FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tetridar 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de teriparatida*.
Una pluma precargada con 2,4 ml contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).

*Teriparatida -(1-34) es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminiácidos de la hormona paratiroidea humana endógena.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tetridar está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura (ver sección 5.1). En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Tetridar es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con Tetridar sea de 24 meses (ver sección 4.4). El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.). Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.3.). Por lo que teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas
No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis basado en la edad (ver sección 5.2.).

Forma de administración
Teriparatida se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada (ver sección 6.6). También hay disponible un manual de usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto de la pluma.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Embarazo y lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Calcio sérico y urinario
En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de Tetridar. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Tetridar puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Urolitiasis
Tetridar no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Tetridar se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática
En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal
Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven
La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada (versección 5.1). En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tetridar. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con Tetridar debe interrumpirse.

Duración del tratamiento
Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida (ver sección 5.3.). Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Tetridar:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres
Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tetridar. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Tetridar.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Embarazo
El uso de Tetridar está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia
El uso de Tetridar está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad
Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tetridar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorios. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas
Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático *Frecuentes*: Anemia
Trastornos del sistema inmunológico *Raras*: Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición *Frecuentes*: Hipercolesterolemia *Poco frecuentes*: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/l, hiperuricemia *Raras*: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/l
Trastornos psiquiátricos *Frecuentes*: Depresión
Trastornos del sistema nervioso *Frecuentes*: Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornos del oído y del laberinto *Frecuentes*: Vértigo
Trastornos cardiacos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Frecuentes: Palpitaciones *Poco frecuentes*: Taquicardia
Trastornos vasculares *Frecuentes*: Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos *Frecuentes*: Disnea *Poco frecuentes*: Enfisema
Trastornos gastrointestinales *Frecuentes*: Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico *Poco frecuentes*: Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo *Frecuentes*: Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *Muy frecuentes*: Dolor en las extremidades *Frecuentes*: Calambres musculares *Poco frecuentes*: Mialgia, artralgia, calambres/ dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios *Poco frecuentes*: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis *Raras*: fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Frecuentes*: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección *Poco frecuentes*: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección *Raras*: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias *Poco frecuentes*: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia ≥ 1% comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas
Teriparatida se ha administrado en dosis únicas de hasta 100 microgramos y en dosis repetidas de hasta 60 microgramos/día durante 6 semanas.

Los efectos que se pueden producir en caso de sobredosis incluyen hipercalcemia tardía y riesgo de hipotensión ortostática. También se pueden producir náuseas, vómitos, mareos y cefaleas.

Experiencia en sobredosis basada en las notificaciones espontáneas después de la comercialización
En las notificaciones espontáneas después de la comercialización se han producido casos en los que por error se administró la totalidad del contenido de la pluma de teriparatida como única dosis (hasta 800 µg). Se notificaron efectos transitorios, que incluyen náuseas, debilidad/letargo e hipotensión. En algunos casos, no se han producido reacciones adversas como resultado de la sobredosis. No se ha notificado ningún desenlace fatal asociado con la sobredosis.
Tratamiento de la sobredosis
No existe un antídoto específico para Tetridar. Si se sospecha de una sobredosis, el tratamiento debe incluir la suspensión transitoria de Tetridar, monitorización del calcio sérico y la instauración de medidas de soporte adecuadas, como la hidratación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio, hormonas paratiroideas y análogos, código ATC: H05AA02.

Mecanismo de acción
La hormona paratiroidea endógena de 84 aminoácidos (PTH) es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. Teriparatida es el fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen la estimulación de la formación de hueso por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos) aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato.

Efectos farmacodinámicos
Teriparatida es un agente formador de hueso que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis. Los efectos de teriparatida sobre el esqueleto dependen del patrón de exposición sistémica. La administración una vez al día de teriparatida produce un aumento de la aposición de hueso nuevo en las superficies óseas trabecular y cortical al estimular en mayor medida la actividad osteoblástica sobre la actividad osteoclástica.

