

تری پاراتاید

« Triparatide »

ترجمه: دکتر مینو محمد شیرازی

هشدار

در موش‌های نر و ماده تری پاراتاید باعث افزایش بروز استئوسارکوم (نوعی تومور بدخیم استخوان) گردید که به دوز و مدت درمان بستگی داشت. این عارضه در اثر مواجهه سیستمیک با تری پاراتاید به میزان ۶۰ - ۳ برابر دوز ۲۰ میکروگرمی تجویز شده در انسان، مشاهده شد. علی‌رغم این که ارتباط یافته‌های مربوط به استئوسارکوم در موش در مورد انسان قطعیت ندارد، تری پاراتاید باید فقط در بیمارانی که فواید بالفعل آن برای آنان بر خطر بالقوه آن برتری دارد، تجویز گردد. تری پاراتاید نباید برای بیمارانی که در معرض خطر استئوسارکوم هستند، (مانند مبتلایان به بیماری پائیه یا افزایش فسفاتاز قلیایی با منشا ناشناخته، اپی‌فیزهای باز، پرتودرمانی قبلی استخوان‌ها) استفاده شود.

■ مشخصات

تری پاراتاید تزریقی با منشا rDNA با نام تجاری Forteo شامل هورمون پاراتیروئید نو ترکیب انسانی می‌باشد [rhPTH (1-34)] که توالی اسیدهای آمینه آن مشابه با ۳۴ اسید آمینه پایانه N (ناحیه فعال از نظر بیولوژیک) هورمون پاراتیروئید انسانی با ۸۴ اسید آمینه است.

تری پاراتاید دارای وزن ملکولی ۴۱۱۷/۸ دالتون است. برای تهیه تری پاراتاید (با منشا rDNA) از اشریشیاکلی استفاده شده است. تری پاراتاید به شکل یک محلول ایزوتونیک، شفاف، بی‌رنگ و استریل در یک کارتریج شیشه‌ای عرضه می‌شود که در قلم یک‌بار مصرف جهت تزریق زیرجلدی قرار داده می‌شود. هر قلم از قبل پر شده، حاوی ۳/۳

و متراکم افزایش داد. در انسان اثرات آنابولیک تریپاراتاید به صورت افزایش توده استخوان‌ها، افزایش در مارکرهای ساخت استخوان و افزایش در قدرت استخوان ظاهر می‌شود. در مقابل، مازاد PTH درون‌زاد به طور مداوم، مانند آنچه که در پرکاری پاراتیروئید اتفاق می‌افتد، برای استخوان مضر است چرا که تحلیل استخوان می‌تواند بیش از ساخت آن تحریک گردد.

□ فارماکوکینتیک انسانی

تریپاراتاید از طریق تزریق زیرجلدی به طور وسیع جذب می‌شود. فراهمی زیستی مطلق آن بر اساس یافته‌ها از دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرمی، ۹۵ درصد می‌باشد.

سرعت جذب و پاک شدن آن زیاد است. این پپتید در عرض ۳۰ دقیقه پس از تزریق زیرجلدی دوز ۲۰ میکروگرمی به حداکثر غلظت سرمی می‌رسد و سپس در عرض ۳ ساعت تا مقادیر غیرقابل ردیابی کاهش می‌یابد.

کلیرانس سیستمیک تریپاراتاید (تقریباً ۶۲ لیتر در ساعت در زنان و ۹۴ لیتر در ساعت در مردان) از میزان طبیعی جریان پلاسما در کبد بیشتر است و با کلیرانس کبدی و خارج کبدی مطابقت دارد. حجم توزیع دارو پس از تزریق وریدی تقریباً ۰/۱۲ لیتر بر کیلوگرم می‌باشد. تفاوت‌های فردی در کلیرانس و حجم توزیع از ۲۵ تا ۵۰ درصد متغیر است. نیمه عمر سرمی تریپاراتاید با تزریق وریدی ۵ دقیقه و در تزریق زیرجلدی یک ساعت است. نیمه عمر طولانی‌تر در تجویز زیرجلدی منعکس‌کننده زمان مورد نیاز برای جذب از محل تزریق است.

میلی‌لیتر است که در مجموع حاوی ۲۵۰ میکروگرم تریپاراتاید، اسید استیک گلاسیال، استات سدیم، مانیتول، متاکرزول و آب مقطر می‌باشد.

روزانه ۲۰ میکروگرم تریپاراتاید را در هر دوز تا حداکثر ۲۸ روز تزریق می‌کند.

■ فارماکولوژی بالینی

□ مکانیسم عمل

هورمون پاراتیروئید (PTH) درون‌زاد با ۸۴ اسید آمینه، تنظیم‌کننده اولیه متابولیسم کلسیم و فسفات در استخوان و کلیه است. اعمال فیزیولوژیک PTH شامل تنظیم متابولیسم استخوان، بازجذب کلسیم و فسفات در توبول‌های کلیوی و جذب روده‌ای کلسیم می‌باشد، نقش‌های بیولوژیک PTH و تریپاراتاید از طریق اتصال به گیرنده‌های ویژه و با تمایل بالا در غشای سلول اعمال می‌گردد. تریپاراتاید با همان تمایل به این گیرنده‌ها وصل می‌شوند و همان اعمال فیزیولوژیک را در استخوان یا کلیه انجام می‌دهد، تریپاراتاید در استخوان یا سایر بافت‌ها تجمع پیدا نمی‌کند.

اثرات اسکلتی تریپاراتاید به الگوی مواجهه سیستمیک با دارو بستگی دارد. اگر تریپاراتاید یک‌بار در روز تجویز شود، ساخت استخوان جدید را در استخوان‌های تراپکولار (اسفنجی) و کورتیکال (متراکم) توسط تحریک ترجیحی فعالیت استئوبلاست‌ها بر استئوکلاست‌ها، موجب می‌شود. در تحقیقات بر روی میمون، تریپاراتاید ساختمان میکروسکوپی تیغه‌های استخوانی را بهبود بخشیده و توده و قدرت استخوان را با تحریک ساخت استخوان جدید در هر دو نوع استخوان اسفنجی

قلب نیویورک، پس از تجویز ۲ دوز ۲۰ میکروگرمی تری پاراتاید مشاهده نشد.

