

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FORSTEO 20 microgram/80 microliter, oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis bevat 20 microgram teriparatide.

Eén voorgevulde pen van 2,4 ml bevat 600 microgram teriparatide (overeenkomend met 250 microgram per ml).

Teriparatide, rhPTH(1-34), door middel van recombinant-DNA-technologie in *E. coli* geproduceerd, is identiek aan de uit 34 aminozuren bestaande N-terminale aminozuursequentie van endogeen humaan parathyroïd hormoon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Kleurloze, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken (zie rubriek 5.1). Bij postmenopauzale vrouwen is er een significante afname aangetoond in de incidentie van wervel- en niet vertebrale-fracturen, maar niet van heupfracturen.

Behandeling van osteoporose geassocieerd met aanhoudende systemische glucocorticoïde behandeling bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis FORSTEO is 20 microgram eenmaal daags toe te dienen door middel van subcutane injectie in het dijbeen of de buik.

De patiënten moeten worden aangeleerd de juiste injectietechnieken toe te passen (zie rubriek 6.6). Er is ook een gebruikershandleiding verkrijgbaar om de patiënten te instrueren omtrent het juiste gebruik van de pen.

De maximale totale behandelduur met FORSTEO moet 24 maanden zijn (zie rubriek 4.4). Het 24 maanden durend behandelingsschema met FORSTEO dient gedurende het gehele leven van een patiënt niet herhaald te worden.

De patiënten moeten aanvullend calcium- en vitamine-D-supplementen gebruiken als de inname met de voeding ontoereikend is.

Na afloop van de behandeling met FORSTEO mogen de patiënten doorgaan met een andere behandeling voor osteoporose.

Gebruik bij nierinsufficiëntie: FORSTEO mag niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet FORSTEO met de nodige voorzichtigheid worden toegepast.

Gebruik bij leverinsufficiëntie: er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.3).

Kinderen en jongvolwassenen met open epifysen: Er is geen ervaring met FORSTEO bij kinderen (jonger dan 18 jaar). FORSTEO mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten of jong volwassenen met open epifysen.

Oudere patiënten: aanpassing van de dosering aan de leeftijd is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve substraat of voor één van de hulpstoffen
- Zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Reeds bestaande hypercalciëmie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Metabole botziekten (met inbegrip van hyperparathyreoïdie en ziekte van Paget) anders dan primaire osteoporose of door glucocorticosteroïde geïnduceerde osteoporose
- Onverklaarde verhoogde alkalische fosfatase
- Voorafgaande external beam-radiotherapie of implantaat-radiotherapie van het skelet
- Patiënten met een maligniteit van het skelet of botmetastasen moeten worden uitgesloten van behandeling met teriparatide.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met een normale calciumspiegel zijn na injectie van teriparatide lichte en voorbijgaande verhogingen van de serumcalciumconcentratie waargenomen. De serumcalciumconcentraties bereiken na elke dosis teriparatide na 4 tot 6 uur een maximumwaarde en zijn na 16 tot 24 uur weer tot de uitgangswaarde gedaald. Routinematig onderzoek van de calciumspiegel tijdens de behandeling is niet noodzakelijk.

Als bij een patiënt daarom bloedmonsters moeten worden afgenomen, dan moet dat ten minste 16 uur na de meest recente FORSTEO-injectie worden gedaan.

FORSTEO kan kleine stijgingen van calciumuitscheiding in de urine veroorzaken, maar in de klinische onderzoeken verschilde de incidentie van hypercalciurie niet van die van met placebo behandelde patiënten.

FORSTEO is niet onderzocht bij patiënten met actieve urolithiasis. FORSTEO moet bij patiënten met actieve of recente urolithiasis met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de mogelijkheid om deze conditie te verslechteren.

In klinische korte termijn onderzoeken met FORSTEO zijn geïsoleerde episoden van voorbijgaande orthostatische hypotensie waargenomen. Een dergelijke gebeurtenis begon gewoonlijk binnen 4 uur na toediening en verdween spontaan binnen enkele minuten tot enkele uren. Wanneer zich voorbijgaande orthostatische hypertensie voordeed, trad dit binnen de eerste paar doses op, werd dit verlicht door de proefpersonen in een achteroverliggende houding te brengen en sloot dit voortzetting van de behandeling niet uit.

