

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 1,61 mg parathyroïdhormoon overeenkomend met 14 doses.

Na reconstitutie bevat elke dosis van 71,4 microliter 100 microgram parathyroïdhormoon geproduceerd in *Escherichia coli* door recombinant DNA technologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preotact is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

Er is een significante afname aangetoond in de incidentie van wervelfracturen, maar niet van heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 100 microgram parathyroïdhormoon eenmaal daags.

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

Data ondersteunen ononderbroken behandeling met Preotact tot een periode van 24 maanden (zie rubriek 4.4).

Na afloop van de behandeling met Preotact kunnen patiënten behandeld worden met een bisfosfonaat om de botmineraaldichtheid verder te laten toenemen (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Preotact mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (totale score van 7 tot 9 op de Child-Pugh schaal). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met

ernstige leverinsufficiëntie. Preotact mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Preotact bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Preotact bij pediatrische patiënten voor de behandeling van osteoporose bij een hoog risico op fracturen.

Oudere patiënten

Dosisaanpassing aan de leeftijd is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

De dosis wordt toegediend als een subcutane injectie in de buik.

De patiënten moeten leren om de juiste injectietechnieken toe te passen (zie rubriek 6.6). Een gebruikershandleiding is bijgevoegd in de verpakking om patiënten te instrueren hoe de pen correct te gebruiken.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Preotact is gecontra-indiceerd voor patiënten

- met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
- die radiotherapie van het skelet krijgen of eerder hebben gekregen
- met skeletmaligniteit of botmetastasen
- met reeds bestaande hypercalciëmie en andere storingen in het fosfor-calciummetabolisme
- met metabole botziekten anders dan primaire osteoporose (inbegrepen hyperparathyreoïdie en ziekte van Paget van het bot)
- met onverklaarde verhoging van bot-specifieke alkalische fosfatase
- met ernstige nierinsufficiëntie
- met ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring van patiënten tijdens de behandeling

Patiënten die ingesteld worden op een Preotact-behandeling dienen op maand 1, 3 en 6 onderzocht te worden op verhoogde calcium-waarden van serum en/of urine. Onderzoek na 6 maanden wordt niet aanbevolen bij patiënten waarbij het totaal serumcalcium op 6 maanden binnen de referentiewaarden is.

Verhoging van het serumcalcium werd waargenomen tijdens Preotact-behandeling.

Serumcalciumconcentraties bereiken een maximumwaarde tussen 6 en 8 uur na de dosistoediening en dalen in het algemeen tot de uitgangswaarde 20 tot 24 uur na elke toediening van parathyroïdhormoon. Daarom moet afname van bloedmonsters voor onderzoek van de calciumspiegels ten minste 20 uur na de meest recente injectie worden gedaan.

Behandeling van verhoogd serumcalcium

Patiënten met aanhoudend verhoogd serumcalcium (hoger dan de boven-normaal-waarde) moeten onderzocht worden op onderliggende ziekten (bijv. hyperparathyreoïdie). Als geen onderliggende oorzaak is gevonden, dienen de volgende behandelingsprocedures gevolgd te worden:

- Staak calcium- en vitamine-D-suppletie

- Verander de doseringsfrequentie van Preotact naar 100 microgram om de andere dag
- Indien verhoogde waarden aanhouden dient de Preotact-behandeling gestopt te worden en de patiënt gecontroleerd te worden tot de afwijkende waarden weer teruggekeerd zijn tot normaal

Voorzichtigheid is geboden bij

Patiënten met reeds bestaande hypercalciurie

Preotact is onderzocht bij patiënten met reeds bestaande hypercalciurie. Bij deze patiënten gaf de Preotact-behandeling een grotere kans op exacerbatie van hun onderliggende hypercalciurie.

Patiënten met urolithiasis

Preotact is niet onderzocht bij patiënten met actieve urolithiasis. Preotact moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met actieve of anamnestiche urolithiasis.

Patiënten die hartglycosiden gebruiken

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die hartglycosiden gebruiken vanwege het risico op digitalistoxiciteit indien hypercalciëmie ontstaat (zie rubriek 4.5).

Duur van de behandeling

Onderzoeken bij ratten duiden op een verhoogde incidentie van osteosarcoom bij langdurige toediening van Preotact (zie rubriek 5.3). Het optreden van osteosarcoom deed zich alleen voor bij doses die een systemische blootstelling gaven van 27 keer of meer dan die waargenomen werd in mensen bij een dosis van 100 microgram. Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen mag de aanbevolen behandelduur van 24 maanden niet overschreden worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Parathyroïdhormoon is een natuurlijk peptide dat niet gemetaboliseerd wordt door, en geen remmende werking heeft op microsomale medicijnomzettende enzymen (bijv. cytochroom P450 isoenzymen). Verder is parathyroïdhormoon niet eiwit gebonden en heeft het een laag distributievolume. Dientengevolge wordt geen interactie met andere medicijnen verwacht en zijn geen specifieke medicijn-medicijn interactiestudies uitgevoerd. In het klinisch programma werd geen potentieel voor medicijninteracties vastgesteld.

Uitgaande van de kennis van het werkingsmechanisme kan gecombineerd gebruik van Preotact en hartglycosiden patiënten vatbaar maken voor digitalisvergiftiging indien hypercalciëmie ontstaat (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van parathyroïdhormoon bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven. Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is onvolledig (zie rubriek 5.3).

