

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zandoriah 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida*.

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bezbojna, bistra otopina.

Dopušteni raspon pH je 3,8–4,5. Raspon osmolalnosti lijeka je 262–368 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teriparatid je indiciran u odraslih osoba.

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza teriparatida iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.

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

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija i mlađi odrasli s otvorenim epifizama

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

Stariji bolesnici

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

Način primjene

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

Bolesnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku davanja injekcije (vidjeti dio 6.6). Postoji i Priručnik za korisnike s uputama za pravilno korištenje brizgalice.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Sljedivost

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

Kalcij u serumu i mokraći

U bolesnika s normalnom razinom kalcija u krvi primijećen je blag i prolazan porast koncentracije serumskog kalcija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalcija u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ako se bolesniku uzima uzorak krvi radi mjerenja koncentracije kalcija u serumu, to treba učiniti najmanje 16 sati nakon posljednje injekcije teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcija tijekom liječenja.

Teriparatid može malo povećati izlučivanje kalcija mokraćom, no incidencija hiperkalcemije nije

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

Urolitijaza

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

Ortostatska hipotenzija

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

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Populacija mlađih odraslih bolesnika

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

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, treba prekinuti primjenu teriparatida (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Trajanje liječenja

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

Sadržaj natrija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

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

Trudnoća

Primjena teriparatida kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

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

Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet sažeto su prikazane u sljedećoj tablici. Nuspojave su klasificirane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava <i>Često:</i> anemija
Poremećaji imunološkog sustava <i>Rijetko:</i> anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Često:</i> hiperkolesterolemija <i>Manje često:</i> hiperkalcijemija veća od 2,76 mmol/l, hiperuricemija <i>Rijetko:</i> hiperkalcijemija veća od 3,25 mmol/l
Psihijatrijski poremećaji <i>Često:</i> depresija
Poremećaji živčanog sustava <i>Često:</i> omaglica, glavobolja, išijas, sinkopa
Poremećaji uha i labirinta <i>Često:</i> vrtoglavica
Srčani poremećaji <i>Često:</i> palpitacije <i>Manje često:</i> tahikardija

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

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

Opis odabranih nuspojava

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Teriparatid se primjenjivao u jednokratnim dozama do 100 mikrograma i višekratnim dozama do 60 mikrograma na dan tijekom 6 tjedana.

Učinci predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odgođenu hiperkalcijemiju te rizik od ortostatske hipotenzije. Mogu se javiti i mučnina, povraćanje, omaglica te glavobolja.

Iskustva s predoziranjem iz spontanijh prijava nakon stavljanja u promet

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

Liječenje predoziranja

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost

Faktori rizika

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

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

Postmenopauzalna osteoporoza

U pivotalno je ispitivanje uključeno 1637 žena u postmenopauzi (prosječna dob 69,5 godina). Na početku ispitivanja je 90% bolesnica imalo jedan ili više prijeloma kralježaka, a prosječna vertebralna mineralna gustoća kosti (BMD) je iznosila $0,82 \text{ g/cm}^2$ (što odgovara T-vrijednosti od -2,6). Svim je bolesnicama ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. Rezultati liječenja teriparatidom u trajanju do 24 mjeseca (medijan: 19 mjeseci) pokazali su statistički značajno smanjenje broja prijeloma (Tablica 1). Kako bi se spriječio jedan ili više novih prijeloma kralježaka, 11 žena je trebalo liječiti tijekom medijana od 19 mjeseci.

Tablica 1

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

Kratice: N = broj bolesnica slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku skupinu; CI = interval pouzdanosti.

^a Incidencija prijeloma kralježaka ocijenjena je u 448 bolesnica koje su primale placebo te 444 bolesnice koje su primale teriparatid, a u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku te tijekom ispitivanja.

^b $p \leq 0,001$ u usporedbi s placebom

^c Nije dokazano značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka

^d $p \leq 0,025$ u usporedbi s placebom.

