

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terrosa 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una cartuccia da 2,4 mL di soluzione 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 (iniettabile).

Soluzione incolore, limpida per iniezione con un pH di 3,8 - 4,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terrosa 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 Terrosa è 20 microgrammi somministrata una volta al giorno.

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

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

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

Popolazioni particolari

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Terrosa 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. Per le istruzioni sul medicinale, prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e l'IFU alla fine del foglio illustrativo. Le istruzioni per l'uso di Terrosa Pen sono fornite con la penna e sono disponibili anche per istruire i pazienti ad un corretto uso della penna.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità 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 d'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 teriparatide più recente. Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

Teriparatide 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

Teriparatide non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. Teriparatide 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 teriparatide, 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 teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di teriparatide deve essere sospeso.

Durata del trattamento

Studi condotti su ratti indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma dopo somministrazione di teriparatide a lungo termine (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.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

La somministrazione contemporanea di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con teriparatide non ha modificato gli effetti di teriparatide 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 teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di Terrosa deve essere sospeso.

Gravidanza

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

Allattamento

L'uso di Terrosa 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8% dei pazienti trattati con teriparatide 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 l'esposizione post-marketing sono riassunte nella Tabella 1.

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 $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		
Disturbi del sistema				Anafilassi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
immunitario				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia	Ipercalcemia superiore a 2,76 mmol/L, iperuricemia	Ipercalcemia superiore a 3,25 mmol/L
Disturbi psichiatrici		Depressione		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, sciatica, sincope		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia	
Patologie vascolari		Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Enfisema	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, ernia iatale dello stomaco, malattia da reflusso gastroesofageo	Emorroidi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		sudorazione aumentata		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti	Crampi muscolari	Mialgia, artralgia, crampo/dolore alla schiena*	
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza della minzione, nefrolitiasi	Danno/compromissione renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, dolore toracico, astenia, eventi lievi e transitori nel sito di iniezione, inclusi dolore, tumefazione, eritema, contusione localizzata, prurito e minimo sanguinamento in sede di iniezione	Eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione	Possibili eventi allergici entro breve tempo dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema orofacciale, orticaria generalizzata, dolore toracico, edema (soprattutto periferico)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Esami diagnostici			Peso aumentato, soffio cardiaco, fosfatasi alcalina aumentata	

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

Descrizione di 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.

Teriparatide aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8% dei pazienti trattati con teriparatide aveva 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 teriparatide sono stati trovati anticorpi che presentavano una reazione crociata con teriparatide. In genere, gli anticorpi venivano scoperti inizialmente 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 delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle 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

Teriparatide 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 di una penna con teriparatide (fino a 800 microgrammi) 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 teriparatide. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di teriparatide, 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: H05AA02.

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

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. Teriparatide (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

Teriparatide è una sostanza che ricostituisce le ossa per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di teriparatide sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di teriparatide 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'anca, 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 ≤ -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/cm² (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 teriparatide fino a 24 mesi (mediamente: 19 mesi) dimostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 2). Per prevenire la comparsa di una o più nuove fratture vertebrali, 11 donne dovevano essere trattate mediamente per 19 mesi.

Tabella 2 Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatide (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95%) verso placebo

Nuova frattura vertebrale (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori (anca, radio, omero, coste e pelvi)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

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

^aL'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata in 448 pazienti trattati con placebo e in 444 pazienti trattati con teriparatide, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

^b $p \leq 0.001$ confrontato con placebo

^cNon è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali

^d $p \leq 0.025$ confrontato con placebo

Dopo un trattamento (mediano) di 19 mesi, la 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 ($p < 0.001$).

Gestione post-trattamento: A seguito del trattamento con teriparatide, 1.262 donne in postmenopausa dallo 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 teriparatide. 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 mediano di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con teriparatide, c'è stata una riduzione del 41% ($p = 0.004$) rispetto al placebo del numero delle pazienti con almeno 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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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

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

Il 69% dei pazienti ha completato la fase iniziale di 18 mesi. Al termine dei 18 mesi, teriparatide aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ($p < 0.001$). Teriparatide aveva aumentato la BMD a livello dell'anca 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, dell'anca in toto e del collo femorale la BMD è aumentata di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%, rispettivamente,

A 36 mesi, l'analisi di radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con teriparatide 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 teriparatide (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 teriparatide (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 teriparatide 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 dell'anca 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 teriparatide 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 teriparatide 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

Teriparatide 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 teriparatide 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 batteria standard di test. Non 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 microgrammi/kg. Comunque, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 microgrammi/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 questi risultati 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
Mannitolo
Metacresolo
Sodio acetato triidrato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni entro la sua durata di conservazione 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 in frigorifero (2°C-8°C). Dopo l'inserimento della cartuccia nella penna, la penna e la cartuccia devono essere conservate in frigorifero subito dopo l'uso.

