

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Preotact 100 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Preotact περιέχει παραθορόνη που παράγεται με χρήση στελέχους Escherichia coli τροποποιημένου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε δίχωρο φυσίγγιο.

Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορόνης.

Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορόνης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.

Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για ανασύσταση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση της επίπτωσης των σπονδυλικών καταγμάτων αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια παραθορόνης χορηγούμενα άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στην κοιλιά.

Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται να χρησιμοποιούν τις κατάλληλες τεχνικές ένεσης (βλ. παράγραφο 6.6). Ένα εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης διατίθεται μαζί με την Preotact πένα για την εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την ορθή χρήση της πέννας. Η πένα δεν περιλαμβάνεται στις συσκευασίες με τα φυσίγγια.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D εάν η λήψη με την τροφή είναι ανεπαρκής.

Τα δεδομένα υποστηρίζουν συνεχή θεραπεία με το Preotact μέχρι 24 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά τη θεραπεία με Preotact οι ασθενείς μπορούν να υποβάλλονται σε θεραπεία με ένα διφωσφονικό για την περαιτέρω αύξηση της οστικής πυκνότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το Preotact δεν πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική βαθμολογία 7 έως 9 στην κλίμακα Child-Pugh). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Preotact δεν πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Preotact σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Το Preotact δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε νέους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Το Preotact αντενδείκνυται σε ασθενείς

- με υπερευαισθησία στην παραθορμόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1)
- που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία του σκελετού
- με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού φωσφόρου-ασβεστίου
- με μεταβολικές νόσους των οστών άλλες από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση (περιλαμβανομένων του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής νόσου του Paget)
- με ανεξήγητες αυξήσεις του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης
- με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με το Preotact πρέπει να παρακολουθούνται στους μήνες 1, 3 και 6 για αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ή/και στα ούρα. Παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αυτό πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 20 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση.

Αντιμετώπιση του αυξημένου ασβεστίου στον ορό

Ασθενείς με επίμονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο) πρέπει να αξιολογούνται για υποκείμενη νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό). Εάν δε βρεθεί υποκείμενη κατάσταση, οι εξής διαδικασίες αντιμετώπισης πρέπει να ακολουθούνται:

- Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να διακοπεί.
- Η συχνότητα χορήγησης του Preotact πρέπει να μεταβληθεί σε 100 μικρογραμμάρια μέρα παρά μέρα.
- Εάν τα αυξημένα επίπεδα συνεχίζονται, η θεραπεία με το Preotact πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να παρακολουθείται μέχρι οι μη φυσιολογικές τιμές να επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία

Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία τους.

Το Preotact δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό ουρολιθίαση. Το Preotact πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη ουρολιθίαση.

Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.5).

Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με μακροχρόνια χορήγηση Preotact (βλ. παράγραφο 5.3). Η εμφάνιση οστεοσαρκώματος παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που οδηγούσαν σε συστηματικές εκθέσεις \geq αυτής που είναι 27 φορές υψηλότερη από την παρατηρούμενη σε ανθρώπους με τη δόση των 100 μικρογραμμάρων. Μέχρι περαιτέρω κλινικά δεδομένα να είναι διαθέσιμα, ο συνιστώμενος χρόνος θεραπείας των 24 μηνών δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Το Preotact περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παραθορμόνη είναι ένα φυσικό πεπτίδιο το οποίο δε μεταβολίζεται από και δεν αναστέλλει τα ηπατικά μικροσωμικά ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων (π.χ. ισοένζυμα κυτοχρώματος P450). Επιπλέον, η παραθορμόνη δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες και έχει χαμηλό όγκο κατανομής. Συνεπώς, αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δε θα ήταν αναμενόμενη και δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου με άλλα φάρμακα. Καμία τάση για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις δεν διαπιστώθηκε στο κλινικό πρόγραμμα.

Ο συνδυασμός παραθορμόνης με αλενδρονάτη δεν έχει δείξει να παρέχει κανένα πλεονέκτημα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με παραθορμόνη ή τη μονοθεραπεία με αλενδρονάτη, όταν αξιολογήθηκε το τελικό σημείο της οστικής πυκνότητας. (βλ. παράγραφο 5.1).