Nakon 19 mjeseci (medijan) liječenja mineralna gustoća kosti (BMD) u lumbalnom dijelu kralježnice povećala se za 9%, a na cijelom kuku za 4% ($p \leq 0,001$) u odnosu na placebo.

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

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

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

lumbalnom dijelu kralježnice, 1,2% na cijelom kuku i 1,6% na vratu bedrene kosti.

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

Osteoporoza u muškaraca

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

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

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Djelotvornost teriparatida u muškaraca i žena (N=428) dugotrajno liječenih sustavnim glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više tijekom najmanje 3 mjeseca) dokazana je u 18-mjesečnoj primarnoj fazi 36-mjesečnog randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednim lijekom (alendronat 10 mg/dan) kontroliranog ispitivanja. Na početku ispitivanja je 28% bolesnika imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i 800 IU vitamina D na dan.

U ovo su ispitivanje bile uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u predmenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku ispitivanja je prosječna dob postmenopauzalnih žena bila 61 godinu, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice im je iznosila -2,7, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Prosječna dob žena u predmenopauzi iznosila je 37 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice bila je -2,5, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 9% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Kod muškaraca je prosječna dob iznosila 57 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice -2,2, primali su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 24% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka.

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

lumbalnog dijela kralježnice povećao za 1,7%, BMD cijelog kuka za 0,9%, a BMD vrata bedrene kosti za 0,4%.

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Starije osobe

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

klirens PTH(1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Dokazana je kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C - 8°C. Nakon otvaranja, lijek se može čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Za drugačije vrijeme i uvjete čuvanja lijeka u primjeni odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uvijek čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Brizgalica se mora vratiti u hladnjak odmah nakon primjene. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Naprava za injiciranje se ne smije čuvati s pričvršćenom iglom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,4 ml otopine u ulošku (silikonizirano, borosilikatno staklo tipa I), s klipom (halobutilna guma) i čepom u obliku pločice (poliizoprenski/bromobutilni gumeni laminat)/aluminij, sklopljeni u jednokratnu brizgalicu (ne može se ponovno upotrijebiti nakon što se isprazni).

Zandoriah je dostupan u veličinama pakiranja od 1 brizgalice. Jedna brizgalica sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zandoriah se isporučuje u napunjenoj brizgalici. Svaku brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik. Za svaku se injekciju mora upotrijebiti nova sterilna igla. U svakom pakiranju teriparatida priložen je priručnik za korisnike, u kojemu je detaljno opisana uporaba brizgalice. Igle nisu priložene u pakiranju lijeka.

Napunjenu brizgalicu treba koristiti s inzulinskim iglama od nehrđajućeg čelika veličine 30–32 G (Gauge), duljine 5–8 mm. S ovom brizgalicom preporučuje se koristiti igle za brizgalice s oznakom CE.

Nakon svake injekcije brizgalica s lijekom Zandoriah se mora vratiti u hladnjak.

Zandoriah se ne smije primijeniti ako je otopina замуćena, obojena ili sadrži čestice. Pročitajte i priručnik za korisnike za upute o uporabi brizgalice.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CINNAGEN CO, UNIPESSOAL LDA Rua da Alfândega, 78, 3. kat. 9000-059 Funchal, Madeira, Portugal.

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

EU/1/26/2031/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

CinnaGen Research and Production Company (CinnaGen Co.), 3rd Sq., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Islamska Republika Iran.

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

UAB PROFARMA, V.A. Graiciuno, 6, LT02241 Vilnius, Litva

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 250 mikrograma teriparatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina (E260), bezvodni natrijev acetat (E262), manitol (E421), metakrezol (E507), voda za injekcije.
Otopina kloridne kiseline (E507) i/ili otopina natrijevog hidroksida (E524) (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 brizgalica s 2,4 ml otopine.

Jedna brizgalica sadrži 28 doza po 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i priručnik za uporabu brizgalice Zandoriah.
Za supkutanu primjenu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Igle za injekcije nisu priložene uz brizgalicu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Brizgalica se mora baciti 28 dana nakon prve uporabe.
Datum prve uporabe:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CINNAGEN CO, UNIPESOAL LDA Rua da Alfândega, 78, 3. kat. 9000-059 Funchal, Madeira, Portugal.

