

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 80 microliter 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 parathyreoïd hormoon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Kleurloze, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FORSTEO is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

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 vertebrale 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

Dosering

De aanbevolen dosis FORSTEO is 20 microgram eenmaal daags toe te dienen.

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.

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.

Speciale patiëntgroepen

Patiënten met 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 voorzichtigheid worden toegepast. Er is geen speciale voorzorg vereist voor patiënten met een lichte nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.3). FORSTEO dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast.

Kinderen en jongvolwassenen met open epifysen:

De veiligheid en werkzaamheid van FORSTEO bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. FORSTEO mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten of jongvolwassenen (tot 18 jaar) met open epifysen.

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosering aan de leeftijd is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

FORSTEO dient eenmaal daags te worden toegediend door middel van subcutane injectie in het dijbeen of de buik.

Patiënten moet 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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Reeds bestaande hypercalciëmie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Metabole botziekten (met inbegrip van hyperparathyreoïdie en botziekte van Paget) anders dan primaire osteoporose of door glucocorticosteroïde geïnduceerde osteoporose
- Onverklaarde verhoogde alkalische fosfatase
- Voorafgaande radiotherapie met externe stralingsbundels 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

Calcium in serum en urine

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. Als bij een patiënt bloedmonsters moeten worden afgenomen om het serumcalcium te meten, dan moet dat daarom ten minste 16 uur na de meest recente FORSTEO-injectie worden gedaan. Routinematig onderzoek van de calciumspiegel tijdens de behandeling is niet noodzakelijk.

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.

Urolithiasis

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.

Orthostatische hypotensie

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 hypotensie 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.

Nierinsufficiëntie

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

Jongvolwassenenpopulatie

Ervaring met de jongvolwassenenpopulatie, 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.

Duur van de behandeling

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

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.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het gebruik van FORSTEO. Indien zwangerschap optreedt, dient FORSTEO te worden gediscussieerd.

Zwangerschap

FORSTEO is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

FORSTEO is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens borstvoeding. Het is niet bekend of teriparatide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoeken bij konijnen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het effect van teriparatide op humane foetale ontwikkeling is niet onderzocht. Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

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

FORSTEO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij enkele patiënten is 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

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 ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Vaak:</i> anemie
Immuunsysteemaandoeningen <i>Zelden:</i> anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen <i>Vaak:</i> hypercholesterolemie <i>Soms:</i> hypercalciëmie, meer dan 2,76 mmol/l, hyperurikemie <i>Zelden:</i> hypercalciëmie, meer dan 3,25 mmol/l
Psychische stoornissen <i>Vaak:</i> depressie
Zenuwstelselaandoeningen <i>Vaak:</i> duizeligheid, hoofdpijn, ischias, flauwvallen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen <i>Vaak:</i> vertigo
Hartaandoeningen <i>Vaak:</i> palpitaties <i>Soms:</i> tachycardie
Bloedvataandoeningen <i>Vaak:</i> hypotensie
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak:</i> dyspneu <i>Soms:</i> emfyseem

<p>Maagdarmstelselaandoeningen <i>Vaak:</i> misselijkheid, braken, hiatus hernia, gastro-oesofageale refluxziekte <i>Soms:</i> hemorroïden</p>
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Vaak:</i> toegenomen transpiratie</p>
<p>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen <i>Zeer vaak:</i> pijn in extremiteit <i>Vaak:</i> spierkramp <i>Soms:</i> spierpijn, gewrichtspijn, rugkrampen/-pijn*</p>
<p>Nier- en urinewegaandoeningen <i>Soms:</i> urinaire incontinentie, poly-urie, plotselinge mictiedrang, nefrolithiasis <i>Zelden:</i> nierfalen/nierfunctiestoornis</p>
<p>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Vaak:</i> vermoeidheid, pijn op de borst, asthenie, 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).</p>
<p>Onderzoeken <i>Soms:</i> gewichtstoename, hartgeruis, verhoogd alkalische fosfatase</p>

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij klinische studies werden de volgende bijwerkingen gemeld met $\geq 1\%$ verschil in frequentie ten opzichte van placebo: vertigo, misselijkheid, pijn in een extremiteit, duizeligheid, 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, gewrichtspijn 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 botmineraaldichtheid (BMD)-respons.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

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: Calciumregulerende middelen, parathyreoïdhormonen en -analoga, ATC-code: H05AA02.