□ نارسایی کبد

آنزیم‌های پروتئولیتیک غیراختصاصی در کبد (احتمالاً در سلول‌های کوپفر) PTH (۱-۳۴) و PTH (۱-۸۴) را به قطعاتی می‌شکنند که از جریان خون توسط کلیه پاکسازی می‌شود. هیچ مطالعه‌ای بر روی بیماران با اختلال کبدی انجام نشده است.

■ فارماکودینامیک انسانی

□ اثر بر متابولیسم مواد معدنی

اثر تری پاراتاید بر متابولیسم کلسیم و فسفر، با اعمال شناخته شده PTH درون‌زاد، مطابقت دارد (به‌عنوان مثال کلسیم سرم را افزایش و فسفر سرم را کاهش می‌دهد).

□ غلظت کلسیم سرم

زمانی که ۲۰ میکروگرم تری پاراتاید با دوز یک‌بار در روز تجویز می‌شود غلظت کلسیم سرم موقتاً افزایش می‌یابد. به‌طوری که حدوداً ۲ ساعت پس از تجویز، شروع به افزایش کرده و پس از ۶ - ۴ ساعت به حداکثر غلظت خود می‌رسد. غلظت کلسیم سرم حدوداً ۶ ساعت پس از تجویز دارو شروع به کاهش نموده و ۱۶ الی ۲۴ ساعت پس از هر دوز به حد پایه باز می‌گردد.

در یک کارآزمایی بالینی بر روی زنان یائسه مبتلا به استئوپروز میانه حداکثر غلظت سرمی کلسیم ۶ - ۴ ساعت پس از تجویز دوز ۲۰ میکروگرمی تری پاراتاید به مدت ۱۲ ماه، ۲/۴۲ میلی‌مول در لیتر (۹/۶۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) به دست آمد. در بیش از ۹۹ درصد زنان، حداکثر غلظت کلسیم سرم در

هیچ تحقیقی بر روی متابولیسم تری پاراتاید انجام نشده است. متابولیسم محیطی PTH توسط مکانیسم‌های آنزیمی غیراختصاصی در کبد و سپس ترشح کلیوی انجام می‌شود.

■ گروه‌های ویژه

□ اطفال

اطلاعات فارماکوکینتیک در اطفال در دسترس نیست.

□ سالمندان

هیچ‌گونه تفاوت وابسته به سن در فارماکوکینتیک تری پاراتاید دیده نشده است.

□ جنسیت

دوز توصیه شده برای هر دو جنس ۲۰ میکروگرم در روز می‌باشد.

□ نارسایی کلیه

هیچ تفاوت فارماکوکینتیک در ۱۱ بیمار مبتلا به نارسایی خفیف یا متوسط کلیوی (کلیرانس کراتینین ۷۲ - ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) که یک دوز منفرد تری پاراتاید را دریافت کردند، دیده نشد. در ۵ بیمار با نارسایی شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه)، AUC و $T_{1/2}$ تری پاراتاید به ترتیب ۷۳ و ۷۷ درصد افزایش یافت. حداکثر غلظت سرمی تری پاراتاید افزایش پیدا نکرد. هیچ مطالعه‌ای بر روی بیماران که به علت نارسایی مزمن کلیه دیالیز می‌شوند انجام نشده است.

□ نارسایی قلبی

هیچ‌گونه تفاوت فشار خون یا نبض در ۱۳ بیمار با نارسایی قلبی تثبیت شده در کلاس III تا IIII انجمن

هر مراجعه کمتر از ۲/۷۶ میلی‌مول در لیتر (۱۱/۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) باقی ماند. هیپیرکلسمی ماندگار مشاهده نشد.

درصد زنان تحت درمان با تری‌پاراتاید که کلسیم سرم آنان بیشتر از حد بالای نرمال بود، در اندازه‌گیری متوالی ۶-۴ ساعته پس از مصرف دارو ۳/۰ درصد و در زنان دریافت‌کننده دارونما ۰/۲ درصد بود. در این زنان مقدار کلسیم مکمل و یا دوز تری‌پاراتاید کاهش داده شد. زمان‌بندی کاهش دوز بر عهده شخص بررسی‌کننده قرار داشت. تنظیم دوز تری‌پاراتاید در فواصل زمانی مختلف پس از مشاهده اولین افزایش کلسیم سرم (میانه = ۲۱ هفته) انجام می‌گرفت. طی این فواصل هیچ آثاری از افزایش پیش‌رونده کلسیم سرم دیده نشد.

در یک کارآزمایی بالینی بر روی مردان مبتلا به استئوپروز اولیه و استئوپروز ناشی از کم‌کاری غدد جنسی، اثرات بر روی کلسیم سرم آنان با آنچه که در زنان یائسه دیده شد، مشابه بود. میانه حداکثر غلظت سرمی کلسیم ۴ الی ۶ ساعت پس از تجویز تری‌پاراتاید طی ۱۲ ماه، ۲/۳۵ میلی‌مول در لیتر (۹/۴۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود. حداکثر غلظت کلسیم سرم در ۹۸ درصد مردان در هر بار مراجعه، کمتر از ۲/۷۶ میلی‌مول در لیتر (۱۱/۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) باقی ماند. هیپیرکلسمی ماندگار مشاهده نشد.

در این مطالعه ۶ درصد از مردانی که با تری‌پاراتاید درمان شدند حداکثر یک‌بار غلظت کلسیم سرم بیشتر از حد بالای نرمال (۲/۶۴ میلی‌مول در لیتر یا ۱۰/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشتند. در حالی که در مردانی که دارونما مصرف می‌کردند، هیچ

کس چنین شرایطی پیدا نکرد. درصد مردان تحت معالجه با تری‌پاراتاید که کلسیم سرم بیشتر از حد بالای نرمال داشتند در اندازه‌گیری‌های متوالی ۱/۳ درصد (۲ نفر) بود. در حالی که این حالت در هیچ یک از مردانی که دارونما مصرف می‌کردند مشاهده نشد. اگرچه امکان کاهش میزان مکمل کلسیم و یا دوز تری‌پاراتاید وجود داشت، تنها میزان مکمل کلسیم در مردان کاهش داده شد.

