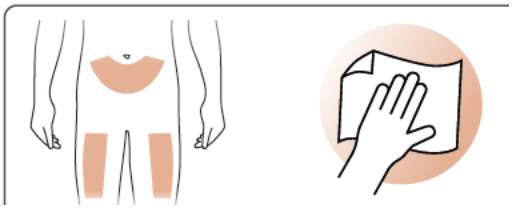
2/a Namještanje doze

Vaša brizgalica sadrži 28 fiksnih doza od 80 mikrolitara. Tu fiksnu dozu treba namjestiti za svaku dnevnu injekciju.

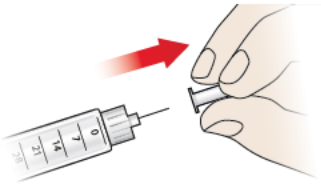


- Okrećite kotačić za doziranje (6) dok se u prozorčiću (5) ne pojavi znak strelice i kotačić se zaključa – trebali biste čuti škljocaj kad je doza pravilno namještena.
- Znak strelice znači da je fiksna dnevna doza namještena i da je brizgalica spremna za injiciranje.
- Ako ne možete namjestiti dozu, brizgalica je gotovo prazna. Upotrijebite drugu brizgalicu.

2/b Odaberite mjesto za injiciranje

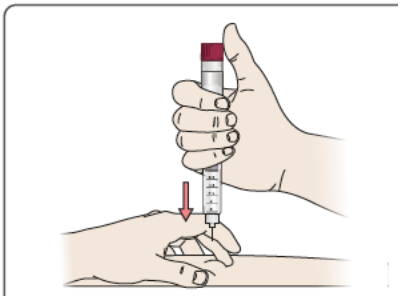


- Injicirajte lijek u trbuh ili gornji dio bedra. Pripremite kožu prema uputama liječnika.
- **Očistite odabrano područje tupferom natopljenim alkoholom.**

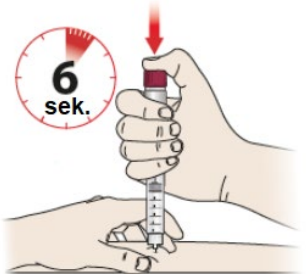


- Pažljivo povucite i skinite unutarnji pokrov igle (8) i odmah ga bacite.

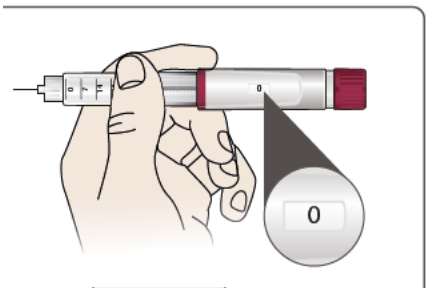
2/c Primijenite dozu



- Palcem i kažiprstom nježno uhvatite nabor kože. Nježno ubodite iglu ravno u kožu.



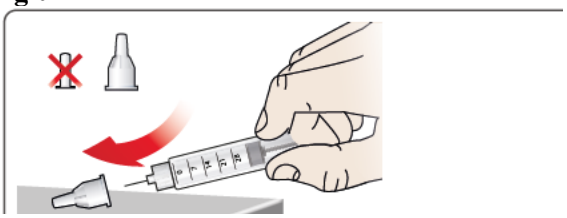
- Pritisnite kotačić za doziranje (6) koliko god možete i **držite ga pritisnutim** najmanje **6 sekundi** kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu dozu – kad počnete pritiskati kotačić čut ćete škljocanje, što je normalno



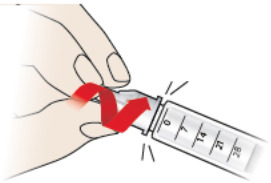
- Polako izvucite iglu brizgalice iz kože. **Važno**: **Provjerite pokazuje li prozorčić „0“.**

3. Nakon injekcije

3/a Uklonite iglu

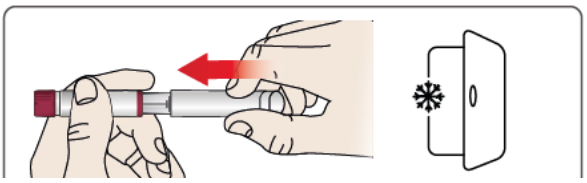


- Pažljivo pritisnite vanjski zatvarač igle (9) ponovno na iglu brizgalice (7).



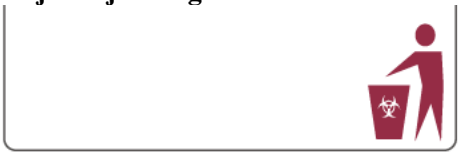
- Uhvatite vanjski zatvarač igle (9) i odvijte iglu brizgalice (7).
- Igle brizgalice uvijek zbrinite na siguran način u spremnik za odlaganje oštrih predmeta ili prema uputama liječnika.

3/b Čuvanje brizgalice



- Vratite zatvarač (1) na brizgalicu.
- Odmah nakon uporabe vratite brizgalicu u hladnjak na temperaturu između 2 °C i 8 °C.