Werkingsmechanisme

Endogeen 84-aminozuur parathyreoïd 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 parathyreoïd 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 werkzaamheid

Risicofactoren

Onafhankelijke risicofactoren, bv. lage BMD, leeftijd, het bestaan van eerdere fracturen, familie geschiedenis van heupfracturen, hoge botstofwisseling en lage BMI dienen beschouwd te 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 glucocorticoïden-geïnduceerde 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 geslachtshormoon 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 vertebrale fracturen, en gemiddeld, vertebrale BMD was $0,82 \text{ g/cm}^2$ (equivalent met een T-score = $-2,6$) 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 vertebrale fracturen 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 vertebrale fractuur (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Meervoudige vertebrale fracturen (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Niet-vertebrale fragiliteits fracturen ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Ernstige niet-vertebrale fragiliteits 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 vertebrale fracturen 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 vertebrale fracturen uitgevoerd.

Gedurende een mediane periode van 18 maanden na staken van de behandeling met FORSTEO nam het aantal patiënten met ten minste één nieuwe vertebrale fractuur 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 femurhals respectievelijk 10,5%, 2,6% en 3,9%. De gemiddelde toename in BMD van 18 tot 24 maanden was 1,4%, 1,2% en 1,6% in respectievelijk de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd fase 4 onderzoek van 24 maanden waren 1.360 post-menopauzale vrouwen met bevestigde osteoporose geïncludeerd. 680 deelnemers

werden gerandomiseerd naar Forsteo en 680 deelnemers werden gerandomiseerd naar oraal risedronaat, 35 mg per week. Als uitgangswaardes hadden de vrouwen een gemiddelde leeftijd van 72,1 jaar en een mediaan van 2 prevalentie vertebrale fracturen; 57,9% van de patiënten kreeg een eerdere therapie met bisfosfonaat en 18,8% gebruikte tijdens de studie gelijktijdig glucocorticoiden. 1.013 (74,5%) patiënten voltooiden de 24 maanden follow-up. De gemiddelde (mediaan) cumulatieve dosis glucocorticoid was 474,3 (66,2) mg in de teriparatide arm en 898,0 (100,0) mg in de risedronaat arm. De gemiddelde (mediaan) vitamine D inname in de teriparatide arm was 1433 IE/dag (1400 IE/dag) en was voor de risedronaat arm 1191 IE/dag (900 IE/dag). Bij de deelnemers die een uitgangsen follow-up radiografie van de wervelkolom hadden, was de incidentie van nieuwe wervelfracturen 28/516 (5,4%) bij patiënten die met Forsteo werden behandeld en 64/533 (12,0%) bij patiënten die met risedronaat werden behandeld, relatieve risico (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. De cumulatieve incidentie van samengevoegde klinische fracturen (klinische wervel- en niet-wervelfracturen) was 4,8% bij de Forsteo en 9,8% bij de met risedronaat behandelde patiënten, hazard ratio (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

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. De botmineraaldichtheid van wervelkolom en femurhals op uitgangsniveau waren respectievelijk de gemiddelde T-scores -2,2 en -2,1. Bij aanvang had 35% van de patiënten een vertebrale fractuur en 59% een niet-vertebrale fractuur.

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.

Glucocorticoiden-geïnduceerde osteoporose

De effectiviteit van FORSTEO bij mannen en vrouwen (N=428) die aanhoudende systemische glucocorticoiden behandeling ondergaan (gelijk aan 5 mg of meer prednison voor ten minste 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 radiografische vertebrale 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 vertebrale fracturen; 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 vertebrale fracturen; 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 vertebrale fracturen.

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 femurhals 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 femurhals 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 niet-vertebrale 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 eigenschappen

Distributie

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.

Biotransformatie

Er zijn met FORSTEO geen onderzoeken uitgevoerd naar metabolisme of excretie, maar aangenomen wordt dat het perifere metabolisme van parathyreoïd hormoon voornamelijk in de lever en de nieren plaatsvindt.

Eliminatie

FORSTEO wordt via hepatische en extrahepatische klaring geëlimineerd (ongeveer 62 l/u bij vrouwen en 94 l/u bij mannen).

Ouderen

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 osteosaroom, 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 (voor pH-aanpassing),
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
Water voor injecties.

