

 22. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tetridar, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen**

**0. D.SP.NR.**

30860

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tetridar

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver dosis på 80 mikroliter indeholder 20 mikrogram teriparatid\*.

En fyldt pen med 2,4 ml indeholder 600 mikrogram teriparatid (svarende til 250 mikrogram pr. ml).

\*Teriparatid (1-34) er identisk med den 34 N-terminale aminosyresekvens af det endogene humane parathyroideahormon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Farveløs, klar opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tetridar er indiceret til voksne.

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos mænd, der har forhøjet risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Hos postmenopausale kvinder er der påvist en signifikant reduktion i forekomsten af vertebrale og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer.

Behandling af osteoporose, der ses i forbindelse med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinder og mænd med forøget risiko for frakturer (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den anbefalede dosis af Tetridar er 20 mikrogram administreret en gang daglig.

Den maksimale totale behandlingsvarighed med Tetridar bør være 24 måneder (se pkt. 4.4). Forløbet med 24 måneders behandling med Tetridar bør ikke gentages i patientens levetid.

Det anbefales at give tilskud af calcium- og D-vitamin til patienter, som ikke får tilstrækkeligt af disse i deres kost.

Patienterne kan fortsætte med andre osteoporosebehandlinger efter afslutning af teriparatid behandlingen.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Teriparatid må ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Teriparatid bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med let nedsat nyrefunktion er der ingen særlige forbehold.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.3). Derfor skal teriparatid anvendes med forsigtighed.

*Pædiatrisk population og unge med åbne epifyser*

Teriparatids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Teriparatid frarådes til pædiatriske patienter (under 18 år) børn eller unge med åbne epifyser.

*Ældre patienter*

Dosisjustering på baggrund af alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

**Administration**

Teriparatid skal administreres en gang daglig ved subkutan injektion i lår eller abdomen.

Patienter skal undervises i at bruge korrekte injektionsteknikker (se pkt. 6.6). Der henvises desuden til instruktionerne i brugervejledningen til pennen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Præeksisterende hyperkalcæmi.
* Svært nedsat nyrefunktion.
* Andre metaboliske knoglesygdomme (inklusive hyperparatyreoidisme og Pagets knoglesygdom) end primær osteoporose eller glukokortikoidinduceret osteoporose.
* Uforklarlig, forhøjet alkalisk fosfatase.
* Tidligere ekstern strålebehandling eller brachyterapi af skelettet.
* Patienter med maligne lidelser i skelettet eller knoglemetastaser frarådes behandling med teriparatid.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Serum- og urincalcium

Der er iagttaget små og forbigående stigninger i serumcalciumkoncentrationerne efter injektion af teriparatid hos patienter med normalt calciumniveau. De maksimale serumcalciumkoncentrationer opnås mellem 4 og 6 timer efter hver teriparatiddosis og normaliseres igen efter 16 til 24 timer. Hvis der skal tages blodprøver for serumcalcium fra en patient, bør dette derfor gøres mindst 16 timer efter den seneste Tetridar-injektion. Rutinemæssig monitorering af calcium er ikke nødvendig under behandlingen.

Tetridar kan medføre mindre stigninger i udskillelsen af calcium i urinen, men forekomsten af hypercalcuri viste sig i de kliniske forsøg ikke at adskille sig fra den, som observeredes hos placebo-behandlede patienter.

Urolithiasis

Tetridar er ikke undersøgt hos patienter med aktiv urolithiasis. Tetridar bør anvendes med forsigtighed hos patienter med aktiv eller nylig urolithiasis, da det muligvis kan forværre tilstanden.

