

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BONAMENS 20 μικρογραμμάρια/80 μικρόλιτρα ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση των 80 μικρολίτρων περιέχει 20 μικρογραμμάρια τεριπαρατίδης.

Η τεριπαρατίδη που παρασκευάζεται συνθετικά είναι ταυτόσημη με την 34 N-τελική αμινοξική αλληλουχία της ενδογενούς ανθρώπινης παραθορμόνης.

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 2,4 ml περιέχει 600 μικρογραμμάρια τεριπαρατίδη (που αντιστοιχούν σε 250 μικρογραμμάρια ανά ml).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Αχρωμο, καθαρό, ισοτονικό διάλυμα με pH 3,8 έως 4,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BONAMENS ενδείκνυται σε ενήλικες.

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα (βλέπε παράγραφο 5.1). Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει καταδειχθεί σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου.

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της τεριπαρατίδης είναι 20 μικρογραμμάρια για χορήγηση άπαξ ημερησίως.

Η μέγιστη συνολική διάρκεια της αγωγής με τεριπαρατίδη πρέπει να είναι 24 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.4). Η 24μηνη θεραπεία με τεριπαρατίδη δεν πρέπει να επαναληφθεί στη διάρκεια ζωής του ασθενή.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, εάν η διατροφική πρόσληψη είναι ανεπαρκής.

Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με τεριπαρατίδη, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με άλλες θεραπείες για την οστεοπόρωση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η τεριπαρατίδη δεν πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η τεριπαρατίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, η τεριπαρατίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός και νέοι έφηβοι με ανοικτές επιφύσεις

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η τεριπαρατίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (έως 18 ετών) ή σε εφήβους ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η τεριπαρατίδη θα πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά.

Πριν από την πρώτη χρήση της συσκευής τύπου πένας, πρέπει να απελευθερωθεί μια αρχική δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να χρησιμοποιούν τις κατάλληλες τεχνικές και διαδικασίες ένεσης (βλέπε παράγραφο 6.6). Επίσης, το Εγχειρίδιο Οδηγιών Χρήσης της Πένας διατίθεται για την εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την ορθή χρήση της πένας.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και θηλασμός (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια
- Μεταβολικές παθήσεις των οστών (περιλαμβανομένου του υπερπαραθυρεοειδισμού και της νόσου Paget των οστών) εκτός της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης ή οστεοπόρωσης οφειλόμενης σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή
- Μη ερμηνεύσιμες αυξήσεις των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης
- Προηγούμενη εξωτερική ακτινοβολία ή ακτινοθεραπεία μέσω εμφυτεύματος, στο σκελετό.
- Ασθενείς με κακοήθειες σκελετού ή οστικές μεταστάσεις θα πρέπει να εξαιρούνται της θεραπείας με τεριπαρατίδη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασβέστιο ορού και ούρων

Σε νορμοασβεστιαμικούς ασθενείς, έχουν παρατηρηθεί μικρές και παροδικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων του ασβεστίου πλάσματος, μετά την ένεση της τεριπαρατίδης. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα φθάνουν τις μέγιστες τιμές στο χρονικό διάστημα από 4 έως 6 ώρες και επιστρέφουν στις αρχικές τιμές στο χρονικό διάστημα από 16 έως 24 ώρες μετά από κάθε ένεση της τεριπαρατίδης. Επομένως, σε περίπτωση αιματολογικής εξέτασης του ασθενούς, για μέτρηση ασβεστίου πλάσματος, θα πρέπει το δείγμα αίματος να ληφθεί τουλάχιστον 16 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση της τεριπαρατίδης. Δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος των επιπέδων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Η τεριπαρατίδη ενδέχεται να προκαλέσει μικρές αυξήσεις στην απέκκριση ασβεστίου στα ούρα, αλλά

η συχνότητα εμφάνισης υπερασβεστιουρίας δεν διέφερε από αυτή της ομάδας εικονικού φαρμάκου (placebo), στις κλινικές δοκιμές.

Νεφρολιθίαση

Η τεριπαρατίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό νεφρολιθίαση. Η τεριπαρατίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή πρόσφατη νεφρολιθίαση λόγω πιθανότητας επιδείνωσης της κατάστασης αυτής.