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet de nodige voorzichtigheid worden betracht.

Ervaring met de jonge volwassenenpopulatie, inbegrepen pre-menopauzale vrouwen, is beperkt (zie rubriek 5.1). Behandeling dient alleen gestart te worden indien de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's in deze populatie.

Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, dienen een betrouwbare anticonceptie methode te gebruiken tijdens het gebruik van FORSTEO. Indien zwangerschap optreedt, dient FORSTEO te worden gediscussieerd.

Onderzoeken bij ratten duiden op een verhoogde incidentie van osteosaroom bij langdurige toediening van teriparatide (zie rubriek 5.3). Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen, mag de aanbevolen behandelduur van 24 maanden niet worden overschreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

FORSTEO is beoordeeld in farmacodynamische interactie onderzoeken met hydrochloorthiazide. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Gelijktijdige toediening van raloxifene of hormoon suppletie therapie met FORSTEO had geen invloed op de effecten van FORSTEO op de hoeveelheid calcium in serum of urine, of op klinische bijwerkingen.

In een onderzoek waarin 15 gezonde proefpersonen dagelijks digoxine kregen toegediend tot "steady state" werd bereikt, veranderde een enkelvoudige dosis FORSTEO niets aan het cardiale effect van digoxine. Sporadische casuïstische meldingen duiden er echter op dat hypercalciëmie patiënten kan predisponeren voor digitalisvergiftiging. Omdat door FORSTEO het serumcalcium tijdelijk stijgt, moet FORSTEO met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die digitalis gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Algemene aanbeveling

Uit onderzoeken bij konijnen is reproductie toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het effect van teriparatide op humane foetale ontwikkeling is niet onderzocht. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Het is onbekend of teriparatide in humane moedermelk wordt uitgescheiden.

FORSTEO is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, dienen een betrouwbare anticonceptie methode te gebruiken tijdens het gebruik van FORSTEO. Indien zwangerschap optreedt, dient FORSTEO te worden gediscussieerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij enkele patiënten is echter voorbijgaande, orthostatische hypotensie of duizeligheid waargenomen. Deze patiënten moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines tot de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Van patiënten in de teriparatide onderzoeken meldde 82,8% van de FORSTEO patiënten en 84,5% van de placebo patiënten ten minste 1 bijwerking.

De bijwerkingen die bij met FORSTEO behandelde patiënten het meest werden gerapporteerd, zijn misselijkheid, pijn in een extremiteit, hoofdpijn en duizeligheid.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van teriparatide tijdens klinische studies naar osteoporose en tijdens blootstelling na het op de markt komen zijn in onderstaande tabel samengevat. De volgende regel is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare data).

Onderzoeken <i>Soms:</i> gewichtstoename, hartgeruis, verhoogd alkaline fosfatase
Hartaandoeningen <i>Vaak:</i> palpitaties <i>Soms:</i> tachycardie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Vaak:</i> anemie
zenuwstelselaandoeningen <i>Vaak:</i> duizeligheid, hoofdpijn, ischias, flauwvallen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> vertigo
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> Dyspneu <i>Soms:</i> Emphysema
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, hiatus hernia, gastro-oesofageale refluxziekte <i>Soms:</i> hemorroïden
Nier- en urinewegaandoeningen <i>Soms:</i> urinaire incontinentie, polyurie, plotselinge mictiedrang, nefrolithiasis <i>Zelden:</i> nierfalen/nierfunctiestoornis
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> pijn in extremiteit <i>Vaak:</i> spierkramp <i>Soms:</i> spierpijn, gewrichtspijn, rugkrampen/pijn*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen <i>Vaak:</i> hypercholesterolemie <i>Soms:</i> hypercalciëmie, meer dan 2,76 mmol/l, hyperuricemie <i>Zelden:</i> hypercalciëmie, meer dan 3,25 mmol/l
Bloedvataandoeningen <i>Vaak:</i> hypotensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Vaak:</i> vermoeidheid, pijn op de borst, asthenia, milde en voorbijgaande bijwerkingen op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling, erytheem, blauwe plekken, jeuk, en lichte bloeding op de injectieplaats. <i>Soms:</i> erytheem op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats <i>Zelden:</i> mogelijke allergische gebeurtenissen vlak na injectie: acute dyspneu, oro/faciaal oedeem, gegeneraliseerde urticaria, pijn op de borst, oedeem (voornamelijk perifeer).
Psychische stoornissen <i>Vaak:</i> depressie

* Ernstige gevallen van rugkramp/-pijn zijn gemeld binnen enkele minuten na de injectie.