3/c Zbrinjavanje brizgalice



Kada nakon 28 dana uporabe trebate zbrinuti svoju brizgalicu, učinite to pažljivo i u skladu s uputama navedenima u dijelu „**Zbrinjavanje brizgalice Terrosa Pen i iskorištenih igala**“ na poleđini ovih Uputa za uporabu.

okrenuti stranicu

Rješavanje problema

Ako imate bilo kakvih problema s uporabom brizgalice Terrosa Pen, slijedite upute u tablici:

Problem	**Rješenje**
1. U ulošku se vide mjehurići zraka.	Mjehurić zraka neće utjecati na dozu niti Vam naškoditi.
2. Ne mogu pričvrstiti iglu.	Upotrijebite drugu iglu. Ako ne možete pričvrstiti ni drugu iglu, kontaktirajte službu za korisnike.
3. Igla je slomljena/savijena/zakrivljena.	Upotrijebite drugu iglu.
4. Slučajno sam pokušao/la injicirati lijek bez pričvršćene igle.	Pričvrstite iglu. Vidjet ćete da je iscurilo nekoliko kapljica. Brizgalica je sada ponovno spremna za uporabu. Namjestite dozu i injicirajte.
5. Kotačić za doziranje ne može se okrenuti do znaka strelice.	U brizgalici Terrosa Pen ostalo je manje od 80 mikrolitara lijeka. Upotrijebite novu brizgalicu Terrosa Pen.
6. Prozorčić se nije vratio u položaj „0“ nakon injekcije.	Nemojte ponoviti injekciju istoga dana. Upotrijebite novu iglu i injicirajte lijek sljedeći dan. Ako se prozorčić ponovno ne vrati u položaj „0“ nakon injekcije, nemojte upotrijebiti tu brizgalicu; kontaktirajte službu za korisnike.
7. Iz brizgalice curi lijek.	Nemojte upotrijebiti tu brizgalicu; kontaktirajte službu za korisnike.

Dodatne važne informacije

- Napunjena brizgalica Terrosa Pen sadrži **28 dnevnih fiksnih doza** Terrosa otopine za injekciju **od 80 mikrolitara** za liječenje osteoporoze.
- Nemojte prebacivati lijek u štrcaljku.
- Brizgalicu Terrosa Pen koristite isključivo prema uputama liječnika te u skladu s ovim uputama za uporabu i uputom o lijeku Terrosa.
- Upotrijebite novu iglu za svaku injekciju.
- Brizgalicu Terrosa Pen mogu samostalno koristiti bolesnici u dobi od 18 i više godina ili lijek njome mogu primijeniti zdravstveni radnici ili treće osobe, primjerice odrasli srodnici.
- Brizgalicu Terrosa Pen ne smiju koristiti slijepi ni slabovidni bolesnici bez pomoći pravilno obučene i tjelesno sposobne osobe. Obratite se liječniku ako imate poteškoća sa sluhom ili rukovanjem brizgalicom.

U slučaju bilo kakvih pitanja o uporabi brizgalice Terrosa Pen kontaktirajte našu službu za korisnike.
Telefonski broj: 00385 5 625 728
Adresa e-pošte: medinfo.hr@gedeonrichter.eu

Kompatibilne igle za brizgalicu

- Igla za brizgalicu Clickfine veličine 29 – 31 G (promjer: 0,25 – 0,33 mm) i duljine 12, 10, 8 ili 6 mm.
- Igla za brizgalicu BD Micro-Fine veličine 29 – 31 G (promjer: 0,25 – 0,33 mm) i duljine 12,7, 8 ili 5 mm.

Čuvanje i održavanje brizgalice Terrosa Pen

- Nemojte čuvati brizgalicu Terrosa Pen s pričvršćenom iglom jer bi se u ulošku mogli pojaviti mjehurići zraka.
- Brizgalica Terrosa Pen mora se prevoziti i čuvati na temperaturi od 2° – 8°C.
- Nemojte čuvati brizgalicu Terrosa Pen u zamrzivaču. Ako je lijek bio zamrznut, bacite brizgalicu i upotrijebite novu brizgalicu Terrosa Pen.
- Čuvajte brizgalicu Terrosa Pen i igle brizgalice izvan dohvata djece.
- Pažljivo rukujte brizgalicom. Pazite da Vam brizgalica ne padne i da njome ne udarite o tvrdu

površinu. Zaštitite je od vode, prašine i vlage.
- Za čišćenje brizgalice Terrosa Pen dovoljna je vlažna krpa. Nemojte koristiti alkohol ni druga otapala ili sredstva za čišćenje. Nikada nemojte brizgalicu Terrosa Pen uranjati u vodu jer biste je mogli oštetiti.
- Nemojte upotrijebiti brizgalicu Terrosa Pen ako je oštećena ili ako imate bilo kakve sumnje u njezin ispravan rad.

Zbrinjavanje brizgalice Terrosa Pen i iskorištenih igala
- Zbrinite brizgalicu Terrosa Pen **28 dana** nakon prve uporabe.
- Prije odlaganja brizgalice Terrosa Pen uvijek skinite iglu.
- Iskorištene igle stavite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta ili spremnik od čvrste plastike s čvrsto zatvorenim poklopcem. Nemojte bacati igle izravno u kućni otpad.
- Nemojte reciklirati napunjeni spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Pitajte liječnika ili ljekarnika kako pravilno zbrinuti brizgalicu i spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Upute za rukovanje iglom nisu zamjena za lokalne smjernice, upute zdravstvenih radnika ili politike zdravstvene ustanove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Gedeon Richter Plc., Mađarska

Proizvođač: Gedeon Richter Plc., Mađarska

Ova uputa za uporabu je zadnji put revidirana u