Ορθοστατική υπόταση

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες με τεριπαρατίδη έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά παροδικής ορθοστατικής υπότασης. Τυπικά, ένα τέτοιο συμβάν εμφανίστηκε εντός 4 ωρών από τη χορήγηση της δόσης και κατόπιν αναμένεται να αποδράμει αφ'εαυτού εντός μερικών λεπτών έως μερικών ωρών. Η παροδική ορθοστατική υπόταση, η οποία μπορεί να εμφανισθεί μετά τη χορήγηση μερικών αρχικών δόσεων, παρέρχεται όταν ο ασθενής τεθεί σε οριζόντια θέση (ξαπλώσει) και δεν εμποδίζεται η περαιτέρω συνέχιση της αγωγής του φαρμάκου αυτού.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Πληθυσμός νεότερων ενηλίκων

Η εμπειρία σε πληθυσμό νεότερων ενηλίκων, περιλαμβανομένων και των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο όταν το όφελος σαφώς υπερτερεί των κινδύνων σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι γυναίκες που έχουν τη δυνατότητα να κυοφορήσουν θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια χρήσης της τεριπαρατίδης. Εάν υπάρξει κύηση, η τεριπαρατίδη πρέπει να διακοπεί.

Διάρκεια θεραπείας

Σε μελέτες με επίμυες παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας οστεοσαρκώματος με τη μακροχρόνια χορήγηση τεριπαρατίδης (βλέπε παράγραφο 5.3). Μέχρι να είναι διαθέσιμα επιπλέον κλινικά δεδομένα, η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 24 μήνες.

Το BONAMENS περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη με 15 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν ημερήσια δόση διγοξίνης μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης, η χορήγηση μίας δόσης τεριπαρατίδης δεν επηρέασε τις καρδιακές επιδράσεις της διγοξίνης. Παρόλα αυτά, μεμονωμένες περιπτώσεις υποδεικνύουν ότι η υπερασβεστιαμία ενδέχεται να προδιαθέτει τους ασθενείς σε τοξικό δακτυλιδισμό. Επειδή, η τεριπαρατίδη αυξάνει παροδικά τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου του πλάσματος, η τεριπαρατίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα.

Η τεριπαρατίδη έχει εξετασθεί σε φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασης με υδροχλωροθειαζίδη. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές κλινικές αλληλεπιδράσεις.

Η συγχορήγηση της ραλοξιφαίνης, ή της θεραπείας υποκατάστασης ορμονών, με τεριπαρατίδη δεν επηρέασε τις επιδράσεις της τεριπαρατίδης στα επίπεδα του ασβεστίου ορού ή ούρων ή στα κλινικά ανεπιθύμητα συμβάματα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες που έχουν τη δυνατότητα να κυοφορήσουν / Αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες που έχουν τη δυνατότητα να κυοφορήσουν θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν αξιόπιστες

μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια χρήσης της τεριπαρατίδης. Εάν υπάρξει κύηση, η τεριπαρατίδη πρέπει να διακοπεί.

Κύηση

Η τεριπαρατίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Η τεριπαρατίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν η τεριπαρατίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε κόνικλους έδειξαν ευρήματα τοξικότητας στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση της τεριπαρατίδης στην ανάπτυξη του ανθρώπινου εμβρύου δεν έχει μελετηθεί. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τεριπαρατίδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παροδική ορθοστατική υπόταση ή ζάλη έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι τα συμπτώματα αυτά να αποδράμουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν τεριπαρατίδη είναι ναυτία, πόνος άκρου, κεφαλαλγία και ζάλη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στις κλινικές μελέτες της τεριπαρατίδης αναφέρθηκε 1 τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια σε 82,8 % των ασθενών με τεριπαρατίδη και σε 84,5 % των ασθενών με εικονικό φάρμακο (placebo).