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

EU/1/26/2031/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zandoriah

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE TEKST NA NALJEPNICI
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zandoriah 20 mikrograma/80 mikrolitara, injekcija
teriparatid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2,4 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Zandoriah 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
teriparatid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Zandoriah i za što se koristi

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zandoriah
Nemojte primjenjivati Zandoriah

- ako ste alergični na teriparatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate visoke razine kalcija u krvi (postojeća hiperkalcijemija).
- ako imate ozbiljnih tegoba s bubrežima.
- ako Vam je ikada dijagnosticiran rak kosti ili neka druga vrsta raka koji se proširio (metastazirao) u kosti.
- ako bolujete od određenih bolesti kostiju. Ako imate neku koštanu bolest, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako imate nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, što znači da možda bolujete od Pagetove bolesti kostiju (bolest kod koje dolazi do abnormalnih promjena na kostima). Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.
- ako ste primili terapiju zračenjem koja je obuhvaćala kosti.
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Zandoriah može povećati količinu kalcija u krvi ili mokraći.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom liječenja lijekom Zandoriah:

- ako imate stalne mučnine, povraćate, imate zatvor, osjećate nedostatak energije ili slabost u mišićima. To mogu biti znakovi prekomjerne količine kalcija u krvi
- ako patite od bubrežnih kamenaca ili ste nekada imali bubrežne kamence
- ako imate tegoba s bubrežima (umjereno oštećenje funkcije bubrega)

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

Ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Zandoriah se ne smije primjenjivati u odraslih osoba u rastu.

Djeca i adolescenti

Zandoriah se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Zandoriah

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, jer oni ponekad mogu imati interakcije s lijekom Zandoriah (npr. digoksin/digitalis, lijek za liječenje srčanih bolesti).

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Zandoriah ako ste trudni ili dojite. Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene lijeka Zandoriah. Ako zatrudnite, primjenu lijeka Zandoriah treba prekinuti. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Zandoriah sadrži natrij:

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

3. Kako primjenjivati Zandoriah

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

Preporučena doza iznosi 20 mikrograma jedanput na dan, a primjenjuje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u bedro ili trbuh. Kako ne biste zaboravili primijeniti lijek, injicirajte ga svakoga dana u približno isto vrijeme.

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

Zandoriah možete injicirati u vrijeme obroka.

Za upute o uporabi Zandoriah napunjene brizgalice, pročitajte priručnik za korisnike koji je priložen u kutiji.

Uz brizgalicu nisu priložene igle za injekcije.

Napunjenu brizgalicu treba koristiti s inzulinskim iglama od nehrđajućeg čelika veličine 30–32 G (Gauge), duljine 5–8 mm.

S ovom brizgalicom preporučuje se koristiti igle za brizgalice s oznakom CE.

Injekciju lijeka Zandoriah trebate primijeniti ubrzo nakon što ste brizgalicu izvadili iz hladnjaka, kako je opisano u priručniku za korisnike. Vratite brizgalicu u hladnjak odmah nakon uporabe. Za svako injiciranje upotrijebite novu iglu, a nakon svake uporabe iglu bacite. Nikada nemojte spremati brizgalicu s pričvršćenom iglom. Nikada nemojte Zandoriah brizgalicu dijeliti s drugim osobama.

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

Zandoriah se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Ako primijenite više lijeka Zandoriah nego što ste trebali

Ako ste greškom primijenili više lijeka Zandoriah nego što ste trebali, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

Očekivani učinci predoziranja mogu biti mučnina, povraćanje, omaglica i glavobolja.

Ako ste zaboravili ili ne možete primijeniti Zandoriah u uobičajeno vrijeme,

primijenite ga što prije istoga dana. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije. Nemojte pokušati nadoknaditi propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Zandoriah

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

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave su bol u udovima (vrlo često, mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) te mučnina, glavobolja i omaglica (često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Ako osjetite omaglicu (ošamućenost) nakon injekcije, sjednite ili legnite dok se ne budete osjećali bolje. Ako se ne osjećate bolje, nazovite liječnika prije nego nastavite liječenje. Prijavljeni su slučajevi nesvjestice povezani s primjenom teriparatida.