Ortostatisk hypotension

I kortvarige kliniske forsøg med teriparatid er der set isolerede tilfælde af forbigående ortostatisk hypotension. Et tilfælde begyndte typisk inden for 4 timer efter doseringen og forsvandt spontant i løbet af få minutter til få timer. Hos de forsøgspersoner, som fik forbigående ortostatisk hypotension, forekom det i løbet af de første doser og kunne afhjælpes ved at forsøgspersonerne blev anbragt i en hvilende stilling. Forekomsten af forbigående ortostatisk hypotension udelukkede ikke fortsat behandling.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Den yngre, voksne population

Der er begrænset erfaring med den yngre, voksne population, inklusive præmenopausale kvinder (se pkt. 5.1). Behandlingen af denne patientgruppe bør kun påbegyndes, hvis fordelene klart opvejer risici.

Kvinder i den fertile alder bør anvende en sikker præventionsmetode under behandling med Tetridar. I tilfælde af graviditet bør behandlingen med Tetridar ophøre.

Behandlingsvarighed

Forsøg med rotter har vist tegn på en øget forekomst af osteosarkomer ved langvarig administration af teriparatid viste studier (se pkt. 5.3). Indtil yderligere kliniske data foreligger, bør den anbefalede behandlingsvarighed på 24 måneder ikke overskrides.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Tetridar:

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I et studie med 15 raske forsøgspersoner, der fik digoxin daglig, indtil steady state var nået, påvirkede en enkelt dosis teriparatid ikke effekten af digoxin på hjertet. Sporadiske rapporter har imidlertid antydet, at hyperkalcæmi kan prædisponere patienter for digitalistoksicitet. Da teriparatid forbigående øger serumcalcium, bør teriparatid anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med digitalis.

Teriparatid er undersøgt i farmakodynamiske interaktionsstudier med hydrochlorthiazid. Der blev ikke fundet nogen klinisk signifikante interaktioner.

Samtidig administration af raloxifen eller hormonal substitutionsterapi og teriparatid påvirkede hverken teriparatids effekt på serum- eller urincalcium eller de kliniske bivirkninger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende effektiv prævention, hvis de behandles med Tetridar. I tilfælde af graviditet bør brugen af Tetridar ophøre.

Graviditet

Tetridar er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Tetridar er kontraindiceret ved amning. Det vides ikke, om teriparatid udskilles i modermælken.

Fertilitet

Forsøg med kaniner har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Teriparatids påvirkning af fostrets udvikling er ikke undersøgt hos mennesker. Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tetridar påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Forbigående ortostatisk hypotension eller svimmelhed er observeret hos nogle patienter. Disse patienter bør ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

**4.8 Bivirkninger**

Resume af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der behandles med teriparatid, er kvalme, smerter i ekstremiteterne, hovedpine og svimmelhed.

Resume af bivirkninger i tabelform

Af de patienter, som deltog i de kliniske forsøg med teriparatid, indberettede 82,8 % af teriparatid-patienterne og 84,5 % af placebo-patienterne mindst et tilfælde af bivirkninger.

De bivirkninger, som i kliniske forsøg og ved postmarketing eksponering er blevet forbundet med brugen af teriparatid mod osteoporose, er opsummeret i nedenstående tabel. Følgende konvention er anvendt til at klassificere bivirkningerne: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) meget sjælden (<1/10.000).