Parathyroïdhormoon mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger kunnen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven.

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

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat enkele voorvallen van duizeligheid beschreven zijn bij patiënten die behandeld zijn met Preotact moeten patiënten afzien van autorijden of het bedienen van machines tot de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

De hiernavolgende gegevens over bijwerkingen (ADR) zijn gebaseerd op twee placebogecontroleerde studies met 2.642 postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarvan 1.341 parathyroïdhormoon toegediend kregen. Ongeveer 71,4% van de parathyroïdhormoon-patiënten meldde ten minste één bijwerking.

Hypercalciëmie en/of hypercalciurie weerspiegelen het gekende farmacodynamische werkingsmechanisme van parathyroïdhormoon in het gastro-intestinale kanaal, de nier en het bot. Hypercalciëmie werd gerapporteerd bij 25,3% van de patiënten en hypercalciurie bij 39,3% van de patiënten behandeld met Preotact. Hypercalciëmie was van voorbijgaande aard en werd het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Tijdens het klinisch programma werd dit beheerd door controle van de laboratoriumwaarden en het gebruik van een vooraf-gespecificeerd algoritme (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

De enige andere bijwerking die zeer vaak gerapporteerd werd, was misselijkheid.

Onderstaande tabel toont een overzicht van alle ADR's waarvan de incidentie minstens 0,5% hoger is in de parathyroïdhormoon-groep in vergelijking met de placebogroep. De volgende categorieën zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie van het optreden van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief losstaande rapporten.

Parathyroïdhormoon	
N=1341	
Systeem / orgaanklasse	(%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Soms</i>	
Influenza	0,5
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	
Hypercalciëmie	25,3
<i>Vaak</i>	
Verhoging van calcium in bloed	3,1
<i>Soms</i>	
Verhoging alkalische fosfatase in bloed	0,8
Anorexie	0,6
Verhoging urinezuur in bloed	0,6
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	
Hoofdpijn	9,3
Duizeligheid	3,9
<i>Soms</i>	
Dysgeusie	0,8
Parosmie	0,7
Hartaandoeningen	
<i>Vaak</i>	
Palpitaties	1,0
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	
Misselijkheid	13,5
<i>Vaak</i>	

Braken	2,5
Constipatie	1,8
Dyspepsie	1,3
Diarree	1,0
<i>Soms</i>	
Buikpijn	0,8

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

<i>Vaak</i>	
Spierkrampen	1,1
Pijn in de ledematen	1,1
Rugpijn	1,0

Nier- en urinewegaandoeningen

<i>Zeer vaak</i>	
Hypercalciurie	39,3
<i>Vaak</i>	
Verhoging in urine van calcium/creatinine-ratio	2,9
Verhoging van calcium in de urine	2,2

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

<i>Vaak</i>	
Erytheem op de injectieplaats	2,2
Vermoeidheid	1,8
Krachteloosheid	1,2
<i>Soms</i>	
Irritatie op de injectieplaats	0,9

Preotact verhoogt de urinezuurconcentratie in het serum. Bij de totale groep patiënten die 100 microgram parathyroïd hormoon kregen werd bij 8 patiënten (0,6%) een verhoogde urinezuurconcentratie gerapporteerd en bij 5 patiënten (0,4%) hyperurikemie. Hoewel jicht, gewrichtspijn en nefrolithiasis gerapporteerd werden als ADR's is de relatie met verhoging van urinezuur door Preotact-toediening nog niet geheel vastgesteld.

Antistoffen tegen parathyroïd hormoon

In een groot klinisch Fase III-onderzoek werd bij 3% van de vrouwen die met parathyroïd hormoon werden behandeld antistoffen gevonden en bij 0,2% van de vrouwen die met placebo werden behandeld. Bij de vrouwen met een positieve titer waren geen aanwijzingen voor overgevoeligheidsreacties, allergische reacties, effecten op de respons van de botmineraaldichtheid of effecten op het serumcalcium.

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

In de klinische onderzoeken met Preotact is accidenteel overdosering gerapporteerd.

Preotact is toegediend in enkelvoudige doses tot 5 microgram/kg en in herhaalde doseringen tot 3 microgram/kg/dag voor 3 dagen en tot 2,5 microgram/kg/dag voor 7 dagen. De eventueel te verwachten effecten van overdosering omvatten vertraagde hypercalciëmie, misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Preotact. Behandeling van een vermoede overdosering moet onder meer bestaan uit het tijdelijk staken van Preotact, controleren van het serumcalcium en toepassen van adequate ondersteunende maatregelen, zoals hydratatie. Als gevolg van de relatief korte tijdsduur van de farmacologische activiteit van Preotact zijn verdere maatregelen niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumregulerende middelen, parathyroïdhormonen en -analogen, ATC-code: H05AA03

Werkingsmechanisme

Preotact bevat recombinant humaan parathyroïdhormoon dat over de volledige lengte identiek is aan het natuurlijke 84 aminozuren tellende polypeptide.

De fysiologische werking van parathyroïdhormoon omvat de stimulering van de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirecte verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en van de fosfaatuitscheiding door de nieren.

Farmacodynamische effecten

De effecten van PTH op het skelet zijn afhankelijk van het patroon van systemische blootstelling. Tijdelijke verhogingen in parathyroïdhormoonspiegels na subcutane injectie met Preotact stimuleert de vorming van nieuw bot op de trabeculaire en corticale (periostaal en/of endossaal) botoppervlakken doordat bij voorkeur de osteoblastenactiviteit wordt gestimuleerd boven de osteoclastenactiviteit.