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 voor het verwijderen

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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

8. NUMMERSVAN 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: 13 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Boehringer-Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr.-Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Wenen, Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lilly France S.A.S., rue du colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP DE KARTONNEN DOOS (BUITENVERPAKKING)

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

FORSTEO 20 microgram/80 microliter oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Teriparatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 250 microgram teriparatide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ijsazijnzuur, natriumacetaat (watervrij), mannitol, metacresol, water voor injecties.
Zoutzuur oplossing en/of natriumhydroxide oplossing (voor pH-aanpassing).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 pen met 2,4 ml oplossing.
3 pennen met ieder 2,4 ml oplossing

Elke pen bevat 28 doses van 20 microgram (per 80 microliters).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Om te openen hier oplichten en trekken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
De pen dient 28 dagen na het eerste gebruik te worden weggegooid.
Datum eerste gebruik:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ UtrechtNederland

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

EU/1/03/247/001
EU/1/03/247/002

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FORSTEO

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

FORSTEO 20 microgram/80 microliter, injectie
Teriparatide
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,4 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is FORSTEO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FORSTEO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

FORSTEO bevat de werkzame stof teriparatide en wordt gebruikt om botten sterker te maken, en het risico van breuken te verminderen door de botaanmaak te stimuleren.

FORSTEO wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij volwassenen. Osteoporose is een ziekte die uw botten dun en breekbaar maakt. Deze aandoening komt met name voor bij vrouwen na de menopauze, maar het kan ook voorkomen bij mannen. Osteoporose komt ook vaak voor bij patiënten die corticosteroïden krijgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft last van een hoge calcium bloedspiegel (reeds bestaande hypercalciëmie).
- U heeft last van ernstige nierproblemen.
- Bij u is ooit de diagnose gesteld van botkanker of een andere kanker, die naar de botten is uitgezaaid (metastasen).
- U heeft bepaalde botziektes. Indien u een botziekte heeft, vertel dit dan uw arts.
- U heeft een onverklaarde hoge hoeveelheid alkalische fosfatase in uw bloed, wat kan wijzen op de botziekte van Paget (een aandoening met abnormale veranderingen van het bot). Indien u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U heeft bestraling gehad van uw botten.
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

FORSTEO kan de hoeveelheid calcium in uw bloed of urine verhogen.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat of terwijl u dit middel gebruikt:

- als u voortdurend misselijk bent, moet braken en last heeft van verstopping, weinig energie of spierzwakte. Dit kunnen tekenen zijn dat er teveel calcium in uw bloed zit
- als u last heeft van nierstenen of nierstenen heeft gehad
- wanneer u lijdt aan nierproblemen (matige nierbeschadiging)

Sommige patiënten worden duizelig of krijgen een hoge hartslag na de eerste paar doseringen.

Injecteer de eerste dosis FORSTEO op een plaats waar u kunt gaan zitten of languit liggen wanneer u duizelig wordt.

De aanbevolen behandelingsperiode van 24 maanden dient niet overschreden te worden.

FORSTEO dient niet te worden toegepast bij volwassenen die groeien.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

FORSTEO dient niet te worden toegepast bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast FORSTEO nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker omdat andere geneesmiddelen soms een wisselwerking met dit middel kunnen hebben (bijvoorbeeld digoxine/digitalis, een geneesmiddel om hartaandoeningen te behandelen).

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen FORSTEO als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden dan dient u een effectieve methode van anticonceptie te gebruiken tijdens het gebruik van FORSTEO. Als u zwanger wordt, moet u het gebruik van FORSTEO staken. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen na het injecteren van FORSTEO. Als u zich duizelig voelt dient u geen auto te rijden of machines te besturen voordat u zich beter voelt.

FORSTEO bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per dosis, dit is in essentie “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 20 microgram per dag, gegeven als injectie onder de huid (subcutane injectie) in het dijbeen of de buik. Gebruik uw geneesmiddel iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, dit helpt u het niet te vergeten.

Injecteer FORSTEO elke dag net zolang als uw arts het voor u heeft voorgeschreven. De totale duur van behandeling met FORSTEO dient niet meer dan 24 maanden te zijn. U mag niet vaker dan eenmaal in uw leven gedurende 24 maanden met FORSTEO worden behandeld. FORSTEO kan worden geïnjecteerd tijdens de maaltijden.

Lees voor instructies hoe de FORSTEO pen te gebruiken de handleiding, die is bijgesloten in de verpakking.

Injectienaalden worden niet bij de pen geleverd. U kunt gebruik maken van Becton Dickinson en Company's injectienaalden.