Από τη γνώση του μηχανισμού δράσης, η συνδυασμένη χρήση Preotact και καρδιακών γλυκοσιδών μπορεί να προδιαθέσει τις ασθενείς σε τοξικό δακτυλιδισμό εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της παραθορμόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα δεν είναι πλήρεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Η παραθορμόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή έχουν περιγραφεί μερικά επεισόδια ζάλης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact, οι ασθενείς πρέπει να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι τα συμπτώματα να έχουν υποχωρήσει.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα πιο κάτω στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από τις οποίες 1341 έλαβαν παραθορμόνη. Περίπου το 71,4 % των ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η υπερασβεστιαμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπερασβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπερασβεστιαμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Η μόνη άλλη πολύ συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών στις οποίες η επίπτωση είναι τουλάχιστον 0,5 % υψηλότερη στην ομάδα της παραθορμόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι εξής κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά συχνότητα εμφάνισης: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 και < 1/10), όχι συχνές (> 1/1000 και < 1/100), σπάνιες (> 1/10.000 και < 1/1000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	PTH N=1341 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
<i>Όχι συχνές</i>	
Γρίπη	0,5
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
<i>Πολύ συχνές</i>	
Υπερασβεστιαμία	25,3
<i>Συχνές</i>	
Ασβέστιο αίματος αυξημένο	3,1
<i>Όχι συχνές</i>	
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	0,8
Ανορεξία	0,6
Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο	0,6
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
<i>Συχνές</i>	
Κεφαλαλγία	9,3
Ζάλη	3,9
<i>Όχι συχνές</i>	
Δυσγευσία	0,8
Παροσμία	0,7

Καρδιακές διαταραχές

<i>Συχνές</i>	
Αίσθημα παλμών	1,0

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

<i>Πολύ συχνές</i>	
Ναυτία	13,5
<i>Συχνές</i>	
Έμετος	2,5
Δυσκοιλιότητα	1,8
Δυσπεψία	1,3
Διάρροια	1,0
<i>Όχι συχνές</i>	
Κοιλιακό άλγος	0,8

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

<i>Συχνές</i>	
Μυϊκές κράμπες	1,1
Πόνος στα άκρα	1,1
Οσφυαλγία	1,0

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

<i>Πολύ συχνές</i>	
Υπερασβεστιουρία	39,3
<i>Συχνές</i>	
Σχέση ασβεστίου/κρεατινίνης ούρων αυξημένη	2,9
Ασβέστιο ούρων αυξημένο	2,2

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

<i>Συχνές</i>	
Ερύθημα της θέσης ένεσης	2,6
Κόπωση	1,8
Εξασθένιση	1,2
<i>Όχι συχνές</i>	
Ερεθισμός της θέσης ένεσης	0,9

Το Preotact αυξάνει τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό. Για όλα τα άτομα που έλαβαν 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος αναφέρθηκε για 8 άτομα (0,6 %) και υπερουριχαιμία αναφέρθηκε για 5 άτομα (0,4 %). Αν και ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγία και νεφρολιθίαση αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με τις αυξήσεις στα επίπεδα ουρικού οξέος εξαιτίας της χορήγησης του Preotact.

Αντισώματα στην παραθορμόνη

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης III, αντισώματα στην παραθορμόνη ανιχνεύθηκαν στο 3 % των γυναικών που ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στο ασβέστιο του ορού.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Στο κλινικό πρόγραμμα του Preotact, τυχαία υπερδοσολογία αναφέρθηκε για 17 ασθενείς.

Το Preotact έχει χορηγηθεί σε εφάπαξ δόσεις μέχρι 5 μικρογραμμάρια/kg και σε επαναλαμβανόμενες

δόσεις μέχρι 3 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα για 3 ημέρες και μέχρι 2,5 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα για 7 ημέρες. Οι επιδράσεις από υπερδοσολογία που θα μπορούσαν να αναμένονται περιλαμβάνουν όψιμη υπερασβεσταιμία, ναυτία, έμετο, ζάλη και κεφαλαλγία.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Preotact. Η θεραπεία της ύποπτης υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει προσωρινή διακοπή του Preotact, παρακολούθηση του ασβεστίου του ορού και εφαρμογή κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων, όπως ενυδάτωση. Λόγω της σχετικά βραχείας διάρκειας της φαρμακολογικής δραστηριότητας του Preotact, δεν είναι αναγκαία περαιτέρω μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παραθορμόνη, κωδικός ATC: H05 AA03.