Invloeden op serumcalciumconcentraties

Parathyroïdhormoon is de primaire regulator van de serumcalciumhemostase. Als reactie op subcutane doses Preotact (100 microgram parathyroïdhormoon) nemen totale serumcalciumspiegels geleidelijk toe en bereiken een maximale concentratie ongeveer 6 tot 8 uur na toediening (gemiddelde toename 0,15 mmol/l bij 129 patiënten). In het algemeen keren serumcalciumspiegels 24 uur na toediening terug naar normaal.

In twee placebogecontroleerde studies met 2.642 postmenopauzale osteoporotische vrouwen werd bij 25,3% van de met Preotact behandelde patiënten hypercalciëmie gerapporteerd, in vergelijking met 4,3% van de placebo behandelde patiënten. De hypercalciëmie was van voorbijgaande aard en werd het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Tijdens het klinisch programma werd dit behandeld door controle van de laboratoriumwaarden en het gebruik van een vooraf-gespecificeerd algoritme (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Klinische werkzaamheid

Invloed op fractuurincidentie

De kernstudie was een 18 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-studie (TOP) naar de invloed van Preotact op de fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

In totaal 2.532 patiënten (1.286 Preotact en 1.246 placebo), leeftijd 45-94 jaar (8,1% 45-54 jaar en 11,4% \geq 75 jaar), werden gerandomiseerd naar een behandeling met 100 microgram/dag of placebo met aanvullend dagelijks calcium (700 mg) en vitamine D (400 IU).

In het geheel genomen had in elke behandelgroep ongeveer 19% van de patiënten minimaal 1 bestaande wervelfractuur in de uitgangssituatie. De gemiddelde baseline voor de Lumbale T-score was ongeveer -3,0 in elke behandelgroep.

Van de 2.532 gerandomiseerde intention to treat- (ITT-) patiënten kregen in totaal 59 patiënten minimaal één nieuwe wervelfractuur, placebo: 42 (3,37%) – Preotact: 17 (1,32%), $p=0,001$. Patiënten in de Preotact-behandelgroep hadden na 18 maanden een relatieve risicoafname van 61% voor een nieuwe wervelfractuur ten opzichte van de placebogroep.

Om één of meer nieuwe wervelfracturen te voorkomen moesten 48 vrouwen behandeld worden gedurende een mediane periode van 18 maanden voor de totale populatie. Voor patiënten met voorgaande fracturen is het aantal te behandelen patiënten (NNT) 21 patiënten.

Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van non-vertebrale klinische fracturen: 5,52% voor Preotact tegenover 5,86% voor placebo.

De meest relevante fractuurvermindering werd waargenomen bij patiënten met hoog risico op fracturen zoals patiënten met voorafgaande fracturen en patiënten met een lumbale T-score van < -3 .

In de fase III-studie werden relatief weinig patiënten minder dan 5 jaar postmenopauzaal en een leeftijd van 45-54 jaar ingesloten (2-3%). De resultaten voor deze patiënten verschilden niet van de resultaten van de gehele studie.

Invloed op de botmineraaldichtheid (BMD)

In de kernstudie verhoogde Preotact de BMD in de lumbale wervelkolom na 18 maanden behandeling met 6,5%, vergeleken met -0,3% voor placebo ($p<0,001$). Aan het eind van de studie werd een significante toename in heup-BMD (totaal, femurhals, trochanter) waargenomen; respectievelijk 1,0; 1,8 en 1,0% voor Preotact versus -1,1; -0,7 en -0,6% voor placebo ($p<0,001$).

Voortgaande behandeling tot 24 maanden in een open-label uitbreiding van deze studie resulteerde in een voortgaande toename in BMD. De toename ten opzichte van de uitgangssituatie in de BMD van de lumbale wervelkolom en de femurhals was respectievelijk 6,8% en 2,2% bij patiënten behandeld met Preotact.

De invloed van Preotact op de botconstructie is gebruik makend van quantitative computed tomography (QCT) en perifere QCT beoordeeld. Volumetrisch nam na 18 maanden de trabeculaire BMD van de lumbale wervelkolom toe met 38% ten opzichte van de uitgangssituatie. Gelijkaardig nam de volumetrische trabeculaire BMD van de totale heup toe met 4,7%. Gelijkaardige toenames kwamen voor bij de femurhals, trochanter en intertrochanter. Behandeling met Preotact verminderde de volumetrische corticale bot-BMD (gemeten bij de distale radius en in het midden van de tibia-schacht), terwijl de peripostale cirkelomtrek of indexen voor corticale-botsterkte gehandhaafd bleven.

In de 24-maanden alendronaatcombinatietherapiestudie (PaTH), werden de invloeden van Preotact op de botconstructie ook beoordeeld met QCT. De volumetrische trabeculaire BMD van de lumbale wervelkolom nam na 12 maanden toe met 26, 13 en 11% (voor respectievelijk Preotact, Preotact met alendronaat en alendronaat) ten opzichte van de uitgangssituatie. Gelijkaardig nam de volumetrische trabeculaire BMD van de totale heup toe met 9, 6 en 2% in de respectievelijke 3 groepen.