U dient uw FORSTEO injectie toe te dienen vlak nadat u de pen uit de koelkast heeft gehaald, zoals beschreven in de handleiding. Leg na gebruik de pen onmiddellijk terug in de koelkast. Gebruik voor iedere injectie een nieuwe naald en gooi deze na ieder gebruik weg. Bewaar uw pen nooit met de naald er nog op. Deel nooit een FORSTEO-pen met anderen.

Uw arts kan u adviseren om FORSTEO gelijktijdig te nemen met calcium en vitamine D. Uw arts vertelt u hoeveel u dagelijks dient in te nemen.

FORSTEO kan met of zonder voedsel gegeven worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u per ongeluk meer FORSTEO heeft toegediend dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als verschijnselen van overdosering kunt u misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn verwachten.

Bent u vergeten of was u niet in staat om dit middel op het gebruikelijke tijdstip te gebruiken?

Dan dient u dit zo snel mogelijk op die dag te doen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik niet meer dan één injectie per dag. Probeer niet uw gemiste dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u erover denkt te stoppen met de FORSTEO-behandeling, bespreek dat dan alstublieft met uw arts. Uw arts zal u adviseren en besluiten hoe lang u met FORSTEO behandeld moet worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn in de ledematen (frequentie is zeer vaak, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) en misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid (frequentie is vaak).

Als u duizelig wordt (licht gevoel in het hoofd) na uw injectie, dient u te gaan zitten of te gaan liggen totdat u zich weer beter voelt. Als u zich niet beter voelt, dient u uw arts te raadplegen voordat u de behandeling voortzet. Gerelateerd aan het gebruik van teriparatide zijn gevallen van flauwvallen gemeld.

Als u ongemak ervaart zoals roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, blauwe plekken of lichte bloeding rond de injectieplaats (frequentie is vaak), moet dit binnen enkele dagen tot weken verdwijnen. Meld dit anders zo spoedig mogelijk aan uw dokter.

Enkele patiënten hebben vlak na injectie allergische bijwerkingen ervaren, die bestonden uit ademnood, zwelling van het gezicht, huiduitslag en pijn op de borst (frequentie is zelden). Ernstige en mogelijk levensbedreigende allergische reacties, waaronder anafylaxie kunnen in zeldzame gevallen voorkomen.

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- toename in bloed cholesterol spiegels

- depressie
- zenuwpijn in het been
- zich flauw voelen
- onregelmatige hartslag
- ademnood
- toegenomen transpiratie
- spierkramp
- verlies van energie
- vermoeidheid
- pijn op de borst
- lage bloeddruk
- zuurbranden (pijnlijk of branderig gevoel vlak onder het borstbeen)
- overgeven
- een uitstulping (hernia) van de slokdarm
- laag hemoglobine of laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede).

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- toegenomen hartslag
- abnormaal geluid van het hart
- kortademigheid
- aambeien
- per ongeluk verlies of lekken van urine
- toegenomen drang om te plassen
- gewichtstoename
- nierstenen
- spierpijn en gewrichtspijn. Sommige patiënten kregen ernstige rugkrampen of rugpijn, welke leidden tot ziekenhuisopname
- toename van het calciumgehalte in het bloed
- toename van het gehalte urinezuur in het bloed
- toename van een enzym, alkalische fosfatase genaamd

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- verminderde nierfunctie, waaronder nierfalen
- zwelling van voornamelijk handen, voeten en benen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en pen na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

FORSTEO dient altijd te worden bewaard in de koelkast (2°C - 8°C).

U kunt FORSTEO maximaal 28 dagen na de eerste injectie van iedere pen gebruiken, zolang de pen wordt bewaard in de koelkast bij 2°C - 8°C.

FORSTEO niet in de vriezer bewaren. Vermijd het plaatsen van de pen dicht bij het vriesgedeelte van de koelkast om bevroren te voorkomen. Gebruik FORSTEO niet meer als het bevroren is of bevroren is geweest.

Elke pen dient na 28 dagen te worden weggegooid volgens de gebruikelijke methode, zelfs als de pen niet helemaal leeg is.

FORSTEO bevat een heldere en kleurloze oplossing. Gebruik FORSTEO niet als er vaste deeltjes in de oplossing verschijnen of als de oplossing troebel of gekleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teriparatide. Elke milliliter van de oplossing voor injectie bevat 250 microgram teriparatide.
- De andere stoffen in dit middel zijn: ijsazijnzuur, natriumacetaat (watervrij), mannitol, metacresol en water voor injecties. Ook kunnen zoutzuuroplossing en/of natriumhydroxide-oplossing zijn toegevoegd voor de aanpassing van de zuurgraad.