Eficacia clínica

Factores de riesgo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se deben considerar los factores de riesgo independientes, como por ejemplo, densidad mineral ósea (DMO) baja, edad, existencia de fracturas previas, historial familiar de fracturas de cadera, remodelado óseo alto e índice de masa corporal bajo con el fin de identificar a las mujeres y a los hombres con riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas y que se podrían beneficiar de este tratamiento.

Las mujeres premenopáusicas con osteoporosis inducida por glucocorticoides deben considerarse con un riesgo elevado de sufrir fracturas si tienen fracturas prevalentes o una combinación de factores de riesgo que confieran un riesgo elevado de sufrir fracturas (e.g., baja densidad ósea, [e.g., T score ≤ -2], terapia con una dosis alta de glucocorticoides mantenida en el tiempo [e.g, ≥ 7,5 mg/día durante al menos 6 meses], alta actividad de la enfermedad de base, niveles bajos de esteroides sexuales).

Osteoporosis posmenopáusica
El ensayo pivotal incluyó 1.637 mujeres posmenopáusicas (edad media 69,5 años). Al principio del ensayo el noventa por ciento de las pacientes tenían una o más fracturas vertebrales y de media, la DMO vertebral fue 0,82g/cm^2 (equivalente a una T.score de - 2,6). A todas las pacientes se les administraron 1.000 mg de calcio al día y al menos 400 UI de vitamina D al día. Después de 24 meses de tratamiento con teriparatida (mediana: 19 meses) se demostró una reducción de las fracturas estadísticamente significativa (Tabla 1). El número necesario de pacientes que se necesita tratar para prevenir una o más fracturas vertebrales nuevas fue de 11 mujeres en una mediana de 19 meses.

Tabla 1

Incidencia de Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas			
	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatida (N = 541) (%)	Riesgo relativo (95 % IC) vs. placebo
Nueva fractura vertebral (≥ 1)[a]	14,3	5,0[b]	0,35 (0,22 – 0,55)
Fracturas vertebrales múltiples (≥ 2)[a]	4,9	1,1[b]	0,23 (0,09 – 0,60)
Fracturas no vertebrales por fragilidad[c]	5,5	2,6[d]	0,47 (0,25 – 0,87)
Fracturas mayores no vertebrales por fragilidad[c] (cadera, radio, húmero, costillas y pelvis)	3,9	1,5[d]	0,38 (0,17 – 0,86)

Abreviaturas: N = número de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo de tratamiento; IC = intervalo de confianza

[a] La incidencia de fracturas vertebrales fue evaluada en 448 pacientes tratados con placebo y en 444 pacientes tratados con teriparatida quienes tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento.
[b] $p \leq 0,001$ comparado con placebo
[c] No se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera
[d] $p \leq 0,025$ comparado con placebo

La densidad mineral ósea (DMO) aumentó significativamente después de 19 meses de tratamiento (mediana) en la columna lumbar y en cadera total, en un 9% y 4% respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0,001$).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Post-tratamiento: después del tratamiento con teriparatida, 1.262 mujeres posmenopáusicas del ensayo principal participaron en un ensayo de seguimiento post-tratamiento. El objetivo principal del ensayo fue recoger datos de seguridad de teriparatida. Durante este periodo observacional se permitieron otros tratamientos para la osteoporosis y se realizó una evaluación adicional de fracturas vertebrales.
Durante una mediana de 18 meses después de la discontinuación de teriparatida, el número de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral fue un 41 % menor (p = 0,004) en el grupo tratado con teriparatida que en el grupo tratado con placebo.
En un ensayo abierto, 503 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y una fractura por fragilidad en los 3 años anteriores (83 % habían recibido una terapia previa para la osteoporosis), fueron tratadas con teriparatida durante un máximo de 24 meses. A los 24 meses, el incremento medio de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, con respecto al inicio del tratamiento, fue del 10,5 %, 2,6 % y 3,9 % respectivamente. El incremento medio de la DMO desde 18 hasta 24 meses fue del 1,4 %, 1,2 %, y 1,6 % en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