در یک مطالعه بالینی بر روی زنانی که قبلاً به مدت ۳۹ - ۱۸ ماه با رالوکسیفن (n=۲۶) یا آلندرونیت (n=۳۳) درمان شده بودند، پس از درمان ۶ - ۱ ماهه با تری‌پاراتاید، میانگین کلسیم سرم متجاوز از ۱۲ ساعت پس از تزریق دارو به میزان ۰/۰۹ تا ۰/۱۴ میلی‌مول در لیتر (۰/۵۶ - ۰/۳۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) افزایش یافت.

از میان زنانی که قبلاً با رالوکسیفن معالجه می‌شدند، ۳ نفر (۱۱/۵ درصد) دارای کلسیم سرم بیش از ۲/۷۶ میلی‌مول در لیتر (۱۱/۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بودند و از میان زنانی که قبلاً آلندرونیت دریافت می‌کردند ۳ نفر (۹/۱ درصد) کلسیم سرم بالاتر از ۲/۷۶ میلی‌مول در لیتر (۱۱/۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشتند. بالاترین میزان کلسیم سرم گزارش شده ۳/۱۲ میلی‌مول در لیتر (۱۲/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود.

هیچ یک از این زنان علائم هیپیرکلسمی نداشتند. در این تحقیق از کنترل دارونما استفاده نشد.

□ ترشح ادراری کلسیم

در یک کارآزمایی بالینی بر روی زنان یائسه مبتلا به استئوپروز که ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و حداکثر

در زنان ۲ درصد و در مردان ۵ درصد به دست آمد. میانه غلظت سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D بعد از ۱۲ ماه به میزان ۱۹ درصد در زنان و ۱۰ درصد در مردان در مقایسه با مقدار پایه کاهش پیدا کرد. در گروه دارونما این میزان در زنان بدون تغییر و در مردان ۱ درصد افزایش یافته بود.

□ اثر بر روی مارکرهاى بازچرخش استخوان

در مطالعات بالینی تجویز روزانه تری پاراتاید در زنان یائسه و مردان مبتلا به استئوپروز باعث تحریک ساخت استخوان گردید که به وسیله افزایش در مارکرهاى ساخت، فسفاتاز قلیایی استخوانی سرم (BSAP) و پروپیتید پروکلاژن - ۱ - کربوکسی ترمینال (PICP) قابل تشخیص بوده است. اطلاعات در مورد مارکرهاى بیوشیمیایی Remodeling استخوان برای اولین ۱۲ ماه درمان در دسترس بود. حداکثر غلظت PICP پس از یک ماه درمان ۴۱ درصد بالاتر از مقدار پایه بود که پس از ۱۲ ماه تا نزدیکی مقادیر پایه کاهش پیدا کرد. غلظت BSAP بعد از یک ماه درمان افزایش یافته و طی ماههای ۶ تا ۱۲ درمان این افزایش با سرعت کمتری ادامه یافت. حداکثر افزایش BSAP، ۴۵ درصد بیشتر از مقدار پایه در زنان و ۲۳ درصد در مردان بود. بعد از قطع درمان، غلظت BSAP به مقدار پایه بازگشت. افزایش در مارکرهاى ساخت با افزایش ثانویه در مارکرهاى تحلیل استخوان همراه بود: N - تلوپیتید ادراری (DPD)، (NTX) و دی اکسی پیریدینولین ادراری (DPD). تغییرات BSAP، NTX و DPD در مردان کمتر از زنان بود که احتمالاً به علت کاهش مواجهه سیستمیک تری پاراتاید در مردان است.

۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت می کردند، مصرف روزانه تری پاراتاید ترشح ادراری کلسیم را افزایش داد. میانه دفع ادراری کلسیم ۴/۸ میلی مول در روز پس از ۶ ماه و ۴/۲ میلی مول در روز بعد از ۱۲ ماه بود. این مقادیر به ترتیب ۰/۷۶ میلی مول در روز و ۰/۳ میلی مول در روز بیشتر از مقادیر زنانی بود که دارونما استفاده می کردند. بروز هیپرکلسمی اوری (بیشتر از ۷/۵ میلی مول کلسیم یا ۳۰۰ میلی گرم در روز) در هر دو گروه تحت درمان با تری پاراتاید یا دارونما، یکسان بود.

در یک کارآزمایی بالینی بر روی مردان مبتلا به استئوپروز اولیه یا استئوپروز ناشی از هیپوگنادیسم که ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم مکمل و حداقل ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت می کردند، مصرف روزانه تری پاراتاید اثری متفاوت بر روی ترشح ادراری کلسیم اعمال کرد. میانه ترشح ادراری کلسیم پس از یک ماه ۵/۶ میلی مول در روز و پس از ۶ ماه ۵/۳ میلی مول در روز به دست آمد. این مقادیر به ترتیب ۰/۵۰ میلی مول در روز بالاتر و ۰/۲۰ میلی مول در روز پایین تر از مقادیر مردانی بود که دارونما دریافت می کردند. بروز هیپرکلسمی اوری (بیش از ۷/۵ میلی مول کلسیم یا ۳۰۰ میلی گرم در روز) بین مردان دریافت کننده تری پاراتاید یا دارونما مشابه بود.

□ فسفر و ویتامین D

در مطالعات بالینی با تجویز روزانه تری پاراتاید، میانه غلظت سرمی ۱ و ۲۵ - دی هیدروکسی ویتامین D پس از ۱۲ ماه در زنان ۱۹ درصد و در مردان ۱۴ درصد در مقایسه با مقدار پایه افزایش یافت. در گروه دریافت کننده دارونما این افزایش

■ مطالعات بالینی

□ درمان استئوپروز در زنان پس از منوپوز

ایمنی و سودمندی تجویز تریپاراتاید یکبار در روز - میانه دریافت ۱۹ ماهه، در یک مطالعه بالینی دوسوکور همراه با گروه شاهد که دارونما دریافت کردند، در ۱۶۳۷ زن یائسه مبتلا به پوکی استخوان مورد بررسی قرار گرفت (۲۰ میکروگرم تریپاراتاید، n=541).