Hoe ziet FORSTEO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

FORSTEO is een kleurloze en heldere oplossing. Het wordt geleverd in een patroon in een voorgevulde wegwerp-pen. Elke pen bevat 2,4 ml oplossing voldoende voor 28 doses. De pennen zijn verkrijgbaar in verpakkingen van één of drie pennen. Niet alle verpakkingen zijn in ieder land beschikbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eli Lilly Nederland B.V., Parendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Fabrikant

Lilly France S.A.S, Rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
Тел: + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0) 30 6025800

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Elanco Valquímica, S.A.
Tel: + 34-91 623 1732

France

Lilly France SAS
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited, pārstāvniecība
Latvijā
Tel: + 371 67364000

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 (0) 1256 315000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

GEBRUIKERSHANDLEIDING PEN

Forsteo®

FORSTEO, 20 microgram (μg) 80 microliter oplossing voor injectie, in voorgevulde pen

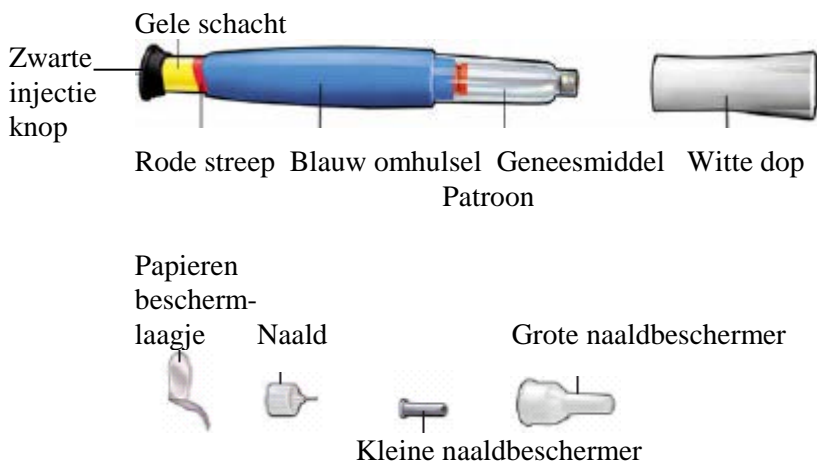
Instructies voor gebruik

Lees deze rubriek *Instructies voor gebruik* volledig door voordat u uw nieuwe pen gebruikt. Volg de aanwijzingen zorgvuldig op wanneer u de pen gebruikt. Lees ook de meegeleverde bijsluiter.

Deel uw pen of uw naalden niet met anderen, omdat dan mogelijk infecties kunnen worden overgedragen.

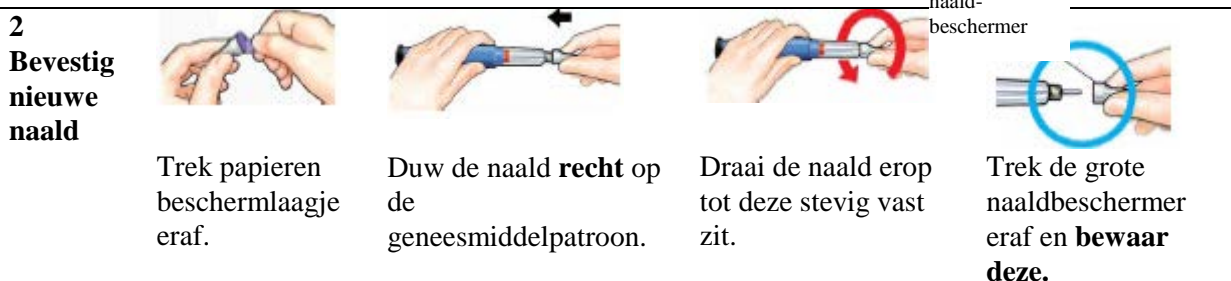
Uw pen bevat geneesmiddel voldoende voor 28 dagen.

De onderdelen van de Forsteo pen*



* Naalden niet inbegrepen. Becton, Dickinson and Company pennaalden kunnen gebruikt worden. Vraag uw arts of apotheker welke naalddikte en -lengte voor u het beste is.