Μηχανισμός δράσης

Το Preotact περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη που είναι πανομοιότυπη με το πλήρους μήκους ενδογενές πολυπεπίδιο 84 αμινοξέων.

Οι φυσιολογικές δράσεις της παραθορμόνης περιλαμβάνουν διέγερση της οστικής παραγωγής με άμεσες επιδράσεις στα κύτταρα οστικής παραγωγής (οστεοβλάστες) αυξάνοντας εμμέσως την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του ασβεστίου και την απέκκριση φωσφορικών από τους νεφρούς.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Οι επιδράσεις της παραθορμόνης στο σκελετό εξαρτώνται από τη μορφή της συστηματικής έκθεσης. Οι παροδικές αυξήσεις των επιπέδων παραθορμόνης μετά υποδόρια ένεση Preotact διεγείρουν την παραγωγή νέου οστού στις σπογγώδεις και φλοιώδεις (περιοστικές ή/και ενδοστικές) επιφάνειες του οστού με ισχυρότερη διέγερση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας έναντι της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό

Η παραθορμόνη είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του ασβεστίου στον ορό. Σε απάντηση σε υποδόριες δόσεις Preotact (100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης), τα επίπεδα ολικού ασβεστίου στον ορό αυξάνουν βαθμιαία και φθάνουν στη μέγιστη συγκέντρωση (μέση αύξηση σε 129 ασθενείς, 0,15 mmol/l) σε περίπου 6 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Γενικά, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό επανέρχονται στις αρχικές τιμές 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Με βάση 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, αναφέρθηκε υπερασβεσταιμία στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact, σε σύγκριση με το 4,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Η υπερασβεσταιμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με την παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Επίδραση στην επίπτωση καταγμάτων

Η πιλοτική μελέτη ήταν μία 18-μηνια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (TOP) για την επίδραση του Preotact στην επίπτωση των καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Ένα σύνολο 2532 ασθενών (1286 σε Preotact και 1246 σε εικονικό φάρμακο), ηλικίας 45-94 ετών (8,1 % 45-54 ετών και 11,4 % ≥ 75 ετών), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν

100 μικρογραμμάρια/ημέρα ή εικονικό φάρμακο με συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου (700 mg) και βιταμίνης D (400 IU) ημερησίως.

Συνολικά, περίπου το 19 % των ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας είχε τουλάχιστον 1 προεξάρχον σπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση αρχική τιμή του T-score της οσφυϊκής μοίρας ήταν περίπου -3,0 σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Από τις 2532 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν βάσει ITT (intention-to-treat), ένα σύνολο 59 ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα, εικονικό φάρμακο: 42 (3,37 %) – Preotact: 17 (1,32 %), $p=0,001$. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του Preotact είχαν 61 % μείωση του σχετικού κινδύνου για ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα τον μήνα 18 σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Για την πρόληψη ενός ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων, 48 γυναίκες από τον συνολικό πληθυσμό έπρεπε να υποβληθούν σε θεραπεία για 18 μήνες κατά μέσο όρο. Για ασθενείς με προϋπάρχοντα κατάγματα, ο αναγκαίος αριθμός ασθενών για τη θεραπεία (NNT) είναι 21 ασθενείς.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς την επίπτωση οποιουδήποτε μη σπονδυλικού κλινικού κατάγματος: 5,52 % για το Preotact έναντι 5,86 % για το εικονικό φάρμακο.

Η πιο μεγάλη σχετική ελάττωση καταγμάτων παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων, όπως ασθενείς με προηγούμενα κατάγματα και σε ασθενείς με T-score της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ≤ -3 .

Σχετικά λίγες ασθενείς με λιγότερο από 5 έτη μετά την εμμηνόπαυση και ηλικίας 45-54 ετών περιελήφθησαν στη μελέτη φάσης III (2-3 %). Τα αποτελέσματα σε αυτή την ομάδα δεν ήταν διαφορετικά από τα αποτελέσματα της μελέτης στο σύνολό της.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στην πιλοτική μελέτη, το Preotact αύξησε την BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μετά θεραπεία 18 μηνών κατά 6,5 % σε σύγκριση με -0,3 % για το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$). Σημαντικές αυξήσεις στη BMD του ισχίου (ολικό, αυχένια του μηριαίου οστού, τροχαντήρας) παρατηρήθηκαν κατά την τελική εκτίμηση της μελέτης: 1,0, 1,8 και 1,0 %, αντίστοιχα, για το Preotact έναντι -1,1, -0,7 και -0,6 % για το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$).