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

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

Ostale nuspojave uključuju:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- povišene razine kolesterola u krvi
- depresija
- neuralgična bol u nozi
- nesvjestica
- nepravilni otkucaji srca
- zaduha
- pojačano znojenje
- grčevi mišića

- nedostatak energije
- umor
- bol u prsištu
- nizak krvni tlak
- žgaravica (bol ili pečenje neposredno ispod prsne kosti)
- povraćanje
- kila jednjaka (cijevi kojom se hrana prenosi u želudac)
- niska razina hemoglobina ili malen broj crvenih krvnih stanica (anemija).

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba

- ubrzani otkucaji srca
- neuobičajen zvuk srca
- nedostatak daha
- hemoroidi
- nehotično ispuštanje mokraće
- pojačan nagon na mokrenje
- porast tjelesne težine
- bubrežni kamenci
- bol u mišićima i zglobovima. U nekih su se bolesnika pojavili jaki grčevi ili bolovi u leđima, koje je trebalo liječiti u bolnici.
- povišene razine kalcija u krvi
- povišene razine mokraćne kiseline u krvi
- povišene razine enzima koji se zove alkalna fosfataza

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- smanjena bubrežna funkcija, uključujući zatajenje bubrega
- oticanje, uglavnom šaka, stopala i nogu

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Zandoriah

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i brizgalici iza „EXP”. EXP odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Zandoriah se uvijek mora čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Zandoriah se može primjenjivati najdulje 28 dana nakon prve injekcije ako se brizgalica čuva u hladnjaku (2°C do 8°C).
- Ne zamrzavati Zandoriah. Pazite da brizgalicu ne stavljate blizu dijela za zamrzivanje u hladnjaku da se ne bi zamrzнула. Zandoriah se ne smije upotrijebiti ako je zamrznut ili je bio zamrznut.
- Svaku brizgalicu morate na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana, čak i ako nije potpuno prazna.
- Zandoriah sadrži bistru i bezbojnu otopinu. Zandoriah se ne smije primijeniti ako sadrži krute čestice ili je otopina zamućena ili obojena.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zandoriah sadrži

- Djelatna tvar je teriparatid. Svaka doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida. Svaka napunjena brizgalica od 2,4 ml sadrži 600 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).
- Drugi sastojci su: ledena acetatna kiselina (E260), bezvodni natrijev acetat (E262), manitol (E421), metakrezol i voda za injekcije. Osim toga, za podešavanje pH može biti dodana otopina kloridne kiseline (E507) i/ili natrijevog hidroksida (E524).

Kako Zandoriah izgleda i sadržaj pakiranja

Zandoriah je bezbojna i bistra otopina. Dolazi u ulošku koji se nalazi u napunjenoj brizgalici, koju je potrebno baciti nakon što se iskoristi. Jedna brizgalica sadrži 2,4 ml otopine, što je dovoljno za 28 doza.

Za ovu brizgalicu mogu se koristiti igle od nehrđajućeg čelika duljine 5-8 mm i veličine 30-32 G (Gauge) namijenjene za inzulinske injekcijske brizgalice.

Igle nisu uključene u pakiranje.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

CINNAGEN CO, UNIPESSOAL LDA Rua da Alfândega, 78, 3. kat. 9000-059 Funchal, Madeira, Portugal.

Proizvođač

UAB PROFARMA, V.A. Graiciuno, 6, LT02241 Vilnius, Litva.