Was voorafgaand aan elke injectie altijd uw handen. Maak de injectieplaats schoon volgens de instructies van uw arts of apotheker.



3
Stel de dosis in



Trek zwarte injectieknop uit tot **deze niet verder kan**.

Indien u de zwarte injectieknop niet kunt uittrekken, zie *Oplossen van Fouten Probleem E*.



Rode streep

Controleer en verzeker u ervan dat de rode streep zichtbaar is.



Kleine naald beschermer

Trek de kleine naaldbeschermer eraf en gooi deze weg.

4
Injecteer de dosis



Houd een huidplooi van de dij of de buik losjes vast en breng de naald recht in de huid.



Druk de zwarte injectieknop in totdat deze stopt. Houd ingedrukt en **tel l-a-n-g-z-a-a-m tot 5**. Trek dan de naald uit de huid.

BELANGRIJK

5
Bevestig de dosis



Na beëindiging van de injectie: Controleer of de zwarte injectieknop volledig is ingedrukt, zodra de naald uit de huid is verwijderd. Indien de gele schacht niet meer zichtbaar is, heeft u de injecteerstappen goed volbracht.



De gele schacht mag **NIET** zichtbaar zijn. Indien u deze toch ziet, en u heeft al geïnjecteerd, injecteer uzelf dan niet een tweede keer op dezelfde dag. In plaats daarvan **moet u uw FORSTEO pen opnieuw instellen** (zie Oplossen van fouten probleem A).

6 Verwijder de naald

Grote naald
beschermer



Plaats de grote naaldbeschermer op de naald.



Draai de naald helemaal los door de grote naaldbeschermer 3 tot 5 keer helemaal rond te draaien.



Trek de naald eraf en gooi deze weg zoals door uw arts of apotheker is aangegeven.



Plaats de witte dop er terug op. Leg de FORSTEO meteen na gebruik in de koelkast.

De instructies hoe om te gaan met de naald zijn niet bedoeld als vervanging van lokale gedragslijnen of gedragslijnen van medisch personeel of instellingen.



Forsteo®
FORSTEO, 20 microgram (µg) 80 microliter
Oplossing voor injectie, in voorgevulde pen

Oplossen van problemen

Probleem

A. De gele schacht is nog zichtbaar nadat ik de zwarte injectieknop heb ingedrukt. Hoe stel ik mijn FORSTEO pen opnieuw in?



Oplossing

Om de FORSTEO pen opnieuw in te stellen, volgt u de volgende stappen.

- 1) **Indien u al geïnjecteerd heeft, injecteer uzelf dan NIET een tweede keer op dezelfde dag.**
- 2) Verwijder de naald.
- 3) Bevestig een nieuwe naald, trek de grote naaldbeschermer eraf en bewaar deze.
- 4) Trek de zwarte injectieknop uit totdat deze stopt. Verzekert u ervan dat de rode streep zichtbaar is.
- 5) Trek de kleine naaldbeschermer eraf en gooi deze weg.
- 6) Richt de pen met de naald naar beneden in een lege container. Duw de zwarte injectieknop in totdat deze stopt. Houd ingedrukt en tel l-a-n-g-z-a-a-m tot 5. Het kan zijn dat u een klein stroompje of druppel vloeistof ziet. **Wanneer u klaar bent, dient de zwarte injectieknop helemaal ingedrukt te zijn.**
- 7) Indien u nog steeds de gele schacht ziet, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- 8) Plaats de grote naaldbeschermer terug op de naald. Draai de naald helemaal los door de naaldbeschermer 3 tot 5 keer helemaal rond te draaien. Trek de naaldbeschermer eraf en gooi weg zoals door uw arts of apotheker aangegeven. Plaats de witte dop er terug op, en leg de FORSTEO pen in de koelkast.

U kunt dit probleem voorkomen door **altijd een**

NIEUWE naald te gebruiken voor elke injectie, en door de zwarte injectieknop helemaal in te drukken en l-a-n-g-z-a-a-m tot 5 te tellen.

B. Hoe weet ik of mijn FORSTEO pen werkt?



De FORSTEO pen is ontwikkeld om bij ieder gebruik elke keer de volledige dosis te injecteren, zoals aangegeven in de rubriek *Instructies voor Gebruik*. De zwarte injectieknop is helemaal ingedrukt om aan te geven dat de volledige dosis FORSTEO is geïnjecteerd.