این مطالعه در چند مرکز در آمریکا و ۱۶ کشور دیگر به اجرا درآمد و تمامی زنان روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت می‌کردند. عکس‌های پرتونگاری ستون فقرات در ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد. ۹۰ درصد زنان تحت مطالعه در ابتدا دارای یک یا چند شکستگی قابل تشخیص در پرتونگاری در مهره‌ها بودند. سودآوری اولیه در انتهای مطالعه این بود که شکستگی‌های مهره‌ای جدید قابل تشخیص در رادیوگرافی، به شکل تغییر ارتفاع مهره‌هایی که قبلاً تغییر شکل نداده بودند، مشخص می‌شد. این گونه شکستگی‌ها لزوماً علامت‌دار نیستند.

■ اثر بر روی بروز شکستگی

□ شکستگی‌های مهره‌ای جدید

هنگامی که تریپاراتاید همراه کلسیم و ویتامین D تجویز شد، در مقایسه با دریافت تنها کلسیم و ویتامین D، خطر ایجاد یک یا چند شکستگی مهره‌ای جدید از ۱۴/۳ درصد در زنان دریافت‌کننده دارونما به ۵/۰ درصد در زنان دریافت‌کننده تریپاراتاید کاهش یافت. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.001$). کاهش مطلق

خطر شکستگی ۹/۳ درصد و کاهش نسبی ۶۵ درصد محاسبه شد. تریپاراتاید در کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای صرف‌نظر از سن، میزان باز گردش (Turn over) استخوان و BMD پایه موثر بود.

□ شکستگی‌های استئوپروتیک جدید غیرمهره‌ای

تریپاراتاید به‌طور معنی‌داری خطر شکستگی غیرمهره‌ای را از ۵/۵ درصد در گروه دارونما به ۲/۶ درصد در گروه تریپاراتاید کاهش داد ($p < 0.05$). کاهش مطلق خطر شکستگی ۲/۹ درصد و کاهش نسبی ۵۳ درصد محاسبه گردید.

درصد تجمعی زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان که دچار شکستگی‌های جدید غیرمهره‌ای شدند در زنان درمان شده با تریپاراتاید کمتر از زنان درمان شده با دارونما بود.

□ اثر بر روی چگالی مواد معدنی استخوان (BMD)

تریپاراتاید BMD را در مهره‌های کمری زنان یائسه مبتلا به استئوپروز افزایش داد. افزایش معنی‌داری از نظر آماری در عرض ۳ ماه مشاهده شد و طی دوره درمان ادامه یافت.

زنان پس از منوپوز مبتلا به پوکی استخوان که با تریپاراتاید درمان شدند افزایش معنی‌داری در BMD در گردن استخوان ران و استخوان لگن و کل بدن نشان دادند.

توزیع تجمعی درصد تغییرات BMD مهره‌های کمری از حد پایه در افراد دریافت‌کننده تریپاراتاید و گروه دارونما نشان می‌دهد. درمان با تریپاراتاید BMD مهره‌های کمری را ۹۶ درصد از میزان پایه در زنان یائسه افزایش داد. ۷۲ درصد از بیماران درمان شده با تریپاراتاید حداقل ۵ درصد افزایش

در BMD مهره را نشان دادند و ۴۴ درصد از بیماران افزایش ۱۰ درصد یا بیشتر را به دست آوردند.

□ بافت‌شناسی استخوان

اثرات تری‌پاراتاید بر روی بافت‌شناسی استخوان در بیوپسی از ستیغ خاصه در ۳۵ زن یائسه که ۱۲ الی ۲۴ ماه با مکمل کلسیم و ویتامین D درمان شده بودند و یا ۴۰ - ۲۰ میکروگرم در روز تری‌پاراتاید دریافت کرده بودند، بررسی شد. جایگزینی طبیعی مواد معدنی در استخوان بدون هیچ شاهدی از سمیت سلولی، مشاهده شد. استخوان تازه تشکیل شده توسط تری‌پاراتاید دارای کیفیت طبیعی بود (عدم ایجاد تیغه‌های استخوانی درهم و یا فیبروز مغز استخوان نیز این مساله را به اثبات رساند).

در مردان مبتلا به پوکی استخوان اولیه یا ناشی از کم‌کاری غدد جنسی. ایمنی و کارایی تجویز تری‌پاراتاید به شکل یک‌بار در روز با میانۀ تماس با دارو به مدت ۱۰ ماه، در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل دارونما تحت بررسی قرار گرفت. این مطالعه بر روی ۴۳۷ مرد مبتلا به استئوپروز اولیه یا استئوپروز ناشی از هیپوگنادیسم انجام شد (۲۰ میکروگرم تری‌پاراتاید - $n=151$). این مطالعه چند کانونی بر روی کارایی، در آمریکا و ۱۰ کشور دیگر انجام گرفت. تمام مردان روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و روزانه حداقل ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت کردند. کارایی اولیه در انتهای درمان، تغییر در BMD مهره‌های کمری بود.

تری‌پاراتاید باعث افزایش BMD در مهره‌های کمری در مردان مبتلا به استئوپروز اولیه یا استئوپروز ناشی از کم‌کاری غدد جنسی گردید. افزایش معنی‌دار از نظر آماری در عرض سه ماه

ایجاد شد و در طی دوره درمان ادامه پیدا کرد. تری‌پاراتاید در افزایش BMD مهره‌های کمری بدون در نظر گرفتن سن، میزان Turn over پایه استخوان و BMD پایه، موثر بود.

درمان با تری‌پاراتاید به‌طور متوسط در یک دوره ۱۰ ماهه باعث افزایش BMD مهره‌های کمری به میزان ۹۴ درصد از حد پایه در مردان درمان شده گردید. ۵۳ درصد از بیماران درمان شده با تری‌پاراتاید حداقل ۵ درصد افزایش در BMD مهره‌ها را نشان دادند و ۱۴ درصد بیماران افزایشی معادل ۱۰ درصد یا بیشتر به دست آوردند.