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem** *Almindelig*: Anæmi |
| **Immunsystemet** *Sjælden*: Anafylaksi |
| **Metabolisme og ernæring** *Almindelig*: Hyperkolesterolæmi*Ikke almindelig*: Hyperkalcæmi over 2,76 mmol/l, hyperurikæmi *Sjælden*: Hyperkalcæmi over 3,25 mmol/l |
| **Psykiske forstyrrelser** *Almindelig*: Depression |
| **Nervesystemet***Almindelig*: Svimmelhed, hovedpine, iskias, synkope |
| **Øre og labyrint***Almindelig*: Vertigo |
| **Hjerte** *Almindelig*: Palpitationer*Ikke almindelig*: Takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** *Almindelig*: Hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** *Almindelig*: Dyspnø *Ikke almindelig*: Emfysem |
| **Mave-tarm-kanalen** *Almindelig*: Kvalme, opkastning, hernie hiatus, gastroøsofageal refluks *Ikke almindelig*: Hæmorroider |
| **Hud og subkutane væv** *Almindelig*: Forøget svedtendens |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** *Meget almindelig*: Smerter i ekstremiteter *Almindelig*: Muskelkramper*Ikke almindelig*: Myalgi, artralgi, rygkramper/smerter\* |
| **Nyrer og urinveje***Ikke almindelig*: Urininkontinens, polyuri, imperiøs vandladning, nefrolitiasis *Sjælden*: Nyresvigt/nedsat nyrefunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***Almindelig:* Træthed, brystsmerter, asteni, lette og forbigående reaktioner ved injektionsstedet, inklusive smerter, hævelse, erytem, lokaliseret blodudtrædning, kløe og mindre blødning ved injektionsstedet *Ikke almindelig*: Erytem på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet *Sjælden*: Mulige allergiske reaktioner lige efter injektion: Akut dyspnø, mund/ansigtsødem, generaliseret urticaria, smerter i thorax, ødem (hovedsageligt perifer) |
| **Undersøgelser** *Ikke almindelig*: Vægtøgning, hjertemislyd, forøget basisk fosfatase |

\* Der er set alvorlige tilfælde af rygkramper eller -smerter få minutter efter injektionen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske forsøg blev følgende reaktioner rapporteret med en frekvensforskel på ≥ 1 % forskel i frekvensen i forhold til placebo: vertigo, kvalme, smerter i ekstremiteter, svimmelhed, depression og dyspnø.

Teriparatid øger serumurinstofkoncentrationen. I kliniske forsøg havde 2,8 % af de patienter, der blev behandlet med teriparatid, serumurinstofkoncentrationer over normalområdets øvre grænse, hvilket til sammenligning gjaldt 0,7 % af placebopatienterne. Denne hyperurikæmi resulterede dog hverken i en forøgelse af arthritis urica, ledsmerter eller urolithiasis.

I et stort klinisk studie blev der hos 2,8 % af de kvinder, der fik teriparatid, fundet antistoffer, der krydsreagerede med teriparatid. Generelt blev disse antistoffer først påvist efter 12 måneders behandling, og de aftog efter seponering af behandlingen. Der var ingen tegn på overfølsomhedsreaktioner, allergiske reaktioner, effekt på serumcalcium eller effekt på knoglemineraltætheden (BMD).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Teriparatid blev administreret i enkeltdoser på op til 100 mikrogram samt i gentagne doser på op til 60 mikrogram/dag i 6 uger.

De bivirkninger, som kan forventes ved overdosering, er forsinket hyperkalcæmi og risiko for ortostatisk hypotension. Kvalme, opkastning, svimmelhed og hovedpine kan også forekomme.

Erfaring med overdosering baseret på spontane indberetninger efter markedsføringen af præparatet

Efter markedsføringen har der været tilfælde af medicineringsfejl, hvor hele indholdet af pennen med teriparatid (op til 800 mikrogram) blev administreret som en enkelt dosis. De rapporterede bivirkninger, som var forbigående, inkluderede kvalme, slaphed/letargi og hypotension. I nogle tilfælde blev der ikke observeret bivirkninger som resultat af overdoseringen. Der er ikke rapporteret om dødsfald i forbindelse med overdosering.

Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot til Tetridar. Behandling af en formodet overdosis bør inkludere midlertidig seponering af Tetridar, monitorering af serumcalcium og indledning af relevante støttende foranstaltninger, som f.eks. hydrering.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i endokrinologi, geriatri, reumatologi og intern medicin)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumhomeostase, Parathyreoideahormoner og -analoger.

ATC-kode: H 05 AA 02.

