

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FORSTEO 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in una penna preriempita.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni dose di 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide\*.

Una penna preriempita da 2,4 mL contiene 600 microgrammi di teriparatide (corrispondenti ad una concentrazione di 250 microgrammi per millilitro).

\*Teriparatide, rhPTH(1-34), prodotto in *E. coli* usando la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza con aminoacido 34 N-terminale dell'ormone paratiroideo umano endogeno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione incolore, limpida.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

FORSTEO è indicato negli adulti.

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali.

Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata di FORSTEO è 20 microgrammi somministrata una volta al giorno.

La durata massima totale del trattamento con FORSTEO deve essere 24 mesi (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con FORSTEO della durata di 24 mesi non deve essere ripetuto nell'arco di vita del paziente.

Si raccomanda l'integrazione con calcio e vitamina D nei pazienti in cui l'assunzione di queste sostanze con la dieta è inadeguata.

Dopo la conclusione della terapia con FORSTEO, i pazienti possono proseguire con altre terapie per l'osteoporosi.

## Popolazioni particolari

### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con grave compromissione renale, FORSTEO non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale di grado moderato, FORSTEO deve essere usato con cautela. Nei pazienti con compromissione renale di grado lieve, non è richiesta alcuna particolare cautela.

### *Pazienti con compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, FORSTEO deve essere usato con cautela.

### *Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate*

La sicurezza e l'efficacia di FORSTEO nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. FORSTEO non deve essere usato nei pazienti pediatrici (al di sotto di 18 anni), o in giovani adulti con epifisi non saldate.

### *Pazienti anziani*

Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

## Modo di somministrazione

FORSTEO deve essere somministrato una volta al giorno per iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

I pazienti devono essere istruiti a seguire tecniche d'iniezione appropriate (vedere paragrafo 6.6). E' disponibile anche un Manuale per l'Utilizzatore per istruire i pazienti ad un corretto uso della penna.

## **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipercalcemia preesistente.
- Grave insufficienza renale.
- Malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.
- Aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
- Precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto).
- I pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Calcemia e calciuria

Nei pazienti con valori normali della calcemia, dopo iniezione di teriparatide sono stati osservati aumenti lievi e transitori delle concentrazioni sieriche di calcio. Dopo ogni dose di teriparatide le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo tra le 4 e le 6 ore, per tornare poi ai valori basali entro 16 - 24 ore. Pertanto, se vengono prelevati campioni di sangue per misurazioni della calcemia, questo deve essere effettuato almeno 16 ore dopo l'iniezione di FORSTEO più recente. Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

FORSTEO può determinare piccoli aumenti dell'eliminazione urinaria di calcio, ma l'incidenza dell'ipercalemiuria non è risultata diversa da quella riscontrata in pazienti trattati con placebo nel corso degli studi clinici.

#### Urolitiasi

FORSTEO non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. FORSTEO deve essere usato con cautela nei pazienti con urolitiasi in fase attiva o recente perché può potenzialmente peggiorare questa condizione.

#### Ipotensione ortostatica

Negli studi clinici a breve termine con FORSTEO, sono stati osservati episodi isolati di ipotensione ortostatica transitoria. In genere tali eventi iniziavano entro 4 ore dalla somministrazione della dose e si risolvevano spontaneamente entro un periodo di tempo variabile da alcuni minuti a poche ore. Nel caso di ipotensione ortostatica transitoria, questa si manifestava a seguito delle prime somministrazioni, si attenuava facendo assumere ai soggetti una posizione distesa e non precludeva la continuazione del trattamento.

#### Compromissione renale

Si deve osservare cautela nei pazienti con moderata compromissione renale.

#### Popolazione adulta più giovane

Nella popolazione adulta più giovane, incluse le donne in premenopausa, l'esperienza è limitata (vedere paragrafo 5.1). In questo gruppo di popolazione il trattamento deve essere cominciato solo se il beneficio è chiaramente superiore ai rischi.