Denk er aan om elke keer een nieuwe naald te gebruiken, zodat u er zeker van bent dat uw FORSTEO goed werkt.

C. Ik zie een luchtbel in mijn FORSTEO pen.



Een kleine luchtbel zal de dosis niet beïnvloeden en het zal u geen schade toebrengen. U kunt doorgaan met uw dosis te nemen zoals u gewend bent.

D. Ik krijg de naald er niet af.



- 1) Plaats de grote naaldbeschermer op de naald.
- 2) Gebruik de grote naaldbeschermer om de naald los te draaien.
- 3) Draai de naald helemaal los door de grote naaldbeschermer 3 tot 5 maal helemaal rond te draaien.
- 4) Indien u de naald er nog steeds niet af krijgt, vraag iemand om u te helpen.

E. Wat moet ik doen indien ik de zwarte injectieknop niet kan uittrekken?



Neem een nieuwe FORSTEO pen, zodat u uw dosis kunt toedienen zoals door uw arts of apotheker is aangegeven.

Dit betekent dat u nu al het geneesmiddel heeft gebruikt dat nauwkeurig toegediend kan worden, ook al zou u nog wat geneesmiddel in de patroon kunnen zien zitten.

Schoonmaken en bewaren

Uw FORSTEO pen schoonmaken

- Veeg de buitenkant van uw FORSTEO pen af met een vochtige doek.
- Leg de FORSTEO pen niet in het water, was de pen niet af en maak deze niet schoon met een vloeistof.

Uw FORSTEO pen bewaren

- Leg FORSTEO meteen na gebruik in de koelkast. Lees en volg de instructies in de *Bijsluiter* over hoe u uw pen moet bewaren.
- Bewaar uw FORSTEO pen niet met de naald erop bevestigd, aangezien dit luchtballen kan veroorzaken in de patroon.
- Bewaar uw FORSTEO pen met de witte dop erop bevestigd.
- Bewaar FORSTEO nooit in de vriezer.
- Indien het geneesmiddel bevroren is geweest, moet u de pen weggooien en een nieuwe FORSTEO pen gebruiken.
- Indien de FORSTEO pen bewaard is geweest buiten de koelkast, gooi dan de pen niet weg. Leg de pen terug in de koelkast en neem contact op met uw arts of apotheker.

Weggoien van pennaalden en pen

Weggoien van Pennaalden en de FORSTEO pen

- Controleer voordat u uw FORSTEO pen weggooit of de pennaald is verwijderd.
- Voer gebruikte naaldjes af in een afsluitbare container of hard plastic container met een veiligheidssluiting. Gooi de naaldjes niet direct bij het huishoudelijk afval.
- Bied de gevulde naaldjescontainers niet aan voor hergebruik.
- Vraag uw zorgverlener naar de mogelijkheden om de pen en de naaldcontainer veilig af te voeren.
- De instructies over het gebruik van de naaldjes zijn niet bedoeld om lokale voorschriften of voorschriften van de zorgverlener of de zorginstelling te vervangen.
- Gooi de pen 28 dagen na het eerste gebruik weg.

Andere belangrijke opmerkingen

- De FORSTEO pen bevat geneesmiddel voldoende voor 28 dagen.
- Breng het geneesmiddel niet over in een spuit.
- Noteer uw eerste dag van injectie op een kalender.
- Lees en volg de instructies uit de *Bijsluiter* voor het gebruik van het product.
- Controleer het etiket op de FORSTEO pen, zodat u er zeker van bent dat u het juiste geneesmiddel gebruikt en de vervaldatum niet verstreken is.
- Neem contact op met uw arts of apotheker indien u één van volgende dingen merkt:
 - De FORSTEO pen lijkt beschadigd
 - De oplossing is NIET helder, NIET kleurloos en NIET vrij van deeltjes
- Gebruik een nieuwe naald voor elke injectie.
- Tijdens de injectie kan het zijn dat u één of meerdere klikken hoort – dit is normaal.
- De FORSTEO pen wordt niet aanbevolen voor gebruik door blinden of slechtzienden zonder de hulp van een persoon die getraind is in het juiste gebruik van de pen.
- Houd FORSTEO buiten het zicht en bereik van kinderen.

Geproduceerd door Lilly France, F-67640 Fegersheim, Frankrijk
voor Eli Lilly and Company.

Deze gebruikershandleiding is voor de laatste keer herzien in {MM/YYYY}