Virkningsmekanisme

Det endogene parathyreoideahormon (PTH), som består af 84 aminosyrer, er den primære regulator af calcium- og phosphatmetabolismen i knogler og nyrer. Tetridar er den aktive del (1-34) af det endogene humane parathyreoideahormon. De fysiologiske virkninger af PTH omfatter stimulation af knogledannelsen gennem en direkte påvirkning af de knogledannende celler (osteoblaster), indirekte forøgelse af calciumabsorptionen fra tarmen og øget tubulær reabsorption af calcium og udskillelse af fosfat via nyrerne.

Farmakodynamisk virkning

Teriparatid er et knogledannende stof til behandling af osteoporose. Teriparatids virkninger på skelettet afhænger af, hvordan den systemiske eksponering tilrettelægges. Ved administration af teriparatid en gang daglig øges remodelleringen af nyt knoglevæv på trabekulære og kortikale knogleoverflader ved fortrinsvist at stimulere osteoblastaktivitet frem for osteoklastaktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Risikofaktorer*

Uafhængige risikofaktorer, f.eks. lav BMD (knoglemineraltæthed), alder, tidligere frakturer, hoftefrakturer i familien, høj knogleomsætning og lavt BMI, bør tages i betragtning for at identificere de kvinder og mænd, der har forhøjet risiko for osteoporotiske frakturer, og som kan have gavn af behandlingen.

Præmenopausale kvinder med glukokortikoidinduceret osteoporose bør vurderes at have en høj risiko for at få fraktur, hvis de har en almindelig fraktur eller en kombination af risikofaktorer, som placerer dem i gruppen med høj risiko for at få fraktur (f.eks. lav knogletæthed [f.eks. T-score ≤ -2], langvarig behandling med høj dosis af glukokortikoid [f.eks. ≥ 7,5 mg daglig i mindst 6 måneder], høj tilgrundliggende sygdomsaktivitet eller lave koncentrationer af kønshormoner).

*Postmenopausal osteoporose*

Det primære studie omfattede 1.637 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder: 69,5 år). Ved baseline havde 90 % af patienterne en eller flere vertebrale frakturer, og i gennemsnit var vertebral BMD 0,82 g/cm2 (ækvivalent med en T-score = -2,6 SD). Alle patienterne fik 1.000 mg calcium daglig og mindst 400 IE D-vitamin daglig. Resultaterne af behandling med teriparatid i op til 24 måneder (median: 19 måneder) viste en statistisk signifikant reduktion af frakturer (se tabel 1). For at forebygge en eller flere nye vertebrale frakturer var det nødvendigt at behandle 11 kvinder i en medianperiode på 19 måneder

**Tabel 1**

|  |
| --- |
| Forekomsten af frakturer hos postmenopausale kvinder: |
|  | Placebo(N = 544) (%) | Teriparatid (N = 541) (%) | Relativ risiko vs placebo (95 % KI) |
| Ny vertebral fraktur (≥1) a | 14,3 | 5,0 b | 0,35(0,22, 0,55) |
| Multiple vertebrale frakturer (≥2) a | 4,9 | 1,1 b | 0,23(0,09, 0,60) |
| Ikke-vertebrale lavenergifrakturer c | 5,5 % | 2,6 % d | 0,47 (0,25, 0,87) |
| Store ikke-vertebrale lavenergi-frakturerc (hofte, radius, humerus, ribben og bækken) | 3,9 % | 1,5 % d | 0,38 (0,17, 0,86) |

Forkortelser: N = Antal patienter randomiseret til hver behandlingsgruppe; KI = Konfidensinterval.

a Hyppigheden af vertebrale frakturer blev vurderet hos 448 placebo- og 444 teriparatid-patienter, der havde fået taget røntgenbillede af rygsøjlen ved baseline og som opfølgning.

b p≤0,001 sammenlignet med placebo

c Der er ikke set en signifikant nedsættelse af hyppigheden af hoftefrakturer

d p≤0,025 sammenlignet med placebo.