Bij klinische studies werden de volgende bijwerkingen gemeld met $\geq 1\%$ verschil in frequentie ten opzichte van placebo: duizelingen/ duizeligheid, misselijkheid, pijn in een extremiteit, depressie, dyspneu

FORSTEO verhoogt de urinezuurconcentratie in serum. In klinische onderzoeken had 2,8% van de patiënten behandeld met FORSTEO een serum urinezuur concentratie die hoger was dan de bovengrens van de normaalwaarde ten opzichte van 0,7% van de patiënten behandeld met placebo. De hyperurikemie resulteerde echter niet in een toename van jicht, artralgie of urolithiasis.

In een groot klinisch onderzoek werden bij 2,8% van de met FORSTEO behandelde vrouwen antistoffen gevonden die een kruisreactie met teriparatide aangingen. In het algemeen werden de antistoffen voor het eerst waargenomen na 12 maanden behandeling en namen ze na staken van de behandeling weer af. Er waren geen aanwijzingen voor overgevoeligheidsreacties, allergische reacties, effecten op het serumcalcium of effecten op de BMD (botmineraaldichtheid)-respons.

4.9 Overdosering

Verschijselen en symptomen

Er werden tijdens de klinische onderzoeken geen gevallen van overdosering gemeld. FORSTEO is toegediend in enkelvoudige doses van maximaal 100 microgram en in herhaalde doses van maximaal 60 microgram/dag gedurende 6 weken.

Eventueel te verwachten effecten na overdosering zijn onder meer vertraagde hypercalciëmie en een risico van orthostatische hypotensie. Ook kunnen misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn optreden.

Ervaring met overdosering gebaseerd op spontane, post-marketing meldingen:

Bij spontane, post-marketing meldingen zijn gevallen geweest van fouten bij de behandeling met geneesmiddelen waarbij de volledige inhoud (tot 800 microgram) van de pen met teriparatide als enkelvoudige dosis is toegediend. Voorbijgaande gebeurtenissen die gemeld zijn omvatten misselijkheid, zwakte/lusteloosheid en hypotensie. In enkele gevallen traden geen bijwerkingen op als gevolg van de overdosering. Er zijn geen gevallen met dodelijke afloop in verband met overdosering gemeld.

Behandeling van overdosering:

Er is geen specifiek antidotum voor FORSTEO. Bij een vermoeden van overdosering moet de behandeling onder meer bestaan uit tijdelijk staken van FORSTEO, controleren van het serum calcium en toepassen van adequate ondersteunende maatregelen, zoals hydratatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: parathyroïd hormonen en analoga, ATC-code: H05AA02

Werkingsmechanisme:

Endogeen 84-aminozuur parathyroïd hormoon (PTH) is de primaire regulator van het calcium- en fosfaatmetabolisme in het bot en de nieren. FORSTEO (rhPTH(1-34)) is het actieve fragment (1-34) van endogeen humaan parathyroïd hormoon. De fysiologische werking van PTH bestaat uit stimulering van de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirect verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatuitscheiding door de nieren.

Farmacodynamische effecten

FORSTEO is een botvormend middel ter behandeling van osteoporose. De effecten van FORSTEO op het skelet zijn afhankelijk van het patroon van systemische blootstelling. Bij toediening van FORSTEO eenmaal daags neemt de opbouw van nieuw bot op de trabeculaire en corticale botoppervlakken toe, doordat bij voorkeur de osteoblastenactiviteit boven de osteoclastenactiviteit wordt gestimuleerd.

Klinische effectiviteit

Risicofactoren

Onafhankelijke risicofactoren, bv. lage BMD, leeftijd, het bestaan van eerdere fracturen, familie geschiedenis van heupfracturen, hoge botstofwisseling and lage BMI zouden beschouwd moeten worden om vrouwen en mannen te identificeren die een verhoogd risico op osteoporose fracturen die een voordeel kunnen hebben met een behandeling.