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της τεριπαρατίδης σε κλινικές μελέτες οστεοπόρωσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η ακόλουθη ομαδοποίηση έχει χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές: Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Σπάνιες: Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές: Υπερχοληστερολαιμία Όχι συχνές: Υπερασβεστιαμία ανώτερη από 2,76 mmol/l, Υπερουριχαιμία Σπάνιες: Υπερασβεστιαμία ανώτερη από 3,25 mmol/l
Ψυχιατρικές Διαταραχές Συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία, ισχιαλγία, συγκοπή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πιγγος
Καρδιακές Διαταραχές Συχνές: Αίσθημα παλμών Όχι συχνές: Ταχυκαρδία

Αγγειακές Διαταραχές Συχνές: Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές: Δύσπνοια Όχι συχνές: Εμφύσημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού Συχνές: Ναυτία, έμετος, διαφραγματοκήλη, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Όχι συχνές: Αιμορροΐδες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές: Αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Πόνος άκρου Συχνές: Μυϊκές κράμπες Όχι συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία, κράμπες στην πλάτη/πόνος στην πλάτη*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Όχι συχνές: Ακράτεια Ούρων, πολουρία, επιτακτική ούρηση, νεφρολιθίαση Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης Συχνές: Κόπωση, θωρακικό άλγος, εξασθένιση, ήπια και παροδικά συμβάματα στο σημείο της ένεσης τα οποία περιλαμβάνουν άλγος, διόγκωση, ερύθημα, τοπικούς μώλωπες, κνησμό και ελαφρά αιμορραγία στο σημείο της ένεσης. Όχι συχνές: Ερύθημα της θέσης ένεσης, αντίδραση στη θέση ένεσης Σπάνιες: Πιθανά αλλεργικά συμβάματα αμέσως μετά την ένεση: οξεία δύσπνοια, οίδημα προσώπου-στόματος, γενικευμένη κνίδωση, θωρακικό άλγος, οίδημα (κυρίως περιφερικό).
Παρακλινικές Εξετάσεις Όχι συχνές: Σωματικό βάρος αυξημένο, καρδιακό φύσημα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

* Σοβαρές περιπτώσεις με κράμπες στην πλάτη ή πόνο έχουν αναφερθεί μέσα στα πρώτα λεπτά της ένεσης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες της τεριπαρατίδης οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με διαφορά συχνότητας $\geq 1\%$ στους ασθενείς με τεριπαρατίδη σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo): ίλιγγος, ναυτία, πόνος άκρου, ζάλη, κατάθλιψη, δύσπνοια.

Η τεριπαρατίδη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό 2,8 % των ασθενών με τεριπαρατίδη εμφάνισαν συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο πλάσμα, μεγαλύτερες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, συγκριτικά με ποσοστό 0,7 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παρόλα αυτά, η υπερουριχαιμία δεν προκάλεσε αύξηση της ουρικής αρθρίτιδας, αρθραλγίας ή ουρολιθίασης.

Σε μία μεγάλη κλινική δοκιμή, σχηματισμός αντισωμάτων σε διασταυρούμενη αντίδραση με τη τεριπαρατίδη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2,8 % των γυναικών που έλαβαν τεριπαρατίδη.

Γενικά, αντισώματα αρχικά ανιχνεύθηκαν μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας και μειώθηκαν μετά τη διακοπή της αγωγής. Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλεργικές αντιδράσεις, επιδράσεις στις συγκεντρώσεις ασβεστίου ή επιδράσεις στην Οστική Πυκνότητα (BMD).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337,
Φαξ: + 30 21 06549585,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>)

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Κύπρου
Υπουργείο Υγείας,
CY-1475
www.moh.phs.gov.cy/phs
Fax: +357 22608649.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η τεριπαρατίδη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια σε άπαξ χορήγηση έως 100 μικρογραμμάρια και σε επαναλαμβανόμενες δόσεις έως 60 μικρογραμμάρια/ημερησίως για 6 εβδομάδες.

Τα αναμενόμενα συμβάματα της υπερδοσολόγησης μπορεί να περιλαμβάνουν όψιμη υπερασβεστιαμία και κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης. Ναυτία, έμετος, ζάλη και κεφαλαλγία. μπορεί επίσης να παρατηρηθούν.