Non congelare. Conservare la cartuccia nell'astuccio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Non conservare il dispositivo per l'iniezione con l'ago inserito. Non rimuovere la cartuccia dalla penna dopo il primo utilizzo.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo l'apertura, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia da 3 mL (di vetro siliconato di Tipo I), con stantuffo e chiusura a disco (laminato in alluminio e gomma), confezionata in una vaschetta di plastica sigillata con un foglio di alluminio e confezionata in una scatola.

Ogni cartuccia contiene 2,4 mL di soluzione, corrispondente a 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

Contenuto della confezione:

Terrosa

1 cartuccia o 3 cartucce.

Terrosa, confezione con cartuccia e penna:

1 scatola interna con una cartuccia di Terrosa (contenente 1 cartuccia) e 1 scatola interna con Terrosa Pen (contenente 1 penna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Terrosa soluzione iniettabile viene fornito in una cartuccia. Le cartucce di Terrosa devono essere utilizzate esclusivamente con la penna multidose riutilizzabile Terrosa Pen. Le cartucce di Terrosa non devono essere utilizzate con nessuna altra penna. La penna e gli aghi non sono forniti con questo medicinale. Tuttavia, per l'inizio del trattamento è necessario utilizzare una confezione di cartuccia e penna contenente una scatola con la cartuccia di Terrosa e una scatola di Terrosa Pen.

Ogni cartuccia deve essere usata da un solo paziente. La penna può essere utilizzata con aghi per iniezione sviluppati secondo lo standard ISO dell'ago per penna di un calibro compreso tra 29 G e 31 G (diametro 0,25 – 0,33 mm) e una lunghezza compresa tra 5 mm e 12,7 mm solo per iniezione sottocutanea.

Per ogni iniezione deve essere utilizzato un nuovo ago per penna sterile.

Controllare sempre la data di scadenza sull'etichetta della cartuccia prima di inserire la cartuccia nel Terrosa Pen. Per evitare errori terapeutici, assicurarsi che la data del primo utilizzo di una nuova cartuccia sia di almeno 28 giorni precedente alla data di scadenza.

La data della prima iniezione deve essere annotata anche sull'astuccio esterno di Terrosa (vedere l'apposito spazio sulla scatola: {Primo utilizzo:}).

Prima di utilizzare il dispositivo a penna per la prima volta, il paziente deve leggere e comprendere le istruzioni per l'uso fornite con la penna.

Dopo ogni iniezione, la penna deve essere riposta in frigorifero. Dopo il primo utilizzo, la cartuccia non deve essere rimossa dalla penna per tutti i 28 giorni di utilizzo.

Ogni cartuccia deve essere correttamente smaltita dopo 28 giorni dal primo utilizzo, anche se non è completamente vuota.

Terrosa soluzione iniettabile non deve essere trasferito in una siringa. Le cartucce vuote non devono essere riempite nuovamente.

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

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

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

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

EU/1/16/1159/001 [1 cartuccia]
EU/1/16/1159/002 [3 cartucce]
EU/1/16/1159/003 [confezione con cartuccia e penna]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 Gennaio 2017
Data del rinnovo più recente: 16 Settembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Terrosa 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una penna preriempita da 2,4 mL di soluzione 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 (iniettabile).

Soluzione incolore, limpida per iniezione con un pH di 3,8 - 4,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terrosa 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 Terrosa è 20 microgrammi somministrata una volta al giorno.

La durata massima totale del trattamento con teriparatide deve essere 24 mesi (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con teriparatide 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 teriparatide, i pazienti possono proseguire con altre terapie per l'osteoporosi.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate

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

Anziani

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

Modo di somministrazione

Terrosa 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. Per le istruzioni sul medicinale, prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni per l'uso. Le istruzioni per l'uso, sono fornite con questo medicinale e sono disponibili anche per istruire i pazienti ad un corretto uso della penna preriempita.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità 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 d'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 teriparatide più recente. Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

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

Urolitiasi

Teriparatide non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. Teriparatide 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 teriparatide, 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 teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di teriparatide deve essere sospeso.

Durata del trattamento

Studi condotti su ratti indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma dopo somministrazione di teriparatide a lungo termine (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.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

La somministrazione contemporanea di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con teriparatide non ha modificato gli effetti di teriparatide 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 teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di Terrosa deve essere sospeso.

Gravidanza

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

Allattamento

L'uso di Terrosa 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8% dei pazienti trattati con teriparatide 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 l'esposizione post-marketing sono riassunte nella Tabella 1.

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 $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia	Ipercalcemia superiore a 2,76 mmol/L, iperuricemia	Ipercalcemia superiore a 3,25 mmol/L
Disturbi psichiatrici		Depressione		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, sciatica, sincope		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia	
Patologie vascolari		Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Enfisema	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, ernia iatale dello iato, malattia da reflusso gastroesofageo	Emorroidi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		sudorazione aumentata		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti	Crampi muscolari	Mialgia, artralgia, crampo/dolore alla schiena*	
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza della minzione, nefrolitiasi	Danno/compromissione renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, dolore toracico, astenia, eventi lievi e transitori nel sito di iniezione, inclusi dolore, tumefazione, eritema, contusione localizzata, prurito e minimo sanguinamento in sede di iniezione	Eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione	Possibili eventi allergici entro breve tempo dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema orofacciale, orticaria generalizzata, dolore toracico, edema (soprattutto periferico)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Esami diagnostici			Peso aumentato, soffio cardiaco, fosfatasi alcalina aumentata	

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

Descrizione di 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.