Premenopauzale vrouwen met glucocorticoïde geïndiceerde osteoporose hebben een groot risico op fracturen indien zij een prevalentie fractuur hebben gehad of een combinatie van meerdere risicofactoren hebben dat hen een groot risico op fracturen geeft (bijvoorbeeld lage botmineraaldichtheid [bijvoorbeeld T score ≤ -2], aanhoudend gebruik van hoge dosis glucocorticoïden [bijvoorbeeld $\geq 7,5$ mg/dag gedurende tenminste 6 maanden], zeer actieve onderliggende ziekte, lage geslachtssteroid spiegels).

Postmenopauzale osteoporose

Het kernonderzoek omvatte 1637 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 69,5 jaar). Negentig procent van de patiënten had in de uitgangssituatie één of meer wervelfracturen, en gemiddeld, vertebrale BMD was 0,28 g/cm² (equivalent met een T-score = -2,6 SD) Alle patiënten kregen per dag 1000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. Uit de resultaten tot en met maximaal 24 maanden (mediaan: 19 maanden) behandeling met FORSTEO bleek een statistisch significante afname in het aantal fracturen (Tabel 1). Om één of meer nieuwe wervelfracturen te voorkomen moesten 11 vrouwen gedurende een mediane periode van 19 maanden worden behandeld.

Tabel 1

Incidentie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen:			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Relatieve risico (95% BI) vs. placebo
Nieuwe wervelfractuur (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Meervoudige wervelfracturen (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Niet-vertebrale fragiele fracturen ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Ernstige niet-vertebrale fragiele fracturen ^c (heup, spaakbeen, opperarmbeen, ribben en bekken)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Afkortingen: N= aantal patiënten dat een gerandomiseerde behandeling toegewezen heeft gekregen; BI = betrouwbaarheidsinterval.

^a De incidentie van wervelfracturen werd bepaald uit 448 placebo- en 444 FORSTEO-patiënten die baseline en vervolg wervelkolom röntgenfoto hadden

^b $p \leq 0,001$ vergeleken met placebo

^c Een significante reductie in incidentie van heupfracturen werd niet aangetoond

^d $p \leq 0,025$ vergeleken met placebo

De botmineraaldichtheid (BMD) was na 19 maanden (mediaan) behandeling in de lumbale wervelkolom en de heupen, met respectievelijk 9% en 4% toegenomen vergeleken met placebo ($p < 0,001$).

Beleid na behandeling: Na de behandeling met FORSTEO werden 1262 postmenopauzale vrouwen uit het kernonderzoek opgenomen in een post-treatment follow-up-onderzoek. De primaire doelstelling van het onderzoek was het verzamelen van gegevens met betrekking tot de veiligheid van FORSTEO. Tijdens deze observatieperiode waren andere osteoporose behandelingen toegestaan en werd een aanvullende beoordeling van wervelfracturen uitgevoerd.

Gedurende een mediane periode van 18 maanden na staken van de behandeling met FORSTEO nam het aantal patiënten met ten minste één nieuwe wervelfractuur in vergelijking met placebo met 41% af ($p = 0,004$).

In een open label onderzoek werden 503 postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose en in de voorgaande 3 jaar een fractuur als gevolg van broosheid (83% had eerder osteoporose therapie gehad) behandeld met FORSTEO gedurende 24 maanden. Na 24 maanden was de gemiddelde toename vanaf uitgangsniveau in BMD (botmineraaldichtheid) van de lumbale wervelkolom, van de totale heup en van de femurale hals respectievelijk 10,5%, 2,6% en 3,9%. De gemiddelde toename in BMD van 18 tot 24 maanden was respectievelijk 1,4%, 1,2% en 1,6% van de lumbale wervelkolom, van de totale heup en van de femurale hals.