■ کاربردها و موارد استفاده

تری‌پاراتاید برای درمان زنان یائسه‌ای که مبتلا به پوکی استخوان بوده و در معرض خطر بالای شکستگی استخوان می‌باشند کاربرد دارد. بر اساس ارزیابی انجام شده توسط پزشک، (به هشدار ابتدای مقاله مراجعه کنید) این گروه شامل زنانی می‌باشد که سابقه شکستگی استئوپروتیک دارند یا زنانی که چند عامل خطر شکستگی را دارا می‌باشند یا درمان‌های قبلی پوکی استخوان را تحمل نکرده یا به آن مقاوم بوده‌اند. تری‌پاراتاید در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان BMD را افزایش و خطر شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای را کاهش می‌دهد.

تری‌پاراتاید برای افزایش توده استخوانی در مردان مبتلا به استئوپروز اولیه یا ناشی از هیپوگنادیسم که در خطر شکستگی استخوان هستند کاربرد دارد. بر اساس ارزیابی انجام شده توسط پزشک، این افراد شامل مردانی هستند که

بیماری پاژه استخوان: تری‌پاراتاید نباید برای بیماران مبتلا به پاژه استخوان تجویز شود. افزایش بی‌دلیل فسفاتاز قلیایی ممکن است نشان‌دهنده بیماری پاژه استخوان باشد.

کودکان: عوارض این دارو در کودکان بررسی نشده است. به هر حال نباید در کودکان بیمار یا بزرگسالان جوان با اپی‌فیزهای باز، مصرف شود. **سابقه اشعه درمانی:** بیمارانی که سابقه پرتودرمانی قبلی در استخوان‌ها را دارند، کاندیدای درمان با این دارو نمی‌باشند.

بیماران دارای متاستازهای استخوانی یا سابقه بدخیمی‌های استخوانی نیز نباید با آن درمان شوند.

مبتلایان به بیماری‌های متابولیک استخوان غیر از استئوپروز نباید تحت درمان با تری‌پاراتاید قرار گیرند.

آثار تری‌پاراتاید در بیمارانی که از قبل مبتلا به هیپرکلسمی بوده‌اند مطالعه نشده است. این بیماران نباید تری‌پاراتاید دریافت کنند چرا که احتمال عود و تشدید هیپرکلسمی وجود دارد.

■ احتیاطها

□ اطلاعات عمومی

ایمنی و کارایی تری‌پاراتاید برای بیش‌تر از ۲ سال ارزیابی نشده است. بنابراین مصرف دارو برای بیش از ۲ سال توصیه نمی‌شود.

در کارآزمایی‌های بالینی موارد بروز سنگ‌های ادراری در میان دریافت‌کنندگان تری‌پاراتاید و دارونما یکسان بوده است. با این وجود تری‌پاراتاید در بیماران مبتلا به سنگ‌های ادراری فعال مطالعه

سابقه شکستگی ناشی از پوکی استخوان دارند یا عوامل خطر متعدد شکستگی استخوان را دارا می‌باشند و یا درمان قبلی استئوپروز را تحمل نکرده یا به آن مقاوم بوده‌اند (به هشدار ابتدای مقاله مراجعه کنید). تری‌پاراتاید در مردان مبتلا به پوکی استخوان اولیه یا ناشی از هیپوگنادیسم باعث افزایش BMD می‌شود. اثر تری‌پاراتاید بر روی میزان خطر شکستگی در مردان مطالعه نشده است.

تری‌پاراتاید خطر شکستگی‌های مهره‌ای و نیز غیرمهره‌ای را در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان کاهش می‌دهد.

تری‌پاراتاید باعث افزایش BMD مهره‌ای و گردن استخوان ران در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان و در مردان مبتلا به پوکی استخوان اولیه یا ناشی از کم‌کاری غدد جنسی می‌شود. اثر تری‌پاراتاید بر روی خطر شکستگی در مردان مورد مطالعه قرار نگرفته است.

■ موارد عدم استعمال

این دارو برای بیمارانی که به تری‌پاراتاید یا مواد جانبی آن حساسیت زیاد دارند نباید، تجویز شود.

■ هشدار

در موش‌های نر و ماده، تری‌پاراتاید باعث افزایش بروز استئوسارکوما (تومور بدخیم استخوان) گردید، که به دوز و مدت درمان بستگی داشت (به هشدار ابتدای مقاله و احتیاطها مراجعه شود).

گروه‌های بیماران در معرض خطر استئوسارکوما نباید با این دارو درمان شوند:

کلیوی و قلبی، اطلاعات محدودی در دسترس است.

□ اطلاعات برای بیماران

جهت استفاده ایمن و موثر از تری پاراتاید، پزشک باید بیماران را در مورد موارد ذیل مطلع سازد:

□ اطلاعات عمومی

بیماران باید کتابچه راهنمای مصرف دارو را قبل از شروع درمان با تری پاراتاید مطالعه کنند و هر بار که نسخه تجدید می شود مجدداً آن را بخوانند.

□ استئوسارکوما در موش

بیماران باید مطلع باشند که این دارو در موش ایجاد استئوسارکوما کرده است هر چند ارتباط بالینی این یافته‌ها ناشناخته است.

□ کاهش فشار خون وضعیتی

در ابتدا تری پاراتاید باید تحت شرایطی تجویز شود که در صورت بروز علائم بیمار باید فوراً بنشیند یا دراز بکشد. باید به بیماران آموزش داده شود که اگر پس از تزریق احساس سبکی سر یا طپش قلب کردند، بنشینند یا دراز بکشند تا علائم مرتفع گردد. اگر علائم ادامه یافت یا تشدید شد، باید بیماران قبل از ادامه درمان با پزشک مشاوره کنند.

□ هیپرکلسمی

گرچه در مطالعات بالینی هیپرکلسمی علامتدار دیده نشد، پزشکان باید به بیماران آموزش دهند که اگر علائم پایدار هیپرکلسمی در آنها ایجاد شد (تهوع، استفراغ، یبوست، بی حالی، ضعف عضلانی) با پزشک معالج یا داروساز خود تماس بگیرند.

□ استفاده از قلم (سرنگ)

بیماران باید نحوه استفاده درست از وسیله تزریق

نشده است. اگر احتمال سنگ ادراری فعال یا هیپرکلسمی اوری قلبی وجود دارد، اندازه‌گیری ترشح کلسیم ادراری باید انجام شود. تری پاراتاید در بیماران مبتلا به سنگ‌های ادراری فعال یا جدید باید با احتیاط مصرف شود چرا که احتمال تشدید این شرایط وجود دارد.