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace contraccettivo durante l'uso di FORSTEO. Se si verifica la gravidanza, l'uso di FORSTEO deve essere sospeso.

#### Durata del trattamento

Studi condotti su ratti con somministrazione a lungo termine di teriparatide indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando ulteriori dati clinici non saranno disponibili, la durata del trattamento raccomandata di 24 mesi non deve essere superata.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In uno studio su 15 soggetti sani cui veniva somministrata giornalmente digossina fino al raggiungimento dello steady-state, una singola dose di FORSTEO non ha modificato l'effetto cardiaco della digossina. Tuttavia, sporadici casi clinici hanno suggerito che l'ipercalemiuria può predisporre i pazienti ad una tossicità da digitale. Poiché FORSTEO determina transitoriamente aumenti della calcemia, FORSTEO deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono digitale.

FORSTEO è stato valutato in studi di interazione farmacodinamica con idroclorotiazide. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

La co-somministrazione di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con FORSTEO non ha modificato gli effetti di FORSTEO sul calcio sierico od urinario o sugli eventi clinici avversi.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace metodo contraccettivo durante l'uso di FORSTEO. Se si verifica la gravidanza, l'uso di FORSTEO deve essere sospeso.

### Gravidanza

L'uso di FORSTEO è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

L'uso di FORSTEO è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se teriparatide venga escreto nel latte materno.

### Fertilità

Studi effettuati sui conigli hanno evidenziato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di teriparatide sullo sviluppo del feto umano non è stato studiato. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

FORSTEO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In maniera transitoria, in alcuni pazienti è stata osservata ipotensione ortostatica o vertigine. Questi pazienti devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari fino a che i sintomi non siano scomparsi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con FORSTEO sono nausea, dolore agli arti, cefalea e vertigini.

### Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8 % dei pazienti trattati con FORSTEO e l'84,5 % di quelli trattati con placebo hanno riportato almeno 1 evento avverso.

Le reazioni avverse associate con l'uso di teriparatide in studi clinici per l'osteoporosi e durante la commercializzazione vengono riassunte nella tabella sottostante. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata usata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> <i>Comune:</i> Anemia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b> <i>Raro:</i> Anafilassi
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> <i>Comune:</i> Ipercolesterolemia <i>Non comune:</i> Ipercalcemia superiore a 2,76 mmol/L, iperuricemia <i>Raro:</i> Ipercalcemia superiore a 3,25 mmol/L
<b>Disturbi psichiatrici</b> <i>Comune:</i> Depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Comune:</i> Capogiro, cefalea, sciatica, sincope

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> <i>Comune:</i> Vertigine
<b>Patologie cardiache</b> <i>Comune:</i> Palpitazioni <i>Non comune:</i> Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b> <i>Comune:</i> Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> <i>Comune:</i> Dispnea <i>Non comune:</i> Enfisema
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Comune:</i> Nausea, vomito, ernia iatale, malattia da reflusso gastroesofageo <i>Non comune:</i> Emorroidi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Comune:</i> Aumentata sudorazione
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> <i>Molto comune:</i> Dolore agli arti <i>Comune:</i> Crampi muscolari <i>Non comune:</i> Mialgia, artralgia, crampo/dolore alla schiena*
<b>Patologie renali e urinarie</b> <i>Non comune:</i> Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza di iniziare la minzione, nefrolitiasi <i>Raro:</i> alterazione della funzionalità/insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> <i>Comune:</i> Affaticamento, dolore toracico, astenia, lievi e transitori eventi nel sito di iniezione, inclusi dolore, edema, eritema, ecchimosi circoscritte, prurito e minimo sanguinamento nel sito di iniezione <i>Non comune:</i> Eritema nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione <i>Raro:</i> Possibili eventi allergici entro breve tempo dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema orale/facciale, orticaria generalizzata, dolore toracico, edema (soprattutto periferico)
<b>Esami diagnostici</b> <i>Non comune:</i> Aumento del peso corporeo, soffio cardiaco, aumento della fosfatasi alcalina

\*Casi gravi di crampo o dolore alla schiena sono stati riportati nei minuti successivi all'iniezione.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In studi clinici le seguenti reazioni sono state riportate con una differenza di frequenza  $\geq 1\%$  rispetto al placebo: vertigine, nausea, dolore agli arti, capogiro, depressione, dispnea.