Εμπειρία υπερδοσολόγησης βάσει των αυθόρμητων αναφορών ανεπιθύμητων συμβαμάτων, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Στις αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπάρχουν περιπτώσεις λανθασμένης φαρμακευτικής χορήγησης, όπου το συνολικό περιεχόμενο (έως 800 mcg) της τεριπαρατίδης σε πένα, έχει χορηγηθεί σε μία άπαξ δόση. Αναφέρθηκαν παροδικά συμβάματα που περιλάμβαναν: ναυτία, αδυναμία/λήθαργο και υπόταση. Σε μερικές περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα με την υπερδοσολόγηση. Δεν υπήρξαν αναφορές θανάτων σχετιζόμενες με την υπερδοσολόγηση.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την τεριπαρατίδη. Η αντιμετώπιση της υποψιαζόμενης υπερδοσολογίας περιλαμβάνει παροδική διακοπή της χορήγησης της τεριπαρατίδης, έλεγχο των τιμών ασβεστίου στο πλάσμα και εφαρμογή κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων, όπως η επαρκής ενυδάτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ομοιόσταση ασβεστίου, ορμόνες παραθυρεοειδούς και ανάλογα, ATC: H05 AA02.

Μηχανισμός δράσης

Η ενδογενής παραθορμόνη (PTH), με την 84-αμινοξική αλληλουχία της, είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου στα οστά και τους νεφρούς. Η τεριπαρατίδη είναι το δραστικό (ενεργό) τμήμα (1-34) της ενδογενούς ανθρώπινης παραθορμόνης. Οι φυσιολογικές δράσεις της παραθορμόνης (PTH) περιλαμβάνουν τη διέγερση της οστικής παραγωγής, μέσω επιδράσεων απευθείας στα κύτταρα οστικής παραγωγής (οστεοβλάστες), καθώς και έμμεσων επιδράσεων μέσω αύξησης της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και της επαναπορρόφησης του

ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάρια και την απέκκριση του φωσφόρου από τους νεφρούς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τεριπαρατίδη είναι ένας οστεοπαραγωγικός παράγοντας για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Οι δράσεις της τεριπαρατίδης στο σκελετό εξαρτώνται από το πρότυπο συστηματικής έκθεσης. Η άπαξ ημερήσια χορήγηση της τεριπαρατίδης αυξάνει την εναπόθεση νέου οστού στις επιφάνειες του δοκιδώδους και φλοιώδους οστού μέσω διέγερσης σε σημαντικότερο βαθμό της οστεοβλαστικής δραστηριότητας έναντι της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Παράγοντες Κινδύνου

Οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, για παράδειγμα, χαμηλή BMD, ηλικία, ύπαρξη προηγούμενου κατάγματος, οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων του ισχίου, υψηλή οστική εναλλαγή και χαμηλός δείκτης μάζας σώματος θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ώστε να προσδιοριστούν οι γυναίκες και οι άντρες με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα που μπορούν να ωφεληθούν από αυτή τη θεραπεία.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση οφειλόμενη σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για κάταγμα, εάν έχουν ήδη ένα προϋπάρχον κάταγμα ή ένα συνδυασμό παραγόντων κινδύνου που τις τοποθετεί σε υψηλό κίνδυνο για κάταγμα (π.χ. χαμηλή οστική πυκνότητα [π.χ., T score ≤ -2], παρατεταμένα υψηλή δόση θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή [π.χ. ≥ 7.5 mg/ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες], υψηλή υποκείμενη δραστηριότητα της νόσου, χαμηλά επίπεδα φυλετικών στεροειδών).

Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Η κλινική μελέτη έγκρισης περιλάμβανε 1.637 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 69,5 έτη). Κατά την είσοδο στη μελέτη, 90 % των ασθενών είχαν ήδη ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα, και κατά μέσο όρο, η BMD στη σπονδυλική στήλη ήταν 0,82 g/cm² (ισοδύναμη με T- score = - 2,6). Όλες οι ασθενείς έλαβαν 1.000 mg ασβεστίου την ημέρα και τουλάχιστον 400 IU βιταμίνης D ημερησίως. Τα αποτελέσματα από τη θεραπεία, διάρκειας έως 24 μηνών (μέση διάρκεια 19 μήνες) με τεριπαρατίδη, έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των καταγμάτων (Πίνακας 1). Για την πρόληψη ενός ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων, έντεκα (11) γυναίκες έπρεπε να λάβουν θεραπεία με τεριπαρατίδη, με μέση διάρκεια αγωγής 19 μήνες.

Πίνακας 1

Συχνότητα Καταγμάτων σε Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες:			
	Placebo (N = 544) (%)	Τεριπαρατίδη (N = 541) (%)	Σχετικός κίνδυνος (95 % CI) vs. placebo
Νέο σπονδυλικό κάταγμα (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^β	0,35 (0,22, 0,55)
Πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^β	0,23 (0,09, 0,60)
Μη-σπονδυλικά κατάγματα ευθραυστότητας ^γ	5,5 %	2,6 % ^δ	0,47 (0,25, 0,87)

Μείζονα μη-σπονδυλικά κατάγματα ευθραυστότητας ^γ (ισχίο, κερκίδα, βραχιόνιο, πλευρά και λεκάνη)	3,9 %	1,5 % ^δ	0,38 (0,17, 0,86)
--	-------	--------------------	----------------------

Συντμήσεις: N = αριθμός ασθενών που τυχαιοποιούνται σε κάθε ομάδα θεραπείας CI = Όρια Εμπιστοσύνης.

^α Η επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων αξιολογήθηκε σε 448 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (placebo) και σε 444 ασθενείς υπό αγωγή με τεριπαρατίδη που είχαν αρχικές και ακόλουθες ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης

^β $p \leq 0,001$ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo)

^γ Έχει καταδειχθεί σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου

^δ $p \leq 0,025$ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo).

Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής διάρκειας 19 μηνών (μέση διάρκεια αγωγής), η οστική πυκνότητα (BMD) είχε αυξηθεί στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο ολικό ισχίο κατά 9 % και 4 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) ($p < 0,001$).

Διαχείριση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας: Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με τεριπαρατίδη, 1.262 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από την αρχική πιλοτική μελέτη, συμμετείχαν σε μια επακόλουθη μελέτη περαιτέρω κλινικής παρακολούθησης. Ο πρωτεύων σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η συλλογή δεδομένων για την ασφάλεια της τεριπαρατίδης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου παρακολούθησης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν άλλη εγκεκριμένη αγωγή για την οστεοπόρωση και αξιολογήθηκε η περαιτέρω μείωση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων.

Κατά τη διάρκεια 18 μηνών, κατά μέσο όρο, μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριπαρατίδη, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση κατά 41 % ($p=0,004$), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), στον αριθμό των ασθενών με εμφάνιση τουλάχιστον ενός νέου σπονδυλικού κατάγματος.

Σε μία μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, 503 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση και με κάταγμα ευθραυστότητας εντός των τελευταίων 3 ετών (83 % είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία οστεοπόρωσης) έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη έως και 24 μήνες. Στους 24 μήνες θεραπείας, η μέση αύξηση από τις αρχικές τιμές της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου και του αυχένα του μηριαίου οστού ήταν 10,5 %, 2,6 % και 3,9 %, αντίστοιχα. Η μέση αύξηση της BMD από τους 18 έως τους 24 μήνες ήταν 1,4 %, 1,2 % και 1,6 % στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ολικό ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου οστού, αντίστοιχα.