PRIRUČNIK ZA UPORABU BRIZGALICE

Za video upute o primjeni lijeka skenirajte QR kod u nastavku ili slijedite poveznicu:

<https://products.cinnagen.com/teriparatide>



Zandoriah 20 mikrograma (µg)/ 80 mikrolitara

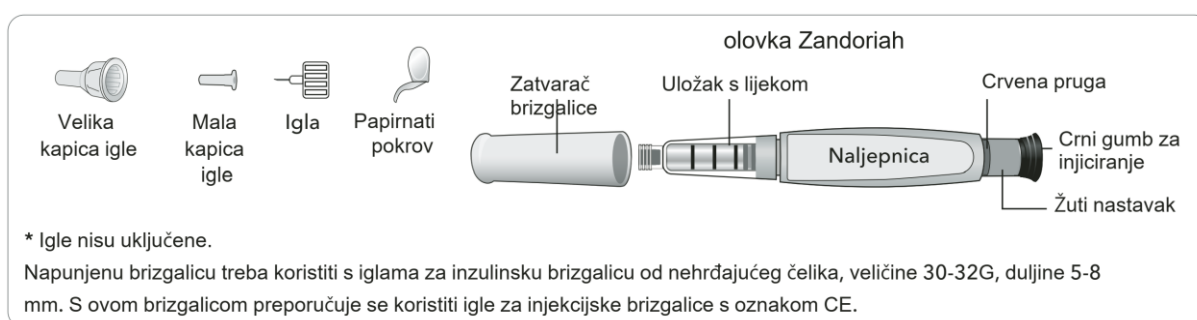
otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Upute za uporabu

Prije nego počnete koristiti novu brizgalicu, pročitajte do kraja odlomak *Upute za uporabu*. Pažljivo slijedite upute prilikom primjene brizgalice. Također pročitajte priloženu uputu o lijeku.

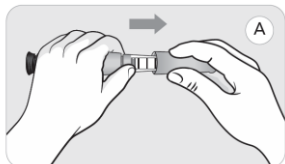
Ne dijelite svoju brizgalicu niti igle s drugima, jer postoji opasnost od prijenosa uzročnika infekcija.

Brizgalica sadrži lijek za 28 dana liječenja.

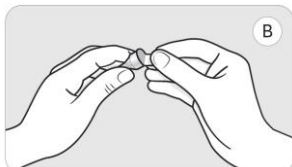


Prije svakog injiciranja operite ruke. Pripremite mjesto injiciranja prema uputama liječnika ili ljekarnika.

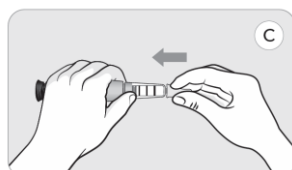
korak 1: Skinite zatvarač brizgalice



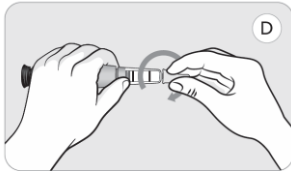
korak 2: Pričvrstite novu iglu



Skinite papirni pokrov.



Gurnite iglu **ravno** na uložak s lijekom.



Zavrните iglu dok ne bude čvrsto pričvršćena.



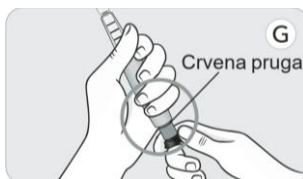
Skinite veliku kapicu igle i **sačuvajte je**.

korak 3: Namjestite dozu



Izvučite crni gumb za injiciranje dok se ne zaustavi.

Ako ne možete izvući crni gumb za injiciranje pogledajte Rješavanje problema, Problem E.



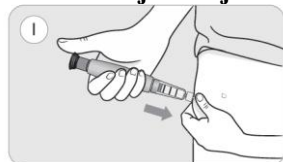
Provjerite vidi li se crvena pruga.



Skinite malu kapicu igle i bacite je.

Napomena: Nakon uklanjanja male kapice igle, možete vidjeti kapljicu(e) lijeka kako izlaze iz igle. To je normalno i neće utjecati na vašu dozu.

korak 4: Injiciranje doze



Nježno držite nabor kože bedra ili trbuha i ubodite iglu ravno u kožu.



Pritisnite crni gumb za injekciju dok se ne zaustavi. Držite ga pritisnutim i polako brojite do 5.

Morate pričekati dok ne izbrojite do 5 kako biste bili sigurni da ste primili ispravnu dozu. Zatim izvucite iglu iz kože.