FORSTEO aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8 % dei pazienti trattati con FORSTEO ebbero concentrazioni sieriche di acido urico al di sopra del limite superiore del valore normale rispetto allo 0,7 % dei pazienti trattati con placebo. Comunque, l'iperuricemia non ha determinato un aumento dei casi di gotta, artralgie, o urolitiasi.

In un ampio studio clinico, nel 2,8 % delle donne che hanno ricevuto FORSTEO sono stati trovati anticorpi che presentavano una reazione crociata con teriparatide. Abitualmente, gli anticorpi venivano inizialmente scoperti dopo 12 mesi di trattamento e diminuivano dopo la cessazione della terapia. Non c'è stata evidenza di reazioni di ipersensibilità, di reazioni allergiche, di effetti sulla calcemia o di effetti sulla risposta della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density, BMD*).

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

FORSTEO è stato somministrato in dosi singole fino a 100 microgrammi e in dosi ripetute fino a 60 microgrammi/die per 6 settimane.

Gli effetti del sovradosaggio che potrebbero essere attesi comprendono una ipercalcemia ritardata ed il rischio di ipotensione ortostatica. Possono verificarsi anche nausea, vomito, vertigine e cefalea.

### Esperienza di sovradosaggio basata su segnalazioni spontanee dopo commercializzazione

Fra le segnalazioni spontanee dopo commercializzazione, ci sono stati casi di errori nella somministrazione del medicinale in cui l'intero contenuto della penna con teriparatide (fino a 800 mcg) era stato somministrato come dose singola. Gli eventi transitori riportati hanno compreso nausea, debolezza/letargia e ipotensione. In alcuni casi, a seguito del sovradosaggio non si è verificato nessun evento avverso. Non sono stati riferiti casi mortali associati al sovradosaggio.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per FORSTEO. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di FORSTEO, il monitoraggio della calcemia e l'attuazione di appropriate misure di supporto, come l'idratazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-omeostatici, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05 AA02.

### Meccanismo d'azione

L'ormone paratiroideo endogeno (PTH) con 84 aminoacidi è il principale regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato nelle ossa e nei reni. FORSTEO (rhPTH(1-34)) è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano endogeno. Le azioni fisiologiche del PTH comprendono la stimolazione dell'osteogenesi mediante effetti diretti sulle cellule deputate alla formazione di osso (osteoblasti) aumentando indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando il riassorbimento tubulare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.

### Effetti farmacodinamici

FORSTEO è una sostanza che ricostituisce le ossa per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di FORSTEO sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di FORSTEO una volta al giorno aumenta l'apposizione di nuovo osso sulle superfici trabecolari e corticali dell'osso mediante stimolazione preferenziale dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica.

## Efficacia clinica

### *Fattori di rischio*

Fattori di rischio indipendenti, come ad esempio la bassa BMD, l'età, l'esistenza di una precedente frattura, una storia familiare di fratture dell'estremità prossimale del femore, l'alto turnover osseo ed un basso indice di massa corporea devono essere considerati al fine di identificare le donne e gli uomini ad aumentato rischio di fratture osteoporotiche che potrebbero trarre beneficio dal trattamento.

Le donne in premenopausa con osteoporosi indotta dai glucocorticoidi devono essere considerate ad alto rischio di frattura se hanno una frattura prevalente od una combinazione di fattori di rischio che le posizionano ad alto rischio di frattura (ad es., bassa densità ossea [ad es., T-score  $\leq -2$ ]), una prolungata terapia con glucocorticoidi ad alte dosi [ad esempio,  $\geq 7,5$  mg/die per almeno 6 mesi], marcata attività della malattia sottostante, bassi livelli di steroidi sessuali).