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με συγκριτικό παράγοντα μελέτη Φάσης 4, διάρκειας 24 μηνών, περιέλαβε 1.360 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με εγκατεστημένη οστεοπόρωση. 680 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε τεριπαρατίδη και 680 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε από στόματος ρισεδρονάτη 35 mg/εβδομαδιαίως.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 72,1 έτη και είχαν κατά μέσο όρο 2 προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα. 57,9 % των ασθενών είχε παλαιότερα λάβει θεραπεία με διφωσφονικά και 18,8 % έλαβαν συγχρόνως γλυκοκορτικοειδή, κατά τη διάρκεια της μελέτης. 1.013 (74,5 %) ασθενείς ολοκλήρωσαν τους 24 μήνες παρακολούθησης. Η μέση (διάμεση) αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών ήταν 474,3 (66,2) mg, στο σκέλος της τεριπαρατίδης και 898,0 (100,0) mg στο σκέλος της ρισεδρονάτης. Η μέση (διάμεση) πρόσληψη βιταμίνης D για το σκέλος της τεριπαρατίδης ήταν 1.433 IU/ημέρα (1.400 IU/ημέρα) και για το σκέλος της ρισεδρονάτης ήταν 1.191 IU/ημέρα (900 IU/ημέρα).

Για τους ασθενείς που είχαν ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης κατά την ένταξή τους στη μελέτη και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης η επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 28/516 (5,4 %), στους ασθενείς υπό τεριπαρατίδη και 64/533 (12 %) στους ασθενείς υπό ρισεδρονάτη, με σχετικό κίνδυνο (95 % CI) = 0,44 (0,29-0,68), $P < 0,0001$. Η συνολική επίπτωση

κλινικών καταγμάτων συγκεντρωτικά (κλινικά σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα) ήταν 4,8 % στους ασθενείς υπό τεριπαρατίδη και 9,8 % στους ασθενείς υπό ρισεδρονάτη, αναλογία κινδύνου (95 % CI) = 0,48 (0,32-0,74), P=0,0009.

Οστεοπόρωση σε άνδρες

Εντάχθηκαν σε κλινική μελέτη 437 άντρες ασθενείς (μέση ηλικία 58,7 έτη) με υπογοναδισμό (ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία οι πρωίνες τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης είναι χαμηλές ή οι τιμές FSH και LH είναι αυξημένες) ή με ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Οι αρχικές μέσες τιμές BMD T-score στη σπονδυλική στήλη και στον αυχένα μηριαίου ήταν - 2,2 SD και - 2,1 αντίστοιχα. Κατά την ένταξη στη μελέτη, 35 % των ασθενών είχαν σπονδυλικά κατάγματα και 59 % είχαν μη-σπονδυλικά κατάγματα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 1.000 mg ασβεστίου ημερησίως και τουλάχιστον 400 IU βιταμίνης D ημερησίως. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, στους 3 πρώτους μήνες θεραπείας. Μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας, η BMD αυξήθηκε στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο κατά 5 % και 1 %, αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Ωστόσο, σημαντική επίδραση στη συχνότητα καταγμάτων δεν διαπιστώθηκε.

Οστεοπόρωση οφειλόμενη σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης σε άντρες και γυναίκες (N=428) που λάμβαναν παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (ισοδύναμη με 5 mg ή μεγαλύτερη πρεδνιζόνης για τουλάχιστον 3 μήνες) καταδείχθηκε στη 18-μηνη αρχική φάση, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με συγκριτικό παράγοντα (αλενδρονάτη 10 mg/ημερησίως) μελέτης, συνολικής διάρκειας 36 μηνών. 28 % των ασθενών είχαν ένα ή περισσότερα ακτινογραφικά σπονδυλικά κατάγματα στην αρχή της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόση ασβεστίου 1.000 mg ημερησίως και 800 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Η μελέτη αυτή περιλάμβανε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (N=277), προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (N=67) και άντρες (N=83). Στην αρχή της θεραπείας, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν μέση ηλικία 61 έτη, μέση BMD T score στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης - 2,7, μέση δόση πρεδνιζόνης ισοδύναμη με 7,5 mg/ημερησίως και 34 % είχαν ένα ή περισσότερα ακτινογραφικά σπονδυλικά κατάγματα. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν μέση ηλικία 37 έτη, μέση BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης T score - 2,5, μέση δόση πρεδνιζόνης ισοδύναμη με 10 mg/ημερησίως και 9 % είχαν ένα ή περισσότερα ακτινογραφικά σπονδυλικά κατάγματα. Οι άντρες είχαν μέση ηλικία 57 έτη, μέση BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης T score - 2,2, μέση δόση πρεδνιζόνης ισοδύναμη με 10 mg/ημερησίως και 24 % είχαν ένα ή περισσότερα ακτινογραφικά σπονδυλικά κατάγματα.

Εξήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της 18-μηνιας αρχικής φάσης. Στο τέλος της 18-μηνιας θεραπείας, η τεριπαρατίδη αύξησε σημαντικά την BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (7,2 %) σε σύγκριση με την αλενδρονάτη (3,4 %) (p< 0,001). Η θεραπεία με τεριπαρατίδη αύξησε την BMD του ολικού ισχίου (3,6 %) σε σύγκριση με την αλενδρονάτη (2,2 %) (p< 0,001), καθώς και του αυχένα του μηριαίου οστού (3,7 %) σε σύγκριση με την αλενδρονάτη (2,1 %) (p< 0,05). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη, η BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου και του αυχένα του μηριαίου οστού αυξήθηκαν επιπροσθέτως στο διάστημα μεταξύ 18 και 24 μηνών κατά 1,7 %, 0,9 % και 0,4 %, αντίστοιχα.

Στους 36 μήνες, η ανάλυση των σπονδυλικών ακτινογραφιών από 169 ασθενείς στην ομάδα της αλενδρονάτης και από 173 ασθενείς στην ομάδα της τεριπαρατίδης έδειξε ότι 13 ασθενείς στην ομάδα της αλενδρονάτης (7,7 %) παρουσίασαν ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα σε σύγκριση με 3 ασθενείς στην ομάδα της τεριπαρατίδης (1,7 %) (p=0,01). Επιπρόσθετα, 15 από τους 214 ασθενείς στην ομάδα της αλενδρονάτης (7,0 %) παρουσίασαν μη σπονδυλικό κάταγμα σε σύγκριση με 16 από τους 214 ασθενείς στην ομάδα της τεριπαρατίδης (7,5 %) (p=0,84).

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αύξηση της BMD από τις αρχικές τιμές στις τελικές τιμές μετά τη 18-μηνη θεραπεία, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της τεριπαρατίδης σε σύγκριση με την ομάδα της αλενδρονάτης, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (4,2 % έναντι - 1,9 %,

$p < 0,001$) και του ολικού ισχίου (3,8 % έναντι 0,9 %, $p=0,005$). Παρόλα αυτά, δεν κατεδείχθη σημαντική επίδραση στη συχνότητα καταγμάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 1,7 l/kg. Ο χρόνος ημιζωής της τεριπαρατίδης είναι περίπου 1 ώρα μετά την υποδόρια ένεση, καθώς το διάστημα αυτό απαιτείται για την απορρόφηση του φαρμάκου από το σημείο της ένεσης.

Βιομετασχηματισμός

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για το μεταβολισμό ή την απέκκριση της τεριπαρατίδης αλλά ο περιφερικός μεταβολισμός της παραθορμόνης θεωρείται ότι πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Αποβολή

Η τεριπαρατίδη αποβάλλεται μέσω της ηπατικής και της εξω-ηπατικής κάθαρσης (περίπου 62 l/hr στις γυναίκες και 94 l/hr στους άνδρες).

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν αναφερθεί φαρμακοκινητικές διαφορές της τεριπαρατίδης σχετιζόμενες με την ηλικία του ασθενούς (εύρος 31 έως 85 ετών). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τεριπαρατίδη δεν ήταν γονοτοξική σε σειρά καθιερωμένων δοκιμασιών ελέγχου. Δεν προκάλεσε τερατογένεση σε επίμυες, μύες, ή κόνικλους. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές επιδράσεις κατά την κύηση επίμυων και μύων που έλαβαν ημερήσια δοσολογία τεριπαρατίδης 30 έως 1.000 μg/kg. Ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή απορρόφηση και μείωση του αριθμού των νεογνών, σε κόνικλους που έλαβαν κατά την κύηση ημερήσια δοσολογία τεριπαρατίδης 3 έως 100 μg/kg. Η εμβρυοτοξικότητα που παρατηρήθηκε στους κόνικλους μπορεί να συνδέεται με την μεγαλύτερη ευαισθησία τους στις επιδράσεις της παραθορμόνης (PTH) στο ιονισμένο ασβέστιο αίματος, σε σύγκριση με τα τρωκτικά.