En un ensayo fase 4, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador, de 24 meses de duración, se incluyeron 1.360 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. Se aleatorizaron 680 pacientes a teriparatida y 680 a risedronato oral 35 mg/semana. Al inicio del estudio las mujeres tenían una edad media de 72,1 años y una mediana de 2 fracturas vertebrales prevalentes. El 57,9 % de las pacientes habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos y el 18,8 % recibió tratamiento concomitante con glucocorticoides durante el estudio. 1.013 (74,5%) pacientes completaron los 24 meses de seguimiento. La dosis acumulada media (mediana) de glucocorticoides fue de 474,3 (66,2) mg en el grupo de teriparatida y de 898,0 (100,0) mg en el grupo de risedronato. La ingesta media (mediana) de vitamina D en el grupo de teriparatida fue 1.433 UI/día (1.400 UI/día) y en el grupo de risedronato de 1.191 UI/día (900 UI/día). En aquellas pacientes que tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento, la incidencia de nuevas fracuras vertebrales fue 28/516 (5,4%) en las pacientes tratadas con teriparatida y 64/533 (12,0%) en las pacientes tratadas con risedronato, riesgo relativo (IC del 95%) =0,44 (0,29-0,68), p<0,0001. La incidencia acumulada de fracturas clínicas (conjunto de fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales) fue del 4,8% en las pacientes tratadas con teriparatida y del 9,8% en las tratadas con risedronato, razón de riesgo (IC del 95%) = 0,48 (0,32-0,74), p= 0,0009.

Osteoporosis en varones

Se incluyeron 437 pacientes (edad media 58,7 años) en un ensayo clínico para varones con osteoporosis hipogonadal (definida por niveles bajos de testosterona libre por la mañana o niveles elevados de FSH o LH) o idiopática. Los valores medios de T.score de densidad mineral ósea en columna y cuello femoral al inicio del ensayo fueron -2,2 y -2,1, respectivamente. El 35 % de los pacientes tenían una fractura vertebral y un 59% tenían una fractura no vertebral en el momento de entrar en el ensayo.

A todos los pacientes se les dio 1.000 mg de calcio y al menos 400 UI de vitamina D al día. La DMO en columna lumbar aumentó significativamente a los 3 meses. Después de 12 meses de tratamiento, la DMO aumentó en la columna lumbar y en cadera total en un 5 % y 1 % respectivamente, en comparación con placebo. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto significativo en la incidencia de fracturas.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

En la primera fase de 18 meses del ensayo doble ciego, aleatorizado, con comparador activo (alendronato 10 mg/día) y de 36 meses de duración, se ha demostrado la eficacia de teriparatida en hombres y mujeres (N=428) tratados con una terapia sistémica mantenida con glucocorticoides (equivalente a una dosis de 5

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mg o mayor de prednisona durante al menos 3 meses). Al inicio del ensayo, el 28 % de los pacientes tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente. A todos los pacientes se les administraron 1.000 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D al día.
Este ensayo incluyó mujeres posmenopáusicas (N=277), mujeres premenopáusicas (N=67), y hombres (N=83). Al inicio del ensayo, las mujeres posmenopáusicas tenían una media de edad 61 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,7, una mediana de 7,5 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 34 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; las mujeres premenopáusicas tenían una media de edad de 37 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,5, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 9 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; y los hombres tenían una media de edad de 57 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,2, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona y el 24 % de los pacientes tenia una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente.

El 69 % de los pacientes completó la primera fase de 18 meses. Al final de los 18 meses, teriparatida había incrementado de forma significativa la DMO en la columna lumbar (7,2 %) en comparación con alendronato (3,4 %) ($p<0,001$). Teriparatida incrementó también la DMO en cadera total (3,6 %) comparado con alendronato (2,2 %) ($p<0,01$) así como la del cuello femoral (3,7 %) en comparación con alendronato (2,1 %) ($p<0,05$). En pacientes tratados con teriparatida, desde los 18 a 24 meses se produjo un incremento adicional de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral de 1,7 %, 0,9 % y 0,4 %, respectivamente.