Behandeling van osteoporose met combinatie- en opeenvolgende therapie

De PaTH-studie was een door de National Institute of Health (NIH) gesponsorde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, 2 jaar durende, multicenter, dubbelblinde studie met Preotact en alendronaat als monotherapie en in combinatie voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Inclusiecriteria waren vrouwen met een leeftijd tussen 55 en 58 jaar met BMD T-scores lager dan -2,5 of lager dan -2 met minimaal een aanvullende risicofactor voor fracturen. Alle vrouwen kregen aanvullend calcium (400-500 mg) en vitamine D (400 IU).

In totaal werden 238 postmenopauzale vrouwen gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsgroepen; Preotact (100 microgram parathyroïd hormoon), alendronaat (10 mg), of de combinatie van beide en gevolgd gedurende 12 maanden. In het tweede jaar van de studie werden

vrouwen in de oorspronkelijke Preotact-groep at random ingedeeld om of alendronaat of een overeenkomende placebo te ontvangen. Vrouwen in de twee andere groepen ontvingen alendronaat.

Bij de uitgangssituatie hadden in totaal 165 vrouwen (69%) een T-score lager dan -2,5 en 112 (47%) rapporteerden minimaal één fractuur na de menopauze.

Een jaar behandeling toonde de volgende resultaten: de toename in BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van de uitgangssituatie was vergelijkbaar in de Preotact-groep en de combinatietherapiegroep (respectievelijk 6,3 en 6,1%), maar was wat minder in de alendronaatgroep (4,6%). Toename van de BMD voor de totale heup was voor de 3 respectievelijke groepen 0,3, 1,9 en 3,0%.

Aan het eind van jaar 2 (12 maanden na stopzetting van Preotact) was er voor de patiënten die alendronaat kregen tijdens het tweede jaar een gemiddelde toename van 12% in dual energy X-ray absorptiometrie (DXA) van de BMD van de wervelkolom. Bij patiënten die het tweede jaar placebo ontvingen was de gemiddelde toename 4,1% vergeleken met de uitgangssituatie, maar was licht afgenomen in vergelijking met het eind van de 12 maanden Preotact-behandeling. Betreffende de gemiddelde verandering in de heup-BMD was er met een jaar alendronaat 4,5% toename ten opzichte van de uitgangssituatie in vergelijking met een afname van 0,1% na een jaar placebo.

Preotact in combinatie met hormoonsubstitutie therapie (HST) bij 180 postmenopauzale vrouwen heeft een significante BMD-toename van de lumbale wervelkolom aangetoond na 12 maanden in vergelijking met HST alleen (7,1% t.o.v. 1,1%, $p < 0,001$). De combinatie was effectief ongeacht leeftijd, uitgangssnelheid van botturnover of uitgangswaarde van de BMD.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Subcutane toediening van 100 microgram parathyroïd hormoon in de buik geeft een snelle toename in plasmaparathyroïd hormoonspiegels waarbij 1 tot 2 uur na toediening een piekwaarde wordt bereikt. De gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 1,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van 100 microgram parathyroïd hormoon na subcutane toediening in de buik is 55%.

Distributie

Het distributievolume tijdens steady state na intraveneuze toediening is ongeveer 5,4 l. Interindividuele variabiliteit in het distributievolume van parathyroïd hormoon is ongeveer 40%.

Biotransformatie

Parathyroïd hormoon wordt efficiënt verwijderd uit het bloed door een receptorgemedieerd proces in de lever en wordt afgebroken tot kleinere peptidefragmenten. De fragmenten die voortkomen uit de amino-uiteinden worden verder afgebroken binnen de cel terwijl de fragmenten die voortkomen uit carboxy-uiteinden terug in de bloedbaan komen en geklaard worden door de nieren. Het wordt aangenomen dat de fragmenten voortkomende uit de carboxy-uiteinden een rol spelen bij de regulering van de activiteit van het parathyroïd hormoon. Onder normale fysiologische omstandigheden vormt het parathyroïd hormoon met een volledige lengte (1-84) slechts 5-30% van de circulerende vormen van het molecuul terwijl 70-95% aanwezig is als fragmenten van het carboxy-uiteinde. Na een subcutane dosis Preotact vormen C-uiteinde fragmenten 60-90% van de circulerende vormen van het molecuul.

De systemische klaring van parathyroïd hormoon (45,3 l/uur) na een intraveneuze dosis is dicht bij de normale lever-plasmaflow en is in overeenstemming met het hoge levermetabolisme van het actieve bestanddeel. Interindividuele variabiliteit in systemische klaring is ongeveer 15%.

Eliminatie

Parathyroïdhormoon wordt gemetaboliseerd in de lever en in mindere mate in de nieren.

Parathyroïdhormoon wordt niet in intacte vorm door het lichaam uitgescheiden. Circulerende carboxy-uiteindefragmenten worden gefilterd door de nieren maar worden vervolgens tijdens de tubulaire re-uptake afgebroken tot nog kleinere fragmenten.

Leverinsufficiëntie

Er was een bescheiden verhoging van 20% van de voor de basislijn gecorrigeerde gemiddelde blootstelling (AUC) aan parathyroïdhormoon in een studie uitgevoerd met 6 mannen en 6 vrouwen met matige leverinsufficiëntie in vergelijking met een gelijkaardige groep van 12 personen met normale leverfunctie.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

De totale blootstelling en C_{max} van parathyroïdhormoon waren lichtjes toegenomen (respectievelijk 22% en 56%) in een groep van 8 mannelijke en 8 vrouwelijke patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 tot 80 ml/min) in vergelijking met een gelijkaardige groep van 16 personen met normale nierfunctie.