### *Osteoporosi in postmenopausa*

Lo studio principale comprendeva 1.637 donne in postmenopausa (con età media di 69,5 anni). Al basale, il 90 % delle pazienti aveva una o più fratture vertebrali e, in media, la BMD vertebrale era di 0,82 g/cm<sup>2</sup> (equivalente ad un T-score = -2,6). Ogni giorno tutte le pazienti ricevevano 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. I risultati dopo un periodo di trattamento con FORSTEO fino a 24 mesi (mediamente: 19 mesi) dimostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 1). Per prevenire la comparsa di una o più nuove fratture vertebrali, 11 donne dovevano essere trattate mediamente per 19 mesi.

**Tabella 1**

Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95 %) verso placebo
Nuove fratture vertebrali ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple ( $\geq 2$ ) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità <sup>c</sup>	5,5	2,6 <sup>d</sup>	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori <sup>c</sup> (estremità prossimale del femore, radio, omero, coste e pelvi)	3,9	1,5 <sup>d</sup>	0,38 (0,17; 0,86)

Abbreviazioni: N = numero dei pazienti randomizzati assegnati a ciascun gruppo di trattamento; IC = Intervallo di Confidenza.

<sup>a</sup>L'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata in 448 pazienti trattati con placebo e in 444 pazienti trattati con FORSTEO, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

<sup>b</sup>p  $\leq 0.001$  confrontato con placebo

<sup>c</sup>Non è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali

<sup>d</sup>p  $\leq 0.025$  confrontato con placebo

Dopo un periodo di trattamento (medio) di 19 mesi, la densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 9 % e del 4 %, rispetto al placebo (p < 0.001).



Efficacia sulla frattura post-trattamento: A seguito del trattamento con FORSTEO, 1.262 donne in postmenopausa dello studio principale sono state arruolate in uno studio di follow-up post-trattamento. L'obiettivo primario dello studio era di raccogliere dati sulla sicurezza di FORSTEO. Durante questo periodo di osservazione, sono stati consentiti altri trattamenti per l'osteoporosi ed è stata effettuata una valutazione aggiuntiva delle fratture vertebrali.

Durante un periodo medio di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con FORSTEO, c'è stata una riduzione del 41 % ( $p = 0.004$ ) rispetto al placebo del numero delle pazienti con un minimo di una nuova frattura vertebrale.

In uno studio in aperto, 503 donne in postmenopausa con grave osteoporosi ed una frattura da fragilità nei 3 anni precedenti (l'83% aveva ricevuto una precedente terapia per osteoporosi) sono state trattate con FORSTEO fino a 24 mesi. A 24 mesi, l'aumento medio rispetto al basale della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, del 10,5%, 2,6% e 3,9%. Da 18 a 24 mesi l'aumento medio della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, di 1,4%, 1,2% e 1,6%.

Uno studio di Fase 4 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso comparatore, della durata di 24 mesi ha incluso 1.360 donne in postmenopausa con una osteoporosi accertata. 680 soggetti sono stati randomizzati a Forsteo e 680 soggetti sono stati randomizzati a risendronato orale 35 mg/settimana. Al basale, le donne avevano un'età media di 72,1 anni e una mediana di 2 fratture vertebrali prevalenti; il 57,9% delle pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con bifosfonati e il 18,8% assumeva glucocorticoidi in concomitanza durante lo studio. Milletredici pazienti (74,5%) hanno completato il follow-up a 24 mesi. La dose cumulativa media (mediana) di glucocorticoidi è stata di 474,3 (66,2) mg nel braccio teriparatide e 898,0 (100,0) mg nel braccio risendronato. L'assunzione media (mediana) di vitamina D nel braccio teriparatide è stata di 1.433 UI/die (1.400 UI/die) e per il braccio risendronato è stata di 1.191 UI/die (900 UI/die). Per quei soggetti che avevano radiografie della colonna vertebrale al basale e al follow-up, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata di 28/516 (5,4%) nelle pazienti in trattamento con Forsteo e 64/533 (12,0%) in quelle in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68),  $p < 0.0001$ . L'incidenza cumulativa dell'insieme delle fratture cliniche (fratture vertebrali cliniche e non vertebrali) è stata del 4,8% nelle pazienti in trattamento con Forsteo e del 9,8% nelle pazienti in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74),  $p = 0.0009$ .