Η συνεχιζόμενη θεραπεία μέχρι 24 μήνες σε μια μη τυφλή (open label) μελέτη, προέκταση της πιο πάνω μελέτης, είχε ως αποτέλεσμα συνεχιζόμενη αύξηση της BMD. Η αύξηση από τις αρχικές τιμές BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένια του μηριαίου οστού ήταν 6,8 % και 2,2 % αντίστοιχα, στις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact.

Οι επιδράσεις του Preotact στην αρχιτεκτονική των οστών αξιολογήθηκαν με τη χρήση ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (QCT) και περιφερικής QCT. Η ογκομετρική σπογγώδης BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 38 % σε σχέση με τις αρχικές τιμές στους 18 μήνες. Παρομοίως, η ογκομετρική σπογγώδης BMD στο ολικό ισχίο αυξήθηκε κατά 4,7 %. Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στον αυχένια του μηριαίου οστού, στον τροχαντήρα και στη μεσοτροχαντήρια γραμμή. Η θεραπεία με το Preotact μείωσε την ογκομετρική φλοιώδη BMD (μετρούμενη στο άπω άκρο της κερκίδας και στο μέσο της διάφυσης της κνήμης), ενώ η περιφερική περιφέρεια ή οι δείκτες αντοχής του φλοιώδους οστού διατηρήθηκαν.

Στην 24 μηνών μελέτη συνδυασμένης θεραπείας με αλενδρονάτη (PaTH), οι επιδράσεις του Preotact στην αρχιτεκτονική των οστών αξιολογήθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας QCT. Η ογκομετρική σπογγώδης BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 26, 13, και 11 % (Preotact, Preotact και αλενδρονάτη και αλενδρονάτη, αντίστοιχα) σε σχέση με τις αρχικές τιμές στους 12 μήνες. Παρομοίως, η ογκομετρική σπογγώδης BMD στο ολικό ισχίο αυξήθηκε κατά 9, 6 και 2 %, αντίστοιχα, στις 3 ομάδες.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης με συνδυασμένη και επακόλουθη θεραπεία

Η μελέτη PaTH επιχορηγήθηκε από το NIH και ήταν τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διητής, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη του Preotact και της αλενδρονάτης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό, για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Κριτήρια ένταξης ήταν γυναίκες ηλικίας μεταξύ 55 και 85 ετών με T-score BMD κάτω του -2,5 ή κάτω του -2 και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα. Σε όλες τις γυναίκες χορηγήθηκαν συμπληρώματα ασβεστίου (400-500 mg) και βιταμίνης D (400 IU).

Ένα σύνολο 238 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατανεμήθηκαν κατά τυχαίο τρόπο σε μια από τις εξής ομάδες θεραπείας: Preotact (100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης), αλενδρονάτη (10 mg) ή συνδυασμός και των δύο, και παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Στο δεύτερο έτος της μελέτης, οι γυναίκες από την ομάδα του Preotact κατανεμήθηκαν κατά τυχαίο τρόπο να λαμβάνουν είτε αλενδρονάτη ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο, και οι γυναίκες στις άλλες δύο ομάδες έλαβαν αλενδρονάτη.

Κατά την εισαγωγή ένα σύνολο 165 γυναικών (69 %) είχε T-score κάτω του -2,5, και 112 (47 %) ανέφεραν τουλάχιστον ένα κάταγμα μετά την εμμηνοπάυση.

Ένα έτος θεραπείας, έδειξε τα εξής αποτελέσματα: Οι αυξήσεις της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης πάνω από τις αρχικές τιμές ήταν παρόμοιες στο Preotact και στις ομάδες συνδυασμένης θεραπείας (6,3 και 6,1 %, αντίστοιχα) αλλά ήταν κάπως μικρότερες στην ομάδα της αλενδρονάτης (4,6 %). Αυξήσεις της BMD στο ολικό ισχίο ήταν 0,3, 1,9, και 3,0 % για τις 3 ομάδες, αντίστοιχα.