De farmacokinetiek van parathyroïdhormoon in patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) is niet onderzocht.

Ouderen

Er werden geen farmacokinetische verschillen voor Preotact waargenomen met betrekking tot leeftijd (bereik 47 – 88 jaar). Aanpassing van de dosering aan de leeftijd is niet noodzakelijk.

Geslacht

Onderzoek met het geneesmiddel is alleen uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit, vruchtbaarheidstoxiciteit, reproductietoxiciteit en lokale verdraagzaamheid.

Bij apen die gedurende 6 maanden dagelijks subcutane doses kregen nam het ontstaan van renale tubulaire mineralisatie toe bij blootstellingsniveaus lager dan klinische blootstellingsniveaus.

Bij ratten die vrijwel het gehele leven dagelijks werden geïnjecteerd, was sprake van dosisafhankelijke buitensporige botvorming en een toegenomen incidentie van bottumoren, inclusief osteosarcoom, hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een epigenetisch mechanisme. Vanwege de verschillen in botfysiologie bij ratten en mensen is de klinische relevantie van deze bevindingen waarschijnlijk minimaal. In klinische onderzoeken zijn geen osteosarcomen waargenomen.

Er is geen onderzoek gedaan naar foetale, ontwikkelings-, perinatale of postnatale toxiciteit. Het is onbekend of recombinant humaan parathyroïdhormoon wordt uitgescheiden via de melk van zogende dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Mannitol

Citroenzuurmonohydraat
Natriumchloride
Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel

Metacresol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Gereconstitueerde oplossing: de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 28 dagen bij 2°C-8°C. Gedurende deze 28-dagenperiode kan de gereconstitueerde oplossing tot 7 dagen bewaard worden bij temperaturen lager dan 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren beschermd tegen licht.

Gereconstitueerde oplossing: bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Als het product gereconstitueerd is kan dit buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen lager dan 25°C gedurende 7 dagen in de 28-dagen-gebruiksperiode (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel wordt geleverd in een voorgevulde pen die een twee-kamerpatroon bevat.

Het toedieningssysteem bestaat uit een twee-kamerpatroon, een centrale afsluiter, een geribbelde dop (met een rubberen afsluiting) die de eerste kamer met gelyofiliseerd poeder afsluit en een eindafsluiter die de tweede kamer met de mengvloeistof afsluit.

Patroon: Type I glas

Afsluiter (centraal en eind): Bromobutylrubber, grijs.

Geribbelde dop (met een rubberen afsluiting). Aluminium. De rubberen afsluiting is gemaakt van bromobutylrubber.

Elk patroon in de voorgevulde pen bevat 1,61 mg parathyroïdhormoon en 1,13 ml oplosmiddel (14 doses).

Preotact is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 voorgevulde pennen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Preotact wordt geïnjecteerd door gebruik te maken van een voorgevulde pen. Elke pen mag slechts gebruikt worden door één patiënt. Voor elke injectie moet een nieuwe steriele naald worden gebruikt. De pen kan gebruikt worden met een standaard injectiepennaald. De inhoud van de patroon wordt gereconstitueerd in de pen. Na reconstitutie dient de oplossing helder en kleurloos te zijn.

NIET SCHUDDEN. Schudden kan denaturatie van het actief bestanddeel tot gevolg hebben.

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

Gelieve in de gebruiksaanwijzing te bekijken hoe de pen gebruikt moet worden.

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/06/339/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24.04.2006

Datum van laatste herziening: 24.04.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDEEL EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Boehringer-Ingelheim Austria GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Denemarken

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 03 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomangementssystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking (2 voorgevulde pennen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Parathyroïdhormoon

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDE(E)L(EN)

Elke voorgevulde pen bevat 1,61 mg parathyroïdhormoon overeenkomend met 14 doses.
Na reconstitutie, bevat elke dosis van 71,4 microliter 100 microgram parathyroïdhormoon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, mannitol, citroenzuurmonohydraat, zoutzuur, metacelol, natriumhydroxide, water
voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Elke voorgevulde pen bevat 1,61 mg parathyroïdhormoon als poeder en 1,13 ml oplosmiddel.

2 voorgevulde pennen per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIKEN TOEDIENINGSWEG(EN)

De gereconstitueerde oplossing niet schudden.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gereconstitueerde oplossing: 28 dagen

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voorgevulde pen (vóór reconstitutie): bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voorgevulde pen (na reconstitutie): bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Schud niet. Als de patroon gereconstitueerd is, kan deze in een gebruiksperiode van 28 dagen tot 7 dagen bewaard worden beneden 25°C.

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.

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/06/339/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Preotact

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde pen

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

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Parathyroïdhormoon
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,61 mg parathyroïdhormoon en 1,13 ml oplosmiddel (14 doses)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde pen Parathyroïd hormoon

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 veel 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. 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. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico op fracturen. Osteoporose is een ziekte die botten dun en breekbaar maakt. Deze ziekte komt met name vaak voor bij vrouwen na de menopauze. De ziekte ontwikkelt zich geleidelijk waardoor u in het begin geen klachten hoort te voelen. Maar als u osteoporose heeft vergroot dit de kans op botbreuken, vooral in uw wervelkolom, heupen en polsen. Het kan ook rugpijn, verlies van lichaamshoogte en een kromme rug veroorzaken.

Preotact vermindert het risico op wervelbreuken doordat het uw botkwaliteit en botsterkte doet toenemen.