□ کاهش فشار خون

در مطالعات کوتاه مدت فارماکولوژی بالینی با تری پاراتاید، ندرتاً مواردی از کاهش فشار خون وضعیتی به شکل علامتدار دیده شده است. معمولاً این حالت در عرض ۴ ساعت از مصرف دارو شروع شده و خود به خود در عرض چند دقیقه تا چند ساعت از بین می‌رود. هنگامی که کاهش فشار خون وضعیتی موقت اتفاق می‌افتاد، با چند دوز اولیه ایجاد گردیده و با قرار دادن بیمار در وضعیت خوابیده بهبود می‌یافت و مانع ادامه درمان نمی‌شد.

□ مصرف هم‌زمان دارو با دیژیتال

در یک مطالعه بر روی ۱۵ فرد سالم که به‌طور ثابت روزانه دیگوکسین دریافت می‌کردند، یک دوز منفرد تری پاراتاید اثر دیگوکسین را بر روی وقفه زمان سیستول، تغییر نداد با این وجود گزارشات پراکنده‌ای حاکی از آن است که ممکن است هیپرکلسمی بیمار را به سمیت دیگوکسین مستعد کند.

از آنجا که تری پاراتاید باعث افزایش موقت کلسیم سرم می‌شود، این دارو باید در بیمارانی که تحت درمان با دیژیتال هستند با احتیاط مصرف شود.

□ بیماری کبدی، کلیوی و قلبی

برای ارزیابی ایمنی دارو در بیماران کبدی،

□ عملکرد کلیه

هیچ عارضه نامطلوب کلیوی که از نظر بالینی مهم باشد در مطالعات کلینیکی مشاهده نشد. ارزیابی‌ها شامل کلیرانس کراتینین، اندازه‌گیری ازت اوره خون (BUN)، کراتینین و الکترولیت‌های سرم، وزن مخصوص و PH ادرار و بررسی رسوب‌های ادراری بود. ارزیابی طولانی مدت بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی، بیماران تحت دیالیز حاد یا مزمن و یا بیمارانی که کلیه پیوند شده فعال دارند، انجام نشده است.

□ اسید اوریک سرم

تری‌پاراتاید غلظت اسید اوریک سرم را افزایش می‌دهد. در کارآزمایی‌های بالینی، ۲/۸ درصد بیماران تحت درمان با تری‌پاراتاید غلظت اسید اوریک سرمی بیش از حد بالای نرمال داشتند در شرایطی که در بیماران دریافت‌کننده دارونما این رقم ۰/۷ درصد بود. با این وجود افزایش اسید اوریک خون باعث ایجاد نقرس یا درد مفاصل یا سنگ‌های ادراری نگردید.

■ سرطان‌زایی، ایجاد موتاسیون، نقص باروری

□ سرطان‌زایی

دو بررسی از نظر سرطان‌زایی در ۳۴۴ موش انجام شد. در مطالعه اول موش‌های نر و ماده روزانه تری‌پاراتاید تزریقی زیرجلدی به میزان ۵، ۳۰ یا ۷۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز برای ۲۴ ماه از سن ۲ ماهگی دریافت کردند. این دوزها به ترتیب ۳، ۲۰ و ۶۰ برابر بیشتر از دوز سیستمیک در انسان به دنبال یک تزریق زیرجلدی ۲۰ میکروگرمی بود. (بر اساس مقایسه

و نحوه درست دور انداختن سرسوزن‌ها را بیاموزند و یاد بگیرند که قلم را با سایر بیماران به‌طور مشترک استفاده نکنند.

□ سایر درمان‌های پوکی استخوان

بیماران باید درباره نقش کلسیم مکمل و یا ویتامین D، ورزش‌های تحمل‌کننده وزن و تصحیح عوامل رفتاری خاص مانند کشیدن سیگار و یا مصرف الکل، آگاه گردند.

■ آزمون‌های آزمایشگاهی

□ کلسیم سرم

تری‌پاراتاید به‌طور موقت کلسیم سرم را افزایش می‌دهد و حداکثر اثر آن تقریباً ۶ - ۴ ساعت پس از مصرف مشاهده می‌شود. ۱۶ ساعت پس از مصرف، کلسیم سرم عموماً به حد پایه یا نزدیک به آن برمی‌گردد. این اثرات باید مدنظر قرار گیرد چرا که غلظت کلسیم سرم مشاهده شده ۱۶ ساعت پس از مصرف می‌تواند منعکس‌کننده اثر فارماکولوژیک تری‌پاراتاید باشد. هیپیرکلسمی ماندگار در مطالعات بالینی با این دارو مشاهده نشده است. اگر هیپیرکلسمی ماندگار دیده شد، درمان با آن تا ارزیابی علت هیپیرکلسمی باید قطع شود.

بیمارانی که اختلال زمینه‌ای هیپیرکلسمی مانند پرکاری غده پاراتیروئید دارند، نباید با تری‌پاراتاید درمان شوند.

□ کلسیم ادرار

تری‌پاراتاید باعث افزایش ترشح ادراری کلسیم می‌شود اما موارد هیپیرکلسمی ادراری در مطالعات بالینی میان بیماران درمان شده با تری‌پاراتاید و دارونما، یکسان بوده است.

ایجاد تومورهای استخوانی در رابطه با درمان با تری‌پاراتاید نشان نمی‌دهد.

رابطه بین این یافته‌ها در موش با انسان قطعی نیست.

□ موتاسیون‌زایی

تری‌پاراتاید در هیچ یک از سیستم‌های آزمایشی زیر برای ژن‌ها سمی نبود: تست Ames برای موتاسیون‌زایی در باکتری‌ها، بررسی لنفوم در موش برای موتاسیون سلول پستانداران، ارزیابی عدم انطباق کروموزومی در سلول‌های تخمدان خوکچه چینی، با و بدون فعال‌سازی متابولیکی و آزمایش میکرونوکلئوس در بدن موش.