Osteoporose bij mannen:

Er werden 437 (gemiddelde leeftijd 58,7 jaar) mannen met hypogonadale (gedefinieerd als ochtend laag vrije testosteron of een verhoogde FSH of LH) of idiopathische osteoporose in klinisch onderzoek ingesloten. Bij aanvang van de studie had 73% een fractuur. De wervelkolom- en femurallhalsbotmineraaldichtheid op uitgangsniveau waren respectievelijk de gemiddelde T-scores - 2,2 SD en -2,1 SD. Bij aanvang had 35% van de patiënten een wervelfractuur en 59% een niet--wervelfractuur.

Alle patiënten kregen per dag 1000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. De BMD van de lumbale wervelkolom was na 3 maanden significant toegenomen. Na 12 maanden, was de BMD in de lumbale wervelkolom en totale heup toegenomen met respectievelijk 5% en 1%, vergeleken met placebo. Echter, er werden geen significante effecten op het aantal fracturen aangetoond.

Glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose

De effectiviteit van FORSTEO bij mannen en vrouwen (N=428) die aanhoudende systemische glucocorticoïde behandeling ondergaan (gelijk aan 5 mg of meer prednison voor tenminste 3 maanden), werd aangetoond in de 18 maanden-durende primaire fase van een 36 maanden-durend, gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd onderzoek (alendronaat 10 mg/dag). Achtentwintig procent van de patiënten had één of meer wervel fracturen op baseline. Alle patiënten kregen 1000 mg calcium per dag en 800 IE vitamine D per dag.

Het onderzoek omvatte postmenopauzale vrouwen (N=277), premenopauzale vrouwen (N=67), en mannen (N=83). Op baseline hadden de postmenopauzale vrouwen een gemiddelde leeftijd van 61 jaar, gemiddelde lumbale BMD T score van -2,7, mediaan prednison equivalente dosis van 7,5 mg/dag, en 34% had één of meer radiografische wervelfracturen; premenopauzale vrouwen hadden een gemiddelde leeftijd van 37 jaar, gemiddelde lumbale BMD T score van -2,5, mediaan prednison equivalente dosis van 10 mg/dag, en 9% had één of meer radiografische wervelfracturen; en mannen hadden een gemiddelde leeftijd van 57 jaar, gemiddelde lumbale BMD T score van -2,2, mediaan prednison equivalente dosis van 10 mg/dag, en 24% had één of meer radiografische wervelfracturen.

Negenenzestig procent van de patiënten volbrachten de 18 maanden-durende primaire fase. Op het 18 maanden eindpunt verhoogde FORSTEO significant de lumbale BMD (7,2%) vergeleken met alendronaat (3,4%) ($p < 0,001$). FORSTEO verhoogde de BMD in de gehele heup (3,6%) vergeleken met alendronaat (2,2%) ($p < 0,01$), evenals de femorale hals BMD (3,7%) vergeleken met alendronaat (2,1%) ($p < 0,05$). Bij patiënten behandeld met teriparatide verhoogde de BMD van de lumbale wervelkolom, van de totale heup en van de femorale hals tussen de 18 en 24 maanden respectievelijk met een additionele 1,7%, 0,9% en 0,4%.

Na 36 maanden toonde analyse van spinale röntgenfoto's van 169 alendronaat patiënten en 173 FORSTEO patiënten aan dat 13 patiënten in de alendronaat groep (7,7%) een nieuwe vertebrale fractuur kregen vergeleken met 3 patiënten in de FORSTEO groep (1,7%) ($p=0,01$). Bovendien hadden 15 van de 214 patiënten in de alendronaat groep (7,0%) een nonvertebrale fractuur gekregen, vergeleken met 16 van de 214 patiënten in de FORSTEO groep (7,5%) ($p=0,84$).

Bij premenopauzale vrouwen was de toename van de BMD van baseline naar het 18-maanden-eindpunt significant groter in de FORSTEO groep vergeleken met de alendronaat groep bij de lumbale BMD (4,2% versus -1,9%; $p<0,001$) en de gehele heup BMD (3,8% versus 0,9%; $p=0,005$). Daarentegen is er geen significant effect gezien op het aantal fracturen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

FORSTEO wordt via hepatische en extrahepatische klaring geëlimineerd (ongeveer 62 l/u bij vrouwen en 94 l/u bij mannen). Het distributievolume is ongeveer 1,7 l/kg. De halfwaardetijd van FORSTEO is na subcutane toediening ongeveer 1 uur, wat de tijd weergeeft die nodig is voor absorptie vanuit de injectieplaats. Er zijn met FORSTEO geen onderzoeken uitgevoerd naar metabolisme of excretie, maar aangenomen wordt dat het perifere metabolisme van parathyroïd hormoon voornamelijk in de lever en de nieren plaatsvindt.