VAŽNO

korak 5: Provjerite dozu



Nakon davanja injekcije:

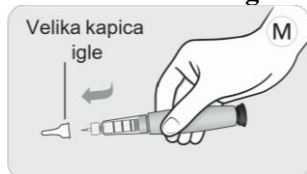
Nakon što iglu izvučete iz kože, uklonite palac s gumba za injiciranje.

Provjerite je li crni gumb za injiciranje utisnut do kraja. Ako se ne vidi žuti nastavak, ispravno ste izvršili korake injiciranja.

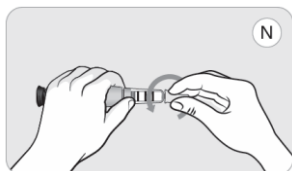


Žuti nastavak **NE** smije se nimalo vidjeti. Ako ga vidite, a već ste si injicirali lijek, nemojte si ponovno injicirati istog dana. Umjesto toga, **MORATE Zandoriah** brizgalicu vratiti na početak (pogledajte Rješavanje problema, problem A).

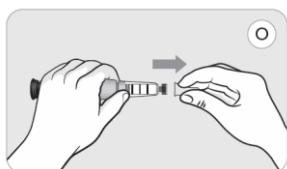
korak 6: Uklonite iglu



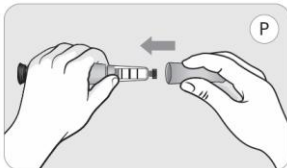
Vratite veliku kapicu igle natrag na iglu. Ne pokušavajte je vratiti rukama.



Okrećući veliku kapicu igle za 3 do 5 punih okreta, odvijte iglu do kraja.



Izvucite iglu i bacite je u spremnik otporan na probijanje.

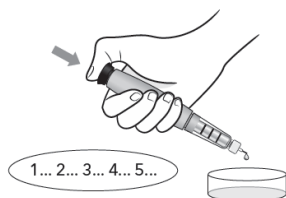


Vratite zatvarač na brizgalicu. Odmah nakon upotrebe stavite Zandoriah u hladnjak.

Rješavanje problema

Problem

A. Žuti nastavak je još uvijek vidljiv nakon što pritisnem crni gumb za injiciranje. Kako ću vratiti Zandoriah na početak?



Rješenje

Slijedite dolje navedene upute kako biste vratili Zandoriah na početak.

1. Preporučena doza je 20 mikrograma, primijenjena jednom dnevno. Ako ste si već injicirali lijek, **NEMOJTE** si ponovo injicirati isti dana.
2. Uklonite iglu.
3. Pričvrstite novu iglu, skinite veliku kapicu igle i sačuvajte je.
4. Izvucite crni gumb za injiciranje dok se ne zaustavi. Provjerite vidi li se crvena pruga (pogledajte korak 3).
5. Skinite malu kapicu igle i bacite je.
6. Usmjerite iglu prema dolje u prazan spremnik. Pritisnite crni gumb za injiciranje dok se ne zaustavi. Držite ga pritisnutim i brojite p-o-l-a-k-o do 5. Možete vidjeti tanki mlaz ili kap tekućine.
- Kada napravite sve ove korake, crni gumb za injiciranje mora biti utisnut do kraja.**
7. Ako je žuti nastavak još uvijek vidljiv, molimo obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
8. Vratite veliku kapicu igle na iglu. Okrećući veliku kapicu igle za 3 do 5 punih okreta, odvijte iglu do kraja. Skinite veliku kapicu zajedno s iglom i zbrinite je sukladno uputama liječnika ili ljekarnika. Vratite zatvarač brizgalice natrag na Zandoriah i spremite je u hladnjak (pogledajte korak 6).

Ovaj problem možete spriječiti tako da **uvijek koristite NOVU iglu za svako injiciranje i tako da pritisnete crni gumb za injiciranje do kraja i p-o-l-a-k-o brojite do 5.**

B. Kako mogu znati je li moja brizgalica Zandoriah ispravna?

Zandoriah je napravljen tako da se cijela doza injicira svaki put kada se koristi prema uputama u odlomku upute za uporabu. Crni gumb za injiciranje bit će utisnut do kraja što potvrđuje da se iz Zandoriah brizgalice injicirala cijela doza.