Efter en median-behandlingsperiode på 19 måneder var knoglemineraltætheden (BMD) øget med henholdsvis 9 % og 4 % i lænderygsøjlen og hoften sammenlignet med placebo (p<0,001).

Effekten på frakturer efter behandlingens ophør: Efter behandlingen med teriparatid indgik 1.262 af de postmenopausale kvinder fra det primære forsøg i et opfølgningsforsøg. Det primære formål med forsøget var at indsamle sikkerhedsdata vedrørende teriparatid. I denne observationsperiode var anden osteoporosebehandling tilladt, og yderligere vurdering af vertebrale frakturer blev foretaget. Med en median på 18 måneder efter seponering af behandlingen med teriparatid sås en reduktion på 41 % (p=0,004) i antallet af patienter med mindst en ny vertebral fraktur sammenlignet med placebo.

I et åbent forsøg blev 503 postmenopausale kvinder med svær osteoporose og en lavenergifraktur inden for de foregående 3 år (83 % havde tidligere fået osteoporose­behandling) behandlet med teriparatid i op til 24 måneder. Ved 24 måneder var den gennemsnitlige stigning i BMD fra baseline i lænderygsøjle, hofte og lårbenshals henholdsvis 10,5 %, 2,6 % og 3,9 %. Den gennemsnitlige stigning i BMD fra 18 til 24 måneder var 1,4 %, 1,2 % og 1,6 % for henholdsvis rygsøjle, hofte og lårbenshals.

Et 24-måneder, randomiseret, dobbeltblindet comparator-kontrolleret fase 4-studie inkluderede 1.360 postmenopausale kvinder med konstateret osteoporose. 680 patienter blev randomiseret til teriparatid og 680 patienter blev randomiseret til oral risedronat 35 mg/uge. Ved baseline havde kvinderne en gennemsnitsalder på 72,1 år, og en median på 2 gængse vertebrale frakturer; 57,9 % af patienterne havde tidligere fået bisphosphonat og 18,8 % modtog samtidig glukokortikoidbehandling under studiet. 1.013 (74,5 %) patienter afsluttede 24 måneders opfølgning. Den akkumulerende middelværdi (median) af glukokortikoiddosis var 474,3 (66,2) mg i teriparatid-armen og 898,0 (100,0) mg i risedronat-armen. Middelindtag (median) D-vitamin for teriparatid-armen var 1433 IE/dag (1400 IE/dag) og for risedronat-armen var det 1191 IE/dag (900 IE/dag). For de patienter der havde fået taget røntgenbillede af rygsøjlen ved baseline og som opfølgning, var hyppigheden af nye vertebrale frakturer 28/516 (5,4 %) hos teriparatid- og 64/533 (12,0 %) hos risedronatbehandlede patienter, relativ risiko (95 % CI) = 0,44 (0,29-0,68), P<0,0001. Den akkumulerende hyppighed for samlede kliniske frakturer (kliniske vertebral og non-vertebral frakturer) var 4,8 % hos teriparatid- og 9,8 % hos risedronatbehandlede patienter, hazard-ratioen (95 % CI) = 0,48 (0,32-0,74), P=0,0009.

*Osteoporose hos mænd*

437 patienter (gennemsnitsalder: 58,7 år) indgik i et forsøg med mænd med hypogonadisk (defineret ved lavt niveau af fri testosteron om morgenen eller forhøjet FSH eller LH) eller idiopatisk osteoporose. Den gennemsnitlige T-score ved baseline for rygradens og lårbenshalsens knoglemineraltæthed var henholdsvis -2,2 og -2,1. Ved baseline havde 35 % af patienterne haft en vertebral fraktur, og 59 % af patienterne havde haft en ikke-vertebral fraktur.