Teriparatide aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8% dei pazienti trattati con teriparatide aveva 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 teriparatide sono stati trovati anticorpi che presentavano una reazione crociata con teriparatide. In genere, gli anticorpi venivano scoperti inizialmente 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 delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle 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

Teriparatide 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 di una penna con teriparatide (fino a 800 microgrammi) 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 teriparatide. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di teriparatide, 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: H05AA02.

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

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. Teriparatide (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

Teriparatide è una sostanza che ricostituisce le ossa per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di teriparatide sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di teriparatide 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'anca, 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 ≤ -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/cm² (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 teriparatide fino a 24 mesi (mediamente: 19 mesi) dimostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 2). Per prevenire la comparsa di una o più nuove fratture vertebrali, 11 donne dovevano essere trattate mediamente per 19 mesi.

Tabella 2 Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatide (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95%) verso placebo

Nuova frattura vertebrale (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori (anca, radio, omero, coste e pelvi)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

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

^aL'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata in 448 pazienti trattati con placebo e in 444 pazienti trattati con teriparatide, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

^b $p \leq 0.001$ confrontato con placebo

^cNon è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali

^d $p \leq 0.025$ confrontato con placebo

Dopo un trattamento (mediano) di 19 mesi, la 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 ($p < 0.001$).

Gestione post-trattamento: A seguito del trattamento con teriparatide, 1.262 donne in postmenopausa dallo 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 teriparatide. 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 mediano di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con teriparatide, c'è stata una riduzione del 41% ($p = 0.004$) rispetto al placebo del numero delle pazienti con almeno 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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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

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

Il 69% dei pazienti ha completato la fase iniziale di 18 mesi. Al termine dei 18 mesi, teriparatide aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ($p < 0.001$). Teriparatide aveva aumentato la BMD a livello dell'anca 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, dell'anca in toto e del collo femorale la BMD è aumentata di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%, rispettivamente,

A 36 mesi, l'analisi di radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con teriparatide 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 teriparatide (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 teriparatide (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 teriparatide 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 dell'anca 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 teriparatide 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 teriparatide 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

Teriparatide 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 teriparatide 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 batteria standard di test. Non 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 microgrammi/kg. Comunque, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 microgrammi/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 questi risultati 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
Mannitolo
Metacresolo
Sodio acetato triidrato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni entro la sua durata di conservazione 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). la penna preriempita deve essere conservata in frigorifero subito dopo l'uso.

Non congelare. Conservare il cappuccio della penna sulla penna preriempita per tenerla al riparo dalla luce.

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

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo l'apertura, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni penna preriempita contiene 2,4 mL di soluzione, corrispondente a 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

Contenuto della confezione:

Terrosa

1 penna preriempita o 3 penne preriempite in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Terrosa soluzione iniettabile viene fornito in penna preriempita. Gli aghi non sono forniti con questo medicinale.

Ogni penna preriempita deve essere usata da un solo paziente. La penna preriempita può essere utilizzata con aghi per iniezione sviluppati secondo lo standard ISO dell'ago per penna di un calibro compreso tra 29 G e 31 G (diametro 0,25 – 0,33 mm) e una lunghezza compresa tra 5 mm e 12,7 mm solo per iniezione sottocutanea.

Per ogni iniezione deve essere utilizzato un nuovo ago per penna sterile.

Controllare sempre la data di scadenza sull'etichetta di ogni penna preriempita prima di iniziare una nuova Terrosa Pen. Per evitare errori terapeutici, assicurarsi che la data del primo utilizzo di una nuova penna preriempita sia di almeno 28 giorni precedente alla data di scadenza.

La data della prima iniezione deve essere annotata anche sull'astuccio esterno di Terrosa (vedere l'apposito spazio sulla scatola: {Primo utilizzo:}).

Prima di utilizzare la penna preriempita per la prima volta, il paziente deve leggere e comprendere le istruzioni su come utilizzare la penna preriempita.

Dopo ogni iniezione, il cappuccio della penna preriempita deve essere riposto sulla penna e la penna deve essere conservata in frigorifero.

Ogni penna preriempita deve essere correttamente smaltita dopo 28 giorni dal primo utilizzo, anche se non è completamente vuota.

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

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

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

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

EU/1/16/1159/004 [1 penna preriempita]
EU/1/16/1159/005 [3 penne preriempite]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 Gennaio 2017
Data del rinnovo più recente: 16 Settembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG
Dengelsberg
24796 Bovenau
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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 approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).