### *Osteoporosi maschile*

Quattrocentotrentasette pazienti maschi (età media di 58,7 anni) con osteoporosi ipogonadica (definita in base a bassi livelli mattutini di testosterone libero o a un elevato valore di FSH o di LH) o idiopatica sono stati arruolati in uno studio clinico. I valori basali medi del T-score relativo alla BMD della colonna vertebrale e del collo femorale erano di -2,2 e -2,1, rispettivamente. Al basale, il 35% dei pazienti aveva avuto una frattura vertebrale ed il 59% aveva avuto una frattura non vertebrale.

Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. La BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale aumentava in maniera significativa entro 3 mesi. Dopo 12 mesi, la BMD era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 5% e dell'1%, rispetto al placebo. Comunque, non è stato dimostrato alcun effetto significativo sulle frequenze della frattura.

## *Osteoporosi indotta da glucocorticoidi*

L'efficacia di FORSTEO in uomini e donne (N = 428) che ricevevano una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica (equivalente a 5 o più mg di prednisone per almeno 3 mesi) è stata dimostrata nei 18 mesi iniziali di uno studio della durata totale di 36 mesi, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso un comparatore attivo (alendronato 10 mg/die). Al basale, il 28% dei pazienti aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente. Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1.000 mg di calcio e 800 UI di vitamina D.

Questo studio includeva donne in postmenopausa (N = 277), donne in premenopausa (N = 67) ed uomini (N = 83). Al basale, le donne in postmenopausa avevano un'età media di 61 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,7, mediamente una dose equivalente di prednisone di 7,5 mg/die, e il 34% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; le donne in premenopausa avevano un'età media di 37 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,5, mediamente una dose equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 9% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; gli uomini avevano un'età media di 57 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,2, mediamente una dose equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 24% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente.

Il 69% dei pazienti ha completato i 18 mesi relativi alla fase iniziale. Al termine dei 18 mesi, FORSTEO aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ( $p < 0.001$ ). FORSTEO aveva aumentato la BMD a livello del femore in toto (3,6%) rispetto all'alendronato (2,2%) ( $p < 0.01$ ), così come a livello del collo femorale (3,7%) rispetto all'alendronato (2,1%) ( $p < 0.05$ ). Tra i 18 e i 24 mesi nei pazienti trattati con teriparatide, a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale la BMD è aumentata, rispettivamente, di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%.

A 36 mesi, l'analisi di radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con FORSTEO mostrava che 13 pazienti nel gruppo trattato con alendronato (7,7%) aveva presentato una nuova frattura vertebrale rispetto ai 3 pazienti nel gruppo trattato con FORSTEO (1,7%) ( $p = 0.01$ ). Inoltre, 15 pazienti su 214 del gruppo trattato con alendronato (7,0%) aveva presentato una frattura non vertebrale rispetto a 16 pazienti su 214 del gruppo trattato con FORSTEO (7,5%) ( $p = 0.84$ ).

Nelle donne in premenopausa, l'aumento della BMD dal basale al finale durante i 18 mesi dell'osservazione risultava significativamente maggiore nel gruppo trattato con FORSTEO rispetto al gruppo trattato con alendronato a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (4,2% rispetto a -1,9%;  $p < 0.001$ ) ed a livello del femore in toto (3,8% rispetto a 0,9%;  $p = 0.005$ ). Comunque, non era dimostrato nessun effetto significativo sull'incidenza di nuove fratture.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 1,7 L/kg. L'emivita di FORSTEO è approssimativamente di 1 ora quando viene somministrato per via sottocutanea, e questo rispecchia il tempo richiesto per l'assorbimento dal sito di iniezione.