Alle patienter fik tilbudt 1.000 mg calcium daglig og mindst 400 IE D-vitamin daglig. BMD i lænderygsøjlen var steget signifikant efter 3 måneder. Efter 12 måneder var BMD i lænderygsøjlen og i hoften steget med henholdsvis 5 % og 1 % sammenlignet med placebo. Der blev imidlertid ikke påvist nogen signifikant effekt på forekomsten af frakturer.

*Glukokokortikoidinduceret osteoporose*

Effekten af teriparatid hos mænd og kvinder (N=428), der fik langvarig systemisk glukokortikoidbehandling (ækvivalent med 5 mg eller mere prednison i mindst 3 måneder) blev vist i den 18 måneder primære fase i et 36 måneder, randomiseret, dobbeltblindet, comparator-kontrolleret forsøg (alendronat 10 mg/dag). 28 % af patienterne havde en eller flere vertebrale frakturer ved baseline. Alle patienter fik tilbudt 1.000 mg calcium og 800 IE D-vitamin daglig.

Dette studie inkluderede postmenopausale kvinder (N=277), præmenopausale kvinder (N=67) og mænd (N=83). Ved baseline havde de postmenopausale kvinder en gennemsnitsalder på 61 år, en gennemsnitlig T-score på -2,7 for BMD i lænderygsøjlen, en middel prednisondosis ækvivalent med 7,5 mg daglig og 34 % havde en eller flere vertebrale frakturer. De præmenopausale kvinder havde en gennemsnitsalder på 37 år, en gennemsnitlig T-score på -2,5 for BMD i lænderygsøjlen, en middel prednisondosis ækvivalent med 10 mg daglig og 9 % havde en eller flere vertebrale frakturer. Mændene havde en gennemsnitsalder på 57 år, en gennemsnitlig T-score på -2,2 for BMD i lænderygsøjlen, en middel prednisondosis ækvivalent med 10 mg daglig og 24 % havde en eller flere vertebrale frakturer.

69 % af patienterne gennemførte den 18 måneder lange primære fase. Ved 18 måneders endpoint havde teriparatid signifikant forøget BMD i lænderygsøjlen (7,2 %) sammenlignet med alendronat (3,4 %) (p<0,001). Teriparatid øgede BMD i hoften (3,6 %) sammenlignet med alendronat (2,2 %) (p<0,01), såvel som i lårbenshalsen (3,7 %) sammenlignet med alendronat (2,1%) (p<0,05). Hos patienter, som blev behandlet med teriparatid, blev BMD for lænderygsøjle, hofte og lårbenshals mellem 18 og 24 måneder øget yderligere med henholdsvis 1,7 %, 0,9 % og 0,4 %.

Ved 36 måneder viste en analyse af rygsøjlerøntgenbilleder af 169 alendronatpatienter og 173 teriparatid-patienter, at 13 patienter i alendronat-gruppen (7,7 %) havde oplevet en ny vertebral fraktur sammenlignet med 3 patienter i teriparatid-gruppen (1,7 %) (p=0,01). Derudover havde 15 af 214 patienter i alendronat-gruppen (7,0 %) oplevet en non-vertebral fraktur sammenlignet med 16 af 214 patienter i teriparatid-gruppen (7,5 %) (p=0,84).

Hos præmenopausale kvinder var forøgelsen i BMD fra baseline til 18 måneders endpoint signifikant større i teriparatid-gruppen – i lænderygsøjlen (4,2 % versus -1,9 %; p<0,001) og hoften (3,8 % versus 0,9 %; p=0,005) – sammenlignet med alendronat-gruppen. Der blev ikke påvist nogen signifikant effekt på hyppigheden af frakturer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Fordelingsvolumenet er ca. 1,7 l/kg. Halveringstiden for teriparatid er ca. 1 time ved subkutan administration, hvilket svarer til den tid, absorptionen fra injektionsstedet tager.

Biotransformation

Der er ikke udført undersøgelser af metabolismen eller udskillelsen af teriparatid, men den perifere metabolisme af parathyreoideahormon menes at foregå fortrinsvist i lever og nyrer.