Στο τέλος του έτους 2 (12 μήνες μετά τη διακοπή του Preotact), υπήρξε μια μέση αύξηση 12,1 % στη μετρούμενη με απορροφησιμετρία με ακτίνες X διπλής δέσμης (DXA) οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης στις ασθενείς που έλαβαν αλενδρονάτη για το δεύτερο έτος. Για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά το δεύτερο έτος, η μέση επί τοις εκατό αύξηση ήταν 4,1 % σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές αλλά μειώθηκε ελαφρώς στο τέλος της θεραπείας των 12 μηνών με το Preotact. Για τη μέση μεταβολή στη BMD του ισχίου, υπήρξε 4,5 % αύξηση από τις αρχικές τιμές με ενός έτους θεραπεία με αλενδρονάτη σε σύγκριση με μείωση 0,1 % μετά ενός έτους χορήγηση εικονικού φαρμάκου.

Το Preotact σε συνδυασμό με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT) σε 180 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει δείξει ότι αυξάνει σημαντικά τη BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στους 12 μήνες σε σύγκριση με την HRT ως μονοθεραπεία (7,1 % έναντι 1,1 %, $p < 0,001$). Ο συνδυασμός ήταν αποτελεσματικός ανεξάρτητα από την ηλικία, τον αρχικό ρυθμό ανακατασκευής των οστών ή την αρχική BMD.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η υποδόρια χορήγηση 100 μικρογραμμαρίων παραθορμόνης στην κοιλιά προκαλεί ταχεία αύξηση στα επίπεδα παραθορμόνης στο πλάσμα και επιτυγχάνει μια μέγιστη τιμή 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος ημιζωής είναι περίπου 1,5 ώρα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των 100 μικρογραμμαρίων παραθορμόνης μετά την υποδόρια χορήγηση στην κοιλιά είναι 55 %.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 5,4 l.

Η διατομική διακύμανση του όγκου κατανομής της παραθορμόνης είναι περίπου 40 %.

Βιομετατροπή

Η παραθορμόνη απομακρύνεται αποτελεσματικά από το αίμα με διαδικασία στην οποία μεσολαβούν υποδοχείς στο ήπαρ και αποικοδομείται σε μικρότερα πεπτιδικά τμήματα. Τα τμήματα που

προέρχονται από το αμινοτελικό άκρο αποικοδομούνται περαιτέρω μέσα στο κύτταρο ενώ τα τμήματα που προέρχονται από το καρβοξυτελικό άκρο απελευθερώνονται πίσω στην κυκλοφορία και καθαίρονται από τους νεφρούς. Αυτά τα τμήματα του καρβοξυτελικού άκρου πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας της παραθορμόνης. Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, η πλήρους μήκους παραθορμόνη (1-84) συνιστά μόνο το 5 – 30 % των κυκλοφορούντων μορφών του μορίου, ενώ το 70-95 % είναι στη μορφή των καρβοξυτελικών τμημάτων. Μετά από μία υποδόρια δόση Preotact, τα καρβοξυτελικά τμήματα συνιστούν το 60-90 % των κυκλοφορούντων μορφών του μορίου.

Η συστηματική κάθαρση της παραθορμόνης (45,3 l/ώρα) ύστερα από ενδοφλέβια δόση πλησιάζει τη φυσιολογική ροή πλάσματος στο ήπαρ και συμφωνεί με τον εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό της δραστητικής ουσίας. Η διατομική διακύμανση της συστηματικής κάθαρσης είναι περίπου 15 %.

Απομάκρυνση

Η παραθορμόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς. Η παραθορμόνη δεν απεκκρίνεται από τον οργανισμό στην αναλλοίωτη μορφή της. Τα κυκλοφορούντα καρβοξυτελικά τμήματα διηθούνται από τους νεφρούς αλλά μετέπειτα αποικοδομούνται σε ακόμη μικρότερα τμήματα κατά τη σωληναριακή επαναπορρόφηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπήρξε μια μέτρια αύξηση της τάξης του 20 % στη μέση έκθεση σε παραθορμόνη (AUC) τη διορθωμένη σε σχέση με τις αρχικές τιμές, σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 6 άνδρες και 6 γυναίκες με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα 12 ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συστηματική έκθεση και το C_{max} της παραθορμόνης αυξήθηκαν ελαφρά (22 % και 56 % αντίστοιχα) σε μια ομάδα 8 αρρένων και 8 θηλέων ατόμων με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (τιμές κάθαρσης κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min) σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα 16 ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της παραθορμόνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min) δεν έχει ερευνηθεί.

Ηλικιωμένοι

Δε βρέθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική του Preotact σε σχέση με την ηλικία (εύρος 47-88 ετών). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία.