Patiëntkenmerken:

Geriatrische patiënten

Er werden geen verschillen in de farmacokinetiek van FORSTEO waargenomen met betrekking tot leeftijd (tussen 31 en 85 jaar). Aanpassing van de dosering aan de leeftijd is niet noodzakelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teriparatide was niet genotoxisch in een standaardreeks testmethoden. Teriparatide veroorzaakte geen teratogene effecten bij ratten, muizen of konijnen. Er zijn geen belangrijke effecten gezien bij zwangere ratten of muizen die een dagelijkse dosis van 30 tot 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ teriparatide kregen toegediend. Echter, er trad foetale resorptie en afgenomen worpgrootte op bij zwangere konijnen die een dagelijkse dosis kregen toegediend van 3 tot 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. De embryotoxiciteit die gezien werd bij konijnen kan gerelateerd zijn aan hun veel grotere gevoeligheid voor de effecten van PTH op bloed geïoniseerd calcium vergeleken met knaagdieren.

Bij ratten die vrijwel hun gehele leven dagelijks werden geïnjecteerd, was sprake van dosisafhankelijke buitensporige botvorming en een toegenomen incidentie van osteosarcoom, hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een epigenetisch mechanisme. De incidentie van andere typen neoplasieën bij ratten nam niet toe door teriparatide. Door de verschillen in botfysiologie bij ratten en mensen zijn deze bevindingen waarschijnlijk weinig klinisch relevant. Er werden geen bottumoren waargenomen bij apen die ovariëctomie hadden ondergaan en gedurende 18 maanden behandeld waren en er werden ook geen bottumoren waargenomen gedurende een 3 jaar-durende follow-up periode na staken van de behandeling. Bovendien werden in klinische onderzoeken of tijdens het post-treatment follow-up-onderzoek geen osteosarcomen waargenomen.

In dieronderzoeken is aangetoond dat door een sterk afgenomen bloeddorstrooming van de lever blootstelling van PTH aan de belangrijkste splitsingsplaats (Kupffer-cellen) afneemt en dientengevolge eveneens de klaring van PTH(1-84).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur,

Natriumacetaat (watervrij),
Mannitol,
Metacresol,
Zoutzuur,
Natriumhydroxide,
Water voor injecties.

Zoutzuur- en/of natriumhydroxideoplossing kunnen toegevoegd zijn om de pH aan te passen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2-8 °C. Na opening kan het product ten hoogste 28 dagen bij 2-8 °C worden bewaard. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Te allen tijde bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). De pen moet na gebruik onmiddellijk in de koelkast worden teruggelegd. Niet in de vriezer bewaren.

Niet bewaren met de naald bevestigd op het injectie apparaat.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,4 ml oplossing in een patroon (gesiliconiseerd Type I glas) met een zuiger (halobutylrubber), schijfafsluiting (polyisopreen/bromobutylrubber laminaat)/ aluminium gemonteerd in een wegwerpen.

FORSTEO is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 3 pennen. Elke pen bevat 28 doses van 20 microgram (per 80 microliter).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwerking

FORSTEO wordt geleverd in een voorgevulde pen. Iedere pen dient slechts door één patiënt te worden gebruikt. Voor elke injectie moet een nieuwe steriele naald worden gebruikt. Bij alle FORSTEO-verpakkingen wordt een gebruikershandleiding meegeleverd waarin het gebruik van de pen uitvoerig wordt beschreven. Er worden geen naalden met het product bijgeleverd. De pen kan worden gebruikt met injectienaalden voor insulinepennen (Becton Dickinson). Na iedere injectie moet de FORSTEO-pen weer in de koelkast worden teruggelegd.

FORSTEO dient niet te worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is, of deeltjes bevat.

Raadpleeg eveneens de gebruikershandleiding voor instructies over het gebruik van de pen.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/247/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 10 juni 2003

Datum van laatste hernieuwing: 10 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 juli 2011