Elimination

Teriparatid elimineres ved hepatisk og ekstrahepatisk clearance (ca. 62 l/time hos kvinder og 94 l/time hos mænd).

Ældre

Der er ikke fundet aldersrelaterede (fra 31 til 85 år) forskelle i teriparatids farmakokinetik. Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af alder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Teriparatid udviste ikke gentoksicitet i en række standardtests. Der sås ingen teratogen effekt på rotter, mus eller kaniner. Der blev ikke set nogen vigtige virkninger hos drægtige rotter eller mus, som fik teriparatid i daglige doser på 30 til 1.000 mikrogram/kg. Hos kaniner forekom dog fosterresorption og nedsat kuldstørrelse ved daglige doser på 3 til 100 mikrogram/kg. Embryotoksiciteten, som blev set hos kaniner, kan muligvis være relateret til deres meget større følsomhed over for virkningerne af PTH på calciumioniseret blod sammenlignet med gnavere.

Rotter, som var i næsten livsvarig behandling med daglige injektioner, fik dosisafhængig overdreven knogledannelse og havde øget forekomst af osteosarkom, der højst sandsynligt skyldes en epigenetisk mekanisme. Teriparatid øgede ikke forekomsten af nogen anden form for neoplasi hos rotter. Med baggrund i de knoglefysiologiske forskelle mellem rotter og mennesker er den kliniske relevans af disse fund sandsynligvis lille. Der observeredes ingen knogletumorer hos ovariektomerede aber efter 18 måneders behandling eller i løbet af en 3 års opfølgningsperiode efter behandlingsophør. Yderligere er der hverken observeret osteosarkomer i kliniske forsøg eller under det senere opfølgningsforsøg.

Dyreforsøg har vist, at svært nedsat hepatisk blodomløb nedsætter eksponeringen af PTH til det primære nedbrydningssystem (Kupffers stjerneceller) og dermed clearance af PTH(1-84).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Koncentreret eddikesyre

Natriumacetattrihydrat

Mannitol

Metacresol

Saltsyreopløsning (til pH justering)

Natriumhydroxidopløsning (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet efter ibrugtagning er bevist i 28 dage ved

2 °C-8 °C. Efter åbning kan lægemidlet opbevares i op til 28 dage ved 2 °C-8 °C. Andre opbevaringstider og opbevaringsforhold under brug er på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Pennen skal tilbage i køleskabet umiddelbart efter brug.

Må ikke nedfryses.

Opbevar ikke pennen med påsat nål.

Uåbnet lægemiddel

Det uåbnede lægemiddel kan tages ud af køleskabet og opbevares ved en temperatur på op til 25 °C i en enkelt periode på op til 5 dage. Herefter skal det tilbage i køleskabet (2 °C-8 °C). Kassér det uåbnede lægemiddel, hvis det har været opbevaret ved temperaturer over 8 °C i mere end 5 dage.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2,4 ml opløsning i cylinderampul (silikonebehandlet type I-glas) med stempel (halobutylgummi), forsegling (polyisopren/brombutylgummilaminat)/aluminium) anbragt i en pen.

Hver pen indeholder 28 doser med 20 mikrogram (pr. 80 mikroliter).

Pakningsstørrelser: 1 og 3 penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tetridar leveres i en fyldt pen. Hver pen er beregnet til brug af kun én patient. Der skal anvendes en ny steril nål til hver injektion. Hver Tetridar-pakning indeholder en brugervejledning, der udførligt beskriver brugen af pennen. Der medfølger ikke nåle med produktet. Pennen kan anvendes med nåle beregnet til insulinpenne. Efter hver injektion skal Tetridar-pennen tilbage i køleskabet.

Tetridar må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar, farvet eller indeholder partikler.

Se desuden brugervejledningen for instruktioner i håndtering af pennen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59949

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. april 2025