		Upamtite da morate koristiti novu iglu pri svakom injiciranju, kako biste bili sigurni da će Zandoriah ispravno raditi.
C. Vidim mjehurić zraka u Zandoriah brizgalici	➔	Mali mjehurić zraka neće utjecati na dozu i neće Vam naškoditi. Možete nastaviti s primjenom doze kao inače.
D. Ne mogu skinuti iglu.	➔	1. Vratite veliku kapicu igle na iglu (pogledajte korak 6). 2. Koristite veliku kapicu igle kako biste iglu odvili. 3. Okrećući veliku kapicu igle za 3 do 5 punih okreta, odvijte iglu do kraja. 4. Ako još uvijek ne možete skinuti iglu, zamolite nekoga za pomoć.
E. Što trebam napraviti ako ne mogu izvući crni gumb za injiciranje?	➔	Uzmite novi Zandoriah kako biste si dali dozu prema preporukama liječnika ili ljekarnika. Ovo pokazuje da ste potrošili svu količinu lijeka koja se može precizno injicirati, iako i dalje možete vidjeti nešto preostalog lijeka u ulošku.

Čišćenje i čuvanje

Čišćenje Zandoriah napunjene brizgalice

- Obrišite Zandoriah brizgalicu izvana vlažnom krpicom.
- Nemojte stavljati Zandoriah napunjenu brizgalicu u vodu, niti ga prati ili čistiti bilo kakvom tekućinom.

Čuvanje Zandoriah napunjene brizgalice

- Nakon svake uporabe odmah vratite Zandoriah natrag u hladnjak. Pročitajte i slijedite upute za čuvanje brizgalice navedene u uputi o lijeku.
- Nemojte čuvati brizgalicu Zandoriah s pričvršćenom iglom jer to može uzrokovati stvaranje mjehurića zraka u ulošku kao i curenje lijeka, što može dovesti do netočnog doziranja.
- Čuvajte Zandoriah poklopljen zatvaračem.
- Nikada nemojte čuvati Zandoriah u zamrzivaču.
- Ako je lijek zamrznut, bacite brizgalicu i upotrijebite novu Zandoriah napunjenu brizgalicu.

Zbrinjavanje igala za brizgalicu i Zandoriah napunjene brizgalice

- Prije bacanja Zandoriah brizgalice, obavezno uklonite iglu brizgalice.
- Iskorištene igle stavite u spremnik otporan na probijanje ili tvrdi plastični posudu sa sigurnosnim poklopcem. Ne bacajte igle izravno u kućni otpad.
- Ne reciklirajte napunjeni spremnik otporan na probijanje.
- Pitajte svog zdravstvenog radnika o mogućnostima pravilnog zbrinjavanja brizgalice i spremnika otpornog na probijanje.
- Upute za rukovanje iglama nisu namijenjene da zamjene nacionalne smjernice ili smjernice zdravstvenih radnika i institucija.
- Brizgalicu bacite 28 dana nakon prve upotrebe.

Ostale važne napomene

- Zandoriah napunjena brizgalica sadrži lijek dostatan za 28 dana.

- Nemojte prenositi lijek u štrcaljku.
- Zapišite datum prve injekcije u kalendar i na pakiranje lijeka.
- Provjerite naljepnicu Zandoriaha kako biste bili sigurni da imate ispravan lijek i da mu nije istekao rok trajanja.
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:
 - Zandoriah napunjena brizgalica izgleda oštećeno.
 - Otopina NIJE bistra, bezbojna i bez čestica.
- Za svako injiciranje koristite novu iglu.
- Zandoriah se ne preporučuje za upotrebu slijepim ili slabovidnim osobama bez pomoći osobe obučene za pravilnu upotrebu napunjene brizgalice.

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CINNAGEN CO, UNIPESOAL LDA Rua da Alfândega, 78, 3. kat. 9000-059 Funchal, Madeira, Portugal.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u