Het is niet aangetoond dat Preotact het risico op het breken van uw heup vermindert.

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 één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U hebt radiotherapie voor het skelet gehad of zult dit ondergaan.
- U hebt botkanker.
- U hebt last van hoge calciumspiegels in uw bloed of andere storingen in het calcium-fosformetabolisme.
- U hebt andere botziekten (inbegrepen hyperparathyreoïdie en ziekte van Paget).
- U hebt hoge waarden voor alkalische fosfatase (een enzym dat gemaakt wordt door het lichaam: kan een signaal zijn voor bepaalde medische aandoeningen van de botten en de lever).
- U hebt last van ernstige nierproblemen.
- U hebt last van ernstige leverziekte.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- een hoge hoeveelheid calcium in uw urine heeft
- last heeft van nierstenen
- medicijnen gebruikt voor het hart (zoals digoxine ook bekend als digitalis)

Meten van de hoeveelheid calcium in het bloed en/of urine.

Uw arts zal uw reactie op de behandeling op regelmatige intervallen controleren. Uw arts zal bloed en/of urinetesten uitvoeren om de calciumspiegel in uw bloed en/of urine te beoordelen bij maand 1, 3 en 6 na het starten van uw behandeling met Preotact.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Preotact dient niet gebruikt te worden bij kinderen of bij jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Preotact nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst nog andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U dient Preotact met voorzichtigheid te gebruiken indien u geneesmiddelen voor het hart gebruikt (bijv. digoxine, ook bekend als digitalis).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik geen Preotact als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt dient u geen auto te rijden of machines te bedienen voordat u zich beter voelt.

Preotact bevat natrium

Preotact bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit betekent dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Dosering

De gebruikelijke dosering van Preotact is 100 microgram per dag.

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

Wijze van toediening

Voordat u Preotact voor de eerste keer kunt gebruiken, moet het geneesmiddel in de voorgevulde pen gemengd worden (zie de rubriek “Instructies voor gebruik”).

Nadat u dit heeft gedaan, is de Preotact voorgevulde pen klaar voor gebruik en is het geneesmiddel klaar om geïnjecteerd te kunnen worden in de buik (onder de huid).

Leg de voorgevulde pen terug in de koelkast wanneer deze niet wordt gebruikt.

Belangrijke informatie bij het gebruik van Preotact

- Dien uw Preotact-injectie toe vlak nadat u uw voorgevulde pen uit de koelkast heeft gehaald.
- Leg direct na gebruik de voorgevulde pen terug in de koelkast.
- **Schud niet** met de voorgevulde pen (niet voor en ook niet na de injectie) omdat dit de werking van het geneesmiddel kan vernietigen.
- Gebruik voor iedere injectie een nieuwe naald en gooi de naald na elk gebruik weg.
- Bewaar uw voorgevulde pen nooit met de naald er op.
- Plaats altijd een nieuwe naald voor gebruik.
- Deel nooit uw voorgevulde pen met anderen.

Lees de gebruikshandleiding voor de instructies hoe de voorgevulde pen te gebruiken.

Duur van de behandeling

Blijf Preotact gebruiken zo lang als uw arts u dit voorschrijft – normaal gesproken niet langer dan **24 maanden**.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u per ongeluk meer dan één dosis Preotact per dag injecteert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien u vergeet Preotact toe te dienen (of niet in staat bent om het op de normale tijd toe te dienen), dien dit dan zo snel mogelijk op die dag toe.

Dien nooit meer dan één dosis per dag toe. Neem geen dubbele doses om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Informeer uw arts indien u overweegt om met de behandeling van Preotact te stoppen voordat de voorgeschreven periode is beëindigd.

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.

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 gebruikers betreffen):

- verhoogde calciumbloedspiegels,
- verhoogde calciumurinespiegels,
- misselijkheid.

Vaak (kan 1 tot 10 gebruikers betreffen):

- rugpijn,
- verstopping (constipatie), diarree,
- verminderde spierkracht, spierkrampen, duizeligheid,
- rood worden van de huid op de plaats van de injectie (erytheem),
- snelle of onregelmatige hartslag,
- hoofdpijn,
- pijn in de armen en benen (ledematen),
- last van de maag, braken,
- vermoeidheid.

Soms (kan 1 tot 100 gebruikers betreffen):

- buikpijn,
- griep,

- verhoogd gehalte van urinezuur in het bloed,
- verhoogd gehalte van alkalische fosfatase in het bloed,
- irritatie van de huid op de plaats van de injectie,
- verminderde eetlust,
- reuk- en smaakstoornissen.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Vóór het mengen

- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar Preotact beschermd tegen licht.

Na het mengen

- Bewaren in de koelkast (2-8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de gemengde voorgevulde pen **maximaal 28 dagen** in de koelkast.
- Gebruik dit geneesmiddel niet langer dan 28 dagen nadat het gemengd is.
- U kunt de gemengde voorgevulde pen tot **maximaal 7 dagen** buiten de koelkast bewaren (beneden 25°C) gedurende de gebruiksperiode van 28 dagen.
- Gebruik dit geneesmiddel niet indien het niet correct bewaard is, ook als het niet volledig is opgebruikt.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het troebel is geworden of verkleurd 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 parathyroïdhormoon. Elke voorgevulde pen bevat 1,61 mg parathyroïdhormoon overeenkomend met 14 doses. Na reconstitutie bevat elke dosis van 71,4 microliter 100 microgram parathyroïdhormoon. De andere stoffen in dit middel zijn:

Het poeder bevat

- natriumchloride,
- mannitol,
- citroenzuurmonohydraat,
- zoutzuur,
- natriumhydroxide.