□ نقص باروری

هیچ اثری بر روی باروری موش‌های نر و ماده که دوز زیرجلدی تری‌پاراتاید را به میزان ۳۰، ۱۰۰ یا ۳۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز قبل از جفت‌گیری دریافت کردند و موش‌های ماده که این تزریق تا روز ۶ بارداری در آن‌ها ادامه یافت، دیده نشد. (۱۶ تا ۱۶۰ برابر دوز ۲۰ میکروگرمی در انسان بر اساس سطح، میکروگرم به ازای مترمربع)

■ بارداری

□ گروه C در بارداری

در موش‌های باردار تجویز تری‌پاراتاید زیرجلدی تا ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز، یافته خاصی را ایجاد نکرد. در موش (mice) باردار ۲۲۵ یا ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز به شکل زیرجلدی (بیشتر یا مساوی با ۶۰ برابر دوز انسانی بر اساس سطح، میکروگرم به ازای مترمربع) از روز ۶

(AUC) تری‌پاراتاید باعث افزایش بارز وابسته به دوز در بروز استئوسارکوما، یک تومور بدخیم و نادر در استخوان، در موش‌های نر و نیز ماده گردید. استئوسارکوما در تمام دوزها مشاهده شد و در گروه دریافت‌کننده دوز بالا، این رقم به ۵۰ - ۴۰ درصد رسید. به علاوه تری‌پاراتاید باعث افزایش وابسته به دوز در استئوبلاستوما و استئوما در هر دو جنس شد. هیچ موردی از استئوسارکوما، استئوبلاستوما یا استئوما در موش‌های درمان نشده در گروه کنترل دیده نشد. تومورهای استخوانی در موش‌ها همراه با افزایش قابل توجه در توده استخوان و افزایش کانونی تعداد استئوبلاست‌ها دیده می‌شود.

دومین مطالعه ۲ ساله برای مشخص کردن اثر دوره درمان و سن حیوان بر رشد تومورهای استخوانی انجام شد. موش‌های ماده در دوره‌های زمانی مختلف، از سن ۲ تا ۲۶ ماهگی با تزریق زیرجلدی ۵ و ۳۰ میکروگرم به ازای وزن بدن تری‌پاراتاید درمان شدند. (معادل با ۳ و ۲۰ برابر تماس انسان در دوز ۲۰ میکروگرمی بر اساس مقایسه AUC)

این مطالعه نشان داد که بروز استئوسارکوما، استئوبلاستوما و استئوما به دوز و مدت تماس بستگی دارد. زمانی که موش‌های نابالغ ۲ ماهه با ۳۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز برای ۶ یا ۲۰ ماه تحت درمان قرار گرفتند نیز تومورهای استخوانی دیده شد.

با درمان موش‌های بالغ ۶ ماهه با ۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز به مدت ۶ یا ۲۰ ماه هیچ توموری مشاهده نشد. این نتایج هیچ تفاوتی را میان موش‌های بالغ و نابالغ در استعداد به

تا ۱۵ بارداری تجویز شد. در جنین‌ها بروز انحرافات و تغییرات اسکلتی افزایش یافت.

اثرات تکاملی در مطالعات قبل و بعد از تولد در موش‌های باردار که دوز زیرجلدی تری‌پاراتاید از روز ۶ بارداری تا روز ۲۰ پس از تولد به آن‌ها تجویز شد شامل عقب‌ماندگی خفیف رشد در موش‌های ماده با دوز مساوی یا بیشتر از ۲۲۵ میکروگرم در روز بود (۱۲۰ برابر یا بیشتر از دوز تجویز شده در انسان بر اساس سطح، میکروگرم به ازای مترمربع). این عارضه در موش‌های نر در دوز ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز (۵۴۰ برابر دوز انسانی بر اساس سطح، میکروگرم بر مترمربع) دیده شد. به علاوه کاهش فعالیت اعصاب حرکتی در موش‌های نوزاد نر و ماده در دوز ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم در روز به وقوع پیوست. هیچ گونه اثری بر تکامل و یا سیستم تولید مثل در موش در دوز ۳۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم مشاهده نشد (۸ یا ۱۶ برابر دوز انسانی بر اساس سطح، میکروگرم به ازای مترمربع). اثر درمان با تری‌پاراتاید بر تکامل جنین انسان بررسی نشده است. این دارو در بارداری تجویز نمی‌شود و اندیکاسیون ندارد.

□ مادران شیرده

از آنجایی که این دارو برای درمان پوکی استخوان در زنان یائسه استفاده دارد، نباید آن را برای مادرانی که به کودکان خود شیر می‌دهند تجویز کرد. هیچ کارآزمایی بالینی برای مشخص کردن این که آیا تری‌پاراتاید در شیر ترشح می‌شود یا خیر، انجام نشده است.

□ مصرف در اطفال

ایمنی و کارایی تری‌پاراتاید در گروه اطفال به

اثبات نرسیده است. این دارو جهت استفاده در کودکان بیمار مورد مصرف ندارد.

□ مصرف در سالمندان

از میان ۱۶۳۷ زن یائسه که در کارآزمایی استئوپروز دریافت کردند، ۷۵ درصد آنان ۶۵ ساله و یا مسن‌تر بودند و ۲۳ درصد آنان ۷۵ سال یا بیشتر داشتند. از میان بیمارانی که در کارآزمایی استئوپروز بر روی ۴۳۷ مرد، تری‌پاراتاید دریافت کردند، ۳۹ درصد آن‌ها ۶۵ ساله و یا مسن‌تر بودند و ۱۳ درصد ایشان ۷۵ سال یا بیشتر داشتند. هیچ اختلاف معنی‌داری در پاسخ استخوانی یا عوارض نامطلوب مابین بیماران سالمند دریافت‌کننده تری‌پاراتاید و بیماران جوان‌تر مشاهده نشد. با این وجود، مانند بسیاری از داروها، بیماران مسن‌تر ممکن است حساسیت بیشتری به عوارض نامطلوب تری‌پاراتاید نشان دهند.

□ عوارض نامطلوب

در جدول (۱) فهرست عوارض تری‌پاراتاید در مقایسه با دارونما درج شده است. ایمنی تری‌پاراتاید در ۲۴ کارآزمایی بالینی که متجاوز از ۲۸۰۰ زن و مرد در آن شرکت داشتند ارزیابی شد.