### Biotrasformazione

Con FORSTEO non sono stati effettuati studi sul metabolismo e sull'eliminazione ma si ritiene che il metabolismo periferico dell'ormone paratiroideo si svolga essenzialmente nel fegato e nei reni.

## Eliminazione

FORSTEO viene eliminato mediante clearance epatica ed extra-epatica (circa 62 L/ora nelle donne e 94 L/ora negli uomini).

## Pazienti anziani

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica di FORSTEO in relazione all'età (intervallo da 31 a 85 anni). Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Teriparatide non è risultato genotossico in una serie standard di test, né ha prodotto effetti teratogeni su ratti, topi o conigli. Non sono stati osservati effetti importanti nei ratti e nei topi in gravidanza cui era stato somministrato teriparatide a dosi giornaliere da 30 a 1.000 mcg/kg. Comunque, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 mcg/kg si aveva riassorbimento fetale e riduzione della prole. L'embriotossicità che si osservava nei conigli può essere correlata alla loro maggiore sensibilità agli effetti del PTH sul calcio ionizzato ematico in confronto ai roditori.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane per un periodo di tempo approssimativamente uguale alla durata del loro ciclo vitale hanno avuto una ricostituzione eccessiva dell'osso dose-dipendente ed un'aumentata incidenza di osteosarcoma molto probabilmente dovuta ad un meccanismo epigenetico. Teriparatide non ha aumentato l'incidenza di un qualsiasi altro tipo di neoplasia nei ratti. A causa delle differenze nella fisiologia dell'osso tra ratti ed essere umani, l'importanza clinica di queste scoperte è probabilmente minore. Nessun tumore osseo è stato osservato nelle scimmie ovariectomizzate trattate per 18 mesi o durante un periodo di follow-up di 3 anni dopo la sospensione del trattamento. In aggiunta, nessun osteosarcoma è stato osservato negli studi clinici o durante lo studio di follow-up post-trattamento.

Studi su animali hanno dimostrato che un flusso ematico notevolmente ridotto a livello epatico diminuisce l'esposizione del PTH al principale sistema di clivaggio (cellule epatiche del Kupffer) e, di conseguenza, la clearance del PTH (1-84).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale  
Acetato di sodio (anidro)  
Mannitolo  
Metacresolo  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La stabilità chimica, fisica e microbiologica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un

massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Altre modalità e tempi di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare sempre in frigorifero (2°C-8°C). Subito dopo l'uso la penna deve essere riposta in frigorifero. Non congelare.

Non conservare il dispositivo per l'iniezione con l'ago inserito.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2,4 mL di soluzione in cartuccia (di vetro siliconato di Tipo I), con un pistone (in gomma alobutilica), chiusura a disco (laminato in gomma poliisoprene/bromobutile)/alluminio assemblati in un dispositivo a penna.

FORSTEO è disponibile in confezioni da 1 e 3 penne. Ogni penna contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

FORSTEO viene fornito con una penna preriempita. Ogni penna deve essere usata da un solo paziente. Per ciascuna iniezione deve essere usato un ago nuovo, sterile. Ogni confezione di FORSTEO è fornita con un manuale per l'utilizzatore che descrive in maniera completa le modalità di uso della penna. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Il dispositivo può essere usato con aghi da iniezione per la penna da insulina. Dopo ogni iniezione, la penna con FORSTEO deve essere riposta in frigorifero.

FORSTEO non deve essere usato se la soluzione appare torbida, colorata o contiene particelle.

Fare riferimento anche al manuale per l'utilizzatore per le istruzioni su come usare la penna.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi.

### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/247/001-002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Giugno 2003.

Data del rinnovo più recente: 13 Febbraio 2013.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Boehringer-Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr.-Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Vienna, Austria

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).