Het oplosmiddel bevat

- metacresol
- water voor injectie.

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

Preotact is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Preotact wordt geleverd in een voorgevulde pen die een patroon bevat. De eerste kamer bevat 1,61 mg parathyroïd hormoon als poeder en de tweede kamer bevat 1,13 ml oplosmiddel.

Preotact is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde pennen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denmark

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEBRUIKSAANWIJZING

PREOTACT

DE VOORGEVULDE PEN

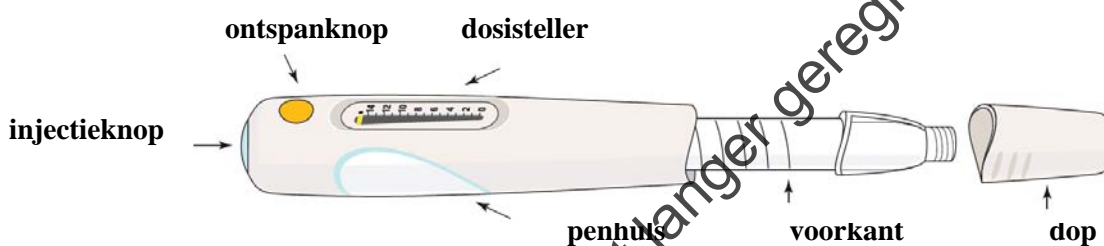
De Preotact voorgevulde pen is speciaal ontworpen om de Preotact® osteoporosebehandeling zo gemakkelijk mogelijk te maken.

Voordat u de eerste injectie toedient met een nieuwe voorgevulde pen, dient u een naald te plaatsen en het geneesmiddel te mengen volgens de instructies in deze bijsluiter. Meng slechts één pen per keer.

De voorgevulde pen bevat geneesmiddel voor 14 dagen.

U dient elke dag te controleren of het geneesmiddel helder is, een nieuwe naald te plaatsen, de injectie toe te dienen in uw buik en dan de naald weg te werpen voordat u uw voorgevulde pen in de koelkast (2-8°C) opbergt.

De voorgevulde pen vóór mengen:



De voorgevulde pen na mengen:



Leest u a.u.b. de informatie in deze kaders aandachtig door – deze bevatten belangrijke informatie voor u.

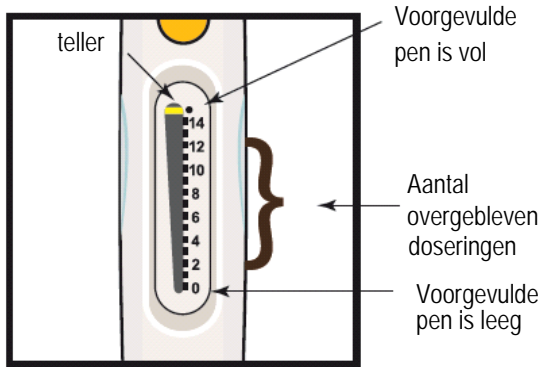
De stappen die u moet doorlopen met een nieuwe voorgevulde pen:

- Plaats een naald
- Meng het geneesmiddel
- Verwijder resten lucht (ontlucht de pen)
- Dien uw dagelijkse dosis toe of berg de voorgevulde pen op

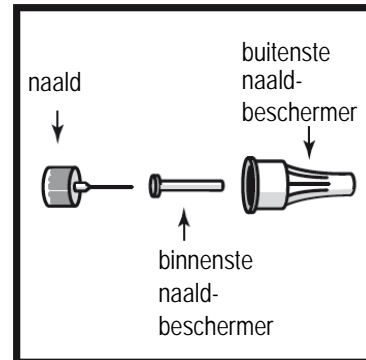
De stappen die u moet doorlopen voor elk van de 14 injecties:

- Plaats een naald
- Dien de dagelijkse injectie toe
- Bewaar de voorgevulde pen

De dosisteller



De naald

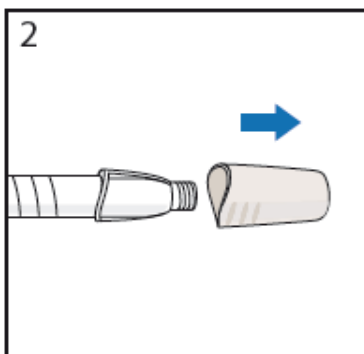


Wanneer u de voorgevulde pen ontvangt staat de dosisteller op ●, om te laten zien dat de pen vol is. Wanneer de dosisteller op 0 staat, is de voorgevulde pen leeg en moet u een nieuwe voorgevulde pen gebruiken.

Een naald plaatsen

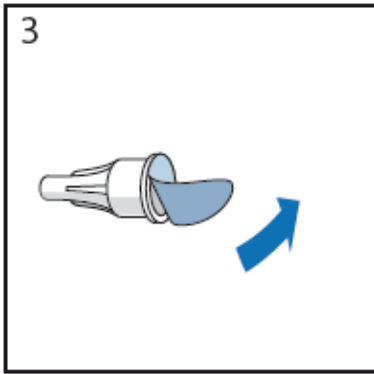


Was uw handen met water en zeep vóór het gebruik van de voorgevulde pen.