عوارض حداقل توسط ۲ درصد از بیماران درمان شده با تری‌پاراتاید و در سایر بیماران درمان شده با تری‌پاراتاید در مقابل بیماران دریافت‌کننده دارونما در کارآزمایی بالینی مربوط به پوکی استخوان در زنان و مردان، گزارش شده است. اثرات نامطلوب بدون توجه به علت در جدول (۱) نشان داده شده است.

□ ایمنی‌زایی

در یک کارآزمایی بالینی بزرگ، آنتی‌بادی‌هایی که با تری‌پاراتاید واکنش متقاطع داشتند در ۲/۸ درصد از زنان دریافت‌کننده تری‌پاراتاید، مشخص شد. عموماً آنتی‌بادی‌ها ابتدا در عرض ۱۲ ماه درمان ظاهر شده و پس از قطع درمان کاهش می‌یابند. هیچ شاهدهی دال بر واکنش افزایش حساسیت، واکنش آلرژیک، اثر بر کلسیم سرم یا اثر بر پاسخ BMD به دست نیامد.

■ مصرف بیش از حد

در کارآزمایی‌های بالینی، مصرف بیش از حد دارو در انسان گزارش نشده است. تری‌پاراتاید به شکل دوز منفرد، تا حد ۱۰۰ میکروگرم تجویز شده است و به شکل دوزهای مکرر تا میزان ۶۰ میکروگرم در روز برای ۶ هفته استفاده شده است. عوارض مورد انتظار در مصرف بیش از حد شامل اثر هیپرکلسمی تاخیری و خطر کاهش فشار خون وضعیتی می‌باشد. تهوع، استفراغ، گیجی و سردرد نیز ممکن است ایجاد شود.

در مطالعه دوز منفرد تزریق جلدی تری‌پاراتاید در جوندگان، با مصرف ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم (۵۴۰ برابر دوز انسان بر اساس سطح)، هیچ گونه مرگ و میری در موش (rat) مشاهده نشد. با تجویز ۱۰۰۰۰ میکروگرم به ازای کیلوگرم (۲۷۰۰ برابر دوز انسانی بر اساس سطح در موش (mice) نیز مرگ و میر به وقوع نپیوست.

□ درمان مصرف بیش از حد

پادزهر خاصی برای تری‌پاراتاید وجود ندارد. درمان مصرف بیش از حد احتمالی شامل قطع مصرف دارو، مانیتور کردن غلظت کلسیم و فسفر سرم و جایگزینی درمان‌های حمایتی مثل هیدراته کردن می‌باشد.

■ مقدار و طریقه مصرف دارو

تری‌پاراتاید به صورت زیرجلدی به ران یا جدار شکم تزریق می‌شود. میزان توصیه شده، ۲۰ میکروگرم یک‌بار در روز است. در ابتدا تری‌پاراتاید باید در شرایطی مصرف شود

جدول ۱ - درصد بیماران دچار عوارض نامطلوب

طیقه‌بندی عوارض	تری‌پاراتاید n=۶۹۱	دارونما n=۶۹۱
درد	۲۱/۳%	۲۰/۵%
سردرد	۷/۵%	۷/۴%
ضعف	۸/۷%	۶/۸%
درد گردن	۳/۰%	۲/۷%
قلبی - عروقی		
افزایش فشار خون	۷/۱%	۶/۸%
آنژین صدری	۲/۵%	۱/۶%
سنگوپ	۲/۶%	۱/۴%
دستگاه گوارش		
تهوع	۸/۵%	۶/۷%
یبوست	۵/۴%	۴/۵%
اسهال	۵/۱%	۴/۶%
ترش کردن	۵/۲%	۴/۱%

قابل استفاده است. پس از دوره مصرف ۲۸ روزه، قلم تری‌پاراتاید باید دور انداخته شود حتی اگر مقداری محلول مصرف نشده در آن باقی مانده باشد. هرگز قلم تری‌پاراتاید را به صورت اشتراکی مصرف نکنید.

■ نگهداری

قلم تری‌پاراتاید باید همیشه در یخچال در دمای ۲ - ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. برای حفظ کارتریج از صدمات فیزیکی و نور، در آن را در زمانی که استفاده نمی‌کنید، بسته نگهدارید. در زمان استفاده، مدت قرار گرفتن قلم در خارج یخچال باید به حداقل برسد، دوز تجویز شده بلافاصله پس از خروج از یخچال می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. دارو را منجمد نکنید. اگر دارو یخ‌زده است آن را استفاده نکنید.

■ نحوه ارایه

یک قلم ۳ میلی‌لیتر از قبل پر شده جهت تزریق.

منبع

<http://www.Drugs.com/Forteo>

که اگر کاهش فشار خون وضعیتی اتفاق افتاد بیمار بتواند بنشیند یا دراز بکشد.

تری‌پاراتاید مایعی شفاف و بی‌رنگ است. اگر ذراتی در آن وجود داشته باشد یا محلول کدر یا رنگی باشد، آن را مصرف نکنید. قلم (سرنگ) دارو نباید پس از انقضای تاریخ مصرف استفاده شود. در مورد ایمنی یا کارایی تزریق وریدی یا عضلانی تری‌پاراتاید اطلاعی در دست نیست. ایمنی و کارایی تری‌پاراتاید در درمان برای مدت بیش از ۲ سال ارزیابی نشده است. بنابراین استفاده از این دارو برای بیشتر از ۲ سال توصیه نمی‌شود.

■ طریقه مصرف قلم (سرنگ)

بیماران و مراقبت‌کنندگانی که این دارو را تجویز می‌کنند باید آموزش‌های لازم و دستورالعمل استفاده صحیح از قلم تری‌پاراتاید را از فرد متخصص بیاموزند. خواندن، فهمیدن و دنبال کردن دستورالعمل‌های کتابچه راهنمای مصرف قلم تری‌پاراتاید برای آماده کردن و مصرف تری‌پاراتاید مهم است. عدم انجام این کار ممکن است باعث خطا در انتخاب دوز گردد. هر قلم تری‌پاراتاید حداکثر تا ۲۸ روز پس از اولین تزریق