Σε επίμυες μετά από χορήγηση, σχεδόν καθ'όλη την διάρκεια της ζωής τους, ημερήσιας ένεσης παρατηρήθηκε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση οστικής παραγωγής και αυξημένη συχνότητα οστεοσαρκώματος, πιθανώς λόγω ενός επιγενετικού μηχανισμού. Η τεριπαρατίδη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης άλλου τύπου νεοπλασιών στους επίμυες. Λόγω των διαφορών στη φυσιολογία των οστών στους επίμυες και στους ανθρώπους, η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι πιθανώς ελάχιστη. Δεν αναφέρθηκαν ευρήματα νεοπλασίας των οστών σε ωοθηκεκτομηθέντες πηθήκους μετά από αγωγή διάρκειας 18 μηνών ούτε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης για 3 έτη μετά την διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, δεν αναφέρθηκαν ευρήματα οστεοσαρκώματος στις κλινικές μελέτες ή στις μελέτες περαιτέρω παρακολούθησης των ασθενών μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σοβαρά μειωμένη ηπατική ροή αίματος μειώνει την έκθεση της παραθορμόνης (PTH) στο κυρίως σύστημα αποδόμησής της (ηπατικά κύτταρα του Kupffer) και συνεπώς την κάθαρση της PTH (1-84).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ-παγόμορφο (E260)

Οξικό νάτριο, άνυδρο (E262)

Μαννιτόλη (E421)

Μετακρεσόλη

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (E507) (για τη ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Έλλειψη μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μελέτες χημικής, φυσικής και μικροβιολογικής σταθερότητας του προϊόντος μετά την πρώτη χρήση, έχουν δείξει ότι διατηρείται έως 28 ημέρες, στους 2 °C έως 8 °C. Μετά την πρώτη χρήση, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται μέχρι 28 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C. Διαφορετικοί χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλείστε την συσκευή τύπου πέννας με το καπάκι της συσκευής τύπου πέννας μετά τη χρήση (λόγω της φωτοευαισθησίας του ενέσιμου διαλύματος). Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C), ανά πάσα στιγμή. Η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο αμέσως μετά τη χρήση. Μην καταψύχετε. Μην φυλάσσετε τη συσκευή ένεσης με τη βελόνα συνδεδεμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2.4 ml διαλύματος σε φυσίγγιο (από σιλικονοποιημένο γυαλί Τύπου I) με ένα έμβολο, ελαστικό δίσκο και κάλυμμα αλουμινίου που εμπεριέχονται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Το BONAMENS διατίθεται σε συσκευασία της 1 συσκευής τύπου πέννας ή των 3 συσκευών τύπου πέννας. Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 28 δόσεις των 20 μικρογραμμαρίων (ανά 80 μικρόλιτρα).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το BONAMENS διατίθεται σε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Κάθε συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιείται από έναν μόνο ασθενή. Μια νέα, αποστειρωμένη βελόνα πρέπει να χρησιμοποιείται για κάθε ένεση. Σε κάθε συσκευασία BONAMENS εσωκλείεται ένα εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης της συσκευής τύπου πέννας που περιγράφει πλήρως τη σωστή χρήση της συσκευής τύπου πέννας. Δεν διατίθενται βελόνες στη συσκευασία της συσκευής τύπου πέννας. Μπορείτε να χρησιμοποιείτε βελόνες συσκευής τύπου πέννας ινσουλίνης. Αμέσως μετά από κάθε ένεση, η συσκευή τύπου πέννας BONAMENS πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείται το BONAMENS εάν το διάλυμα εμφανίζεται θολό ή χρωματισμένο ή περιέχει τυχόν αιωρούμενα σωματίδια.

Διαβάστε προσεκτικά το εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης της συσκευής τύπου πέννας για τη σωστή χρήση της συσκευής τύπου πέννας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009, Πικέρμι Αττικής, Ελλάδα
Τηλ.: 210 6039326-9

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**