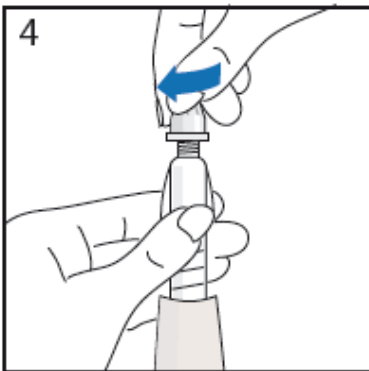


Trek de dop recht af van de voorkant van de voorgevulde pen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



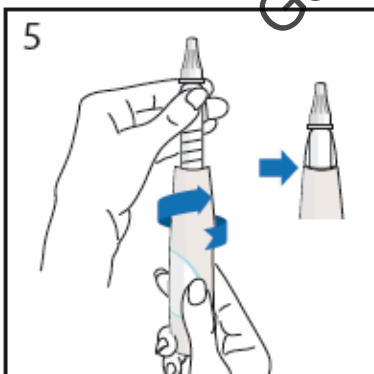
Trek het beschermende papiertje van de naaldbeschermer.



Houd de doorzichtige voorkant van de voorgevulde pen vast en schroef de naald helemaal op de doorzichtige voorkant van de voorgevulde pen.

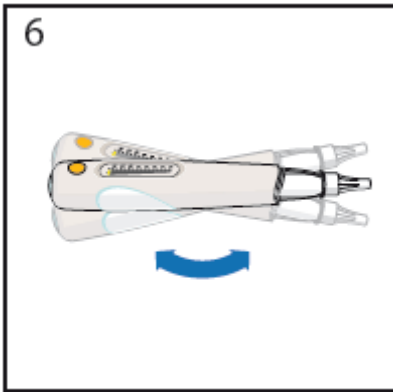
Zorg ervoor dat u niet op de gele ontspanknop drukt terwijl u de voorgevulde pen hanteert – als u dit per ongeluk doet dan komt de blauwe injectieknop tevoorschijn.
 Duw deze **niet** terug totdat u volgens deze handleiding de instructie krijgt om dit te doen.

Het geneesmiddel mengen



“klik”

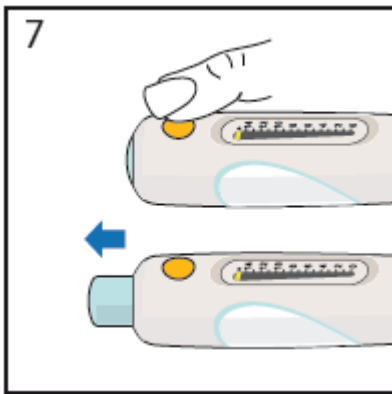
- **Richt het einde van de naald recht omhoog.**
- Draai de voorgevulde pen in elkaar totdat de doorzichtige voorkant en de penhuls elkaar raken. Aan het eind hoort en voelt u een **klik**.



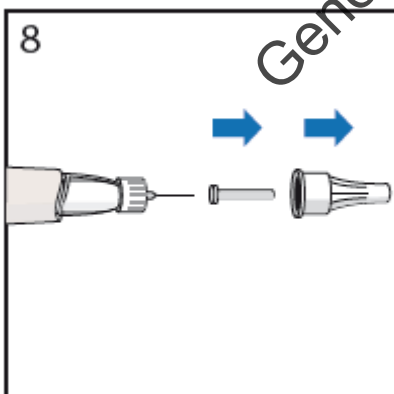
- Draai de voorgevulde pen **voorzichtig** een aantal keren heen en weer om het geneesmiddel te mengen.
- Laat de pen gedurende 1 minuut liggen totdat het geneesmiddel volledig is gemengd.
- Controleer of het geneesmiddel helder is.

Schud de voorgevulde pen **niet**

Klaarmaken voor gebruik van de nieuwe voorgevulde pen – verwijderen van lucht (ontluchten)

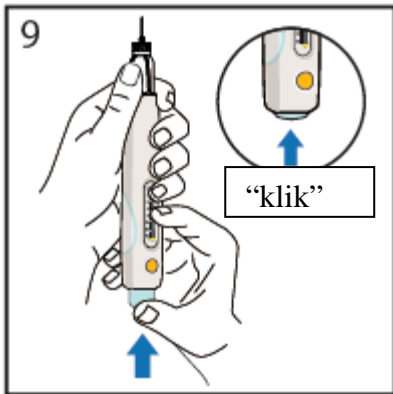


Druk op de gele ontspanknop om de blauwe injectieknop vrij te geven.



Verwijder beide naaldbeschermers.
Bewaar de buitenste naaldbeschermer.
U hebt deze nodig om de naald na het injecteren te verwijderen.

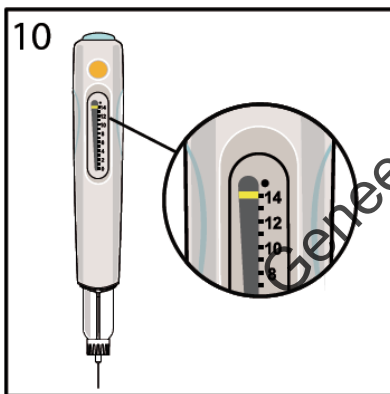
Geneesmiddel niet langer geregistreerd



Houd de punt van de naald recht omhoog en druk op de blauwe injectieknop totdat deze volledig is ingedrukt.