A los 36 meses, el análisis de las radiografías de columna de 169 pacientes tratados con alendronato y de 173 pacientes tratados con teriparatida, mostraron que 13 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,7 %) habían experimentado una nueva fractura vertebral frente a 3 pacientes del grupo tratado con teriparatida (1,7 %) ($p=0,01$). Asimismo se vio que 15 de los 214 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,0 %) habían experimentado una fractura no vertebral frente a los 16 de los 214 pacientes del grupo tratado con teriparatida (7,5 %) ($p=0,84$).

En mujeres premenopáusicas, el incremento de la DMO desde el inicio del ensayo a los 18 meses, fue significativamente mayor en el grupo tratado con teriparatida en comparación con el de alendronato en columna lumbar (4,2 % frente a -1,9 %; $p<0,001$) y en cadera total (3,8 % frente a 0,9 %; $p=0,005$). De cualquier modo, no se ha demostrado un efecto significativo sobre la tasa de fracturas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución
El volumen de distribución es de aproximadamente 1,7 l/kg. La semivida de teriparatida es de aproximadamente 1 hora cuando se administra por vía subcutánea, lo que refleja el tiempo requerido para la absorción desde el lugar de inyección.

Biotransformación
No se han realizado estudios de metabolismo o de excreción con teriparatida, pero se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea se produce predominantemente en el hígado y riñón.

Eliminación
Teriparatida se elimina mediante aclaramiento hepático y extra-hepático (aproximadamente 62 l/h en mujeres y 94 l/h en hombres).

Pacientes de edad avanzada

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se han detectado diferencias en la farmacocinética de teriparatida con la edad (rango 31 a 85 años). No es necesario realizar un ajuste de la dosis en función de la edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. No produjo efectos teratógenos en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas o ratones preñados a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 µg/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 µg/kg experimentaron resorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ión calcio en sangre en comparación con los roedores.

Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis y aumento en la incidencia de osteosarcomas debido probablemente a un mecanismo epigenético. Teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente poco relevante. No se han observado tumores óseos en las monas ovariectomizadas tratadas durante 18 meses o durante un periodo de seguimiento de 3 años después de suspender el tratamiento. Además, no se han observado osteosarcomas en ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento.

En los estudios en animales se ha demostrado que una reducción marcada en el flujo sanguíneo hepático disminuye la exposición de la PTH al principal sistema de eliminación (células de Kupffer) y, en consecuencia, del aclaramiento de la PTH(1-84).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Trihidrato de acetato sódico
Manitol
Metacresol
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Se ha demostrado una estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 28 días a 2 ºC-8 ºC. Una vez abierto, el producto se puede conservar durante un máximo de 28 días a 2 ºC-8 ºC. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). La pluma debe devolverse a la nevera inmediatamente después de su uso. No congelar.

No conservar el dispositivo de inyección con la aguja colocada.

Producto sin abrir
El producto sin abrir puede retirarse del frigorífico y conservar a una temperatura de hasta 25 °C para un solo periodo de hasta 5 días, después del cual debe devolverse al frigorífico (entre 2 °C y 8 °C). Elimine el producto sin abrir si se conserva por encima de 8 °C durante más de 5 días.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cartucho con 2,4 ml de solución (vidrio de Tipo I tratado con silicona) con un émbolo (goma de halobutilo), un disco hermético (goma laminada de poliisopropeno/bromobutilo)/aluminio, ensamblado en una pluma desechable.

Tetridar está disponible en envases de 1 ó 3 plumas. Cada pluma contiene 28 dosis de 20 microgramos (por 80 microlitros).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tetridar se presenta en una pluma precargada. Cada pluma debe ser utilizada por un único paciente. Con cada inyección debe emplearse una nueva aguja, estéril. Cada envase de Tetridar contiene un manual del usuario que describe completamente el uso de la pluma. No se proporcionan agujas con el producto. El dispositivo puede usarse con agujas de inyección de la pluma de insulina. Después de cada inyección, la pluma de Tetridar debe devolverse a la nevera.

Tetridar no debe usarse si la solución está turbia, presenta color o contiene partículas.

Ver el manual de usuario para las instrucciones sobre cómo usar la pluma.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)