Φύλο

Το φαρμακευτικό προϊόν έχει μελετηθεί μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, μεταλλαξιογονικότητας, τοξικότητας στη γονιμότητα και γενικά στην αναπαραγωγική ικανότητα και τοπικής ανοχής.

Σε πιθήκους που ελάμβαναν ημερησίως υποδόριες δόσεις για 6 μήνες, υπήρξε αυξημένη εμφάνιση μεταλλοποίησης των νεφρικών σωληναρίων σε επίπεδα έκθεσης κάτω των κλινικών επιπέδων έκθεσης.

Απουραίοι που υποβλήθηκαν σχεδόν δια βίου σε θεραπεία με ενέσεις ημερησίως παρουσίασαν δοσοξαρτώμενη υπερβολική οστική παραγωγή και αυξημένη επίπτωση όγκων στα οστά, περιλαμβανομένου του οστεοσαρκώματος, κατά πάσα πιθανότητα λόγω επιγενετικού μηχανισμού. Λόγω διαφορών στη φυσιολογία των οστών σε απουραίους και ανθρώπους, η κλινική σημασία αυτών

των ευρημάτων είναι πιθανώς μικρή. Δεν έχουν παρατηρηθεί οστεοσαρκώματα σε κλινικές δοκιμές.

Δεν υπάρχουν μελέτες εμβρυϊκής, αναπτυξιακής, περιγεννητικής ή μεταγεννητικής τοξικότητας. Είναι άγνωστο εάν η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη απεκκρίνεται στο γάλα ζώων που θηλάζουν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις
Μαννιτόλη
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Υδροχλωρικό οξύ, αραιό (για προσαρμογή του pH)
Νατρίου υδροξειδίου, 1N (για προσαρμογή του pH)

Διαλύτης
Μετακρεσόλη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις: 30 μήνες

Αναμιχθέν διάλυμα: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 28 ημέρες σε 2-8°C. Κατά τη διάρκεια της περιόδου των 28 ημερών χρήσης το αναμιχθέν διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί μέχρι 7 ημέρες σε θερμοκρασίες μικρότερες των 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φυσίγγιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αναμιχθέν διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8 °C). Μην καταψύχετε. Άπαξ και γίνει η ανάμιξη στο φυσίγγιο, το φυσίγγιο μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασίες μικρότερες των 25 °C μέχρι 7 ημέρες κατά τη διάρκεια της περιόδου των 28 ημερών χρήσης. (βλ. παράγραφο 6.3).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το σύστημα περιέκτη-κλεισίματος αποτελείται από δίχωρο φυσίγγιο, ένα πώμα εισχώρησης στο κέντρο, ένα πτυσσόμενο κάλυμμα (φέρον σφράγιση με ελαστικό) που σφραγίζει τον πρώτο θάλαμο που περιέχει τη λυόφιλη κόνι και ένα τελικό πώμα εισχώρησης που σφραγίζει το δεύτερο θάλαμο που περιέχει το διαλύτη για την ανάμιξη.

Φυσίγγιο: Το γυαλί του δίχωρου φυσιγγίου είναι κατασκευασμένο από ύαλο Τύπου I.

Πώμα εισχώρησης (κέντρου και τέλους): Το πώμα εισχώρησης είναι κατασκευασμένο από βρωμοβουτυλικό ελαστικό, γκρι.

Πτυσσόμενο κάλυμμα (φέρον σφράγιση με ελαστικό). Το πτυσσόμενο κάλυμμα είναι κατασκευασμένο από αλουμίνιο και το ελαστικό σφράγισης είναι κατασκευασμένο από

βρωμοβουτυλικό ελαστικό.

Κάθε δίσωρο φυσιγγίο περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης και 1,13 ml διαλύτη (14 δόσεις).

Το Preotact είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 2 και 6 φυσιγγίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η Preotact πένα και οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Preotact ενίεται χρησιμοποιώντας την επαναχρησιμοποιήσιμη πένα, την Preotact πένα. Το περιεχόμενο του δίσωρου φυσιγγίου αναμιγνύεται στην Preotact πένα. Μετά την ανάμιξη το υγρό πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Η ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει μετουσίωση της δραστικής ουσίας.

Εάν το αναμιχθέν διάλυμα είναι θολό, χρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια, πρέπει να αφαιρεθεί το φυσιγγίο από την Preotact πένα και να εισαχθεί ένα νέο φυσιγγίο.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/339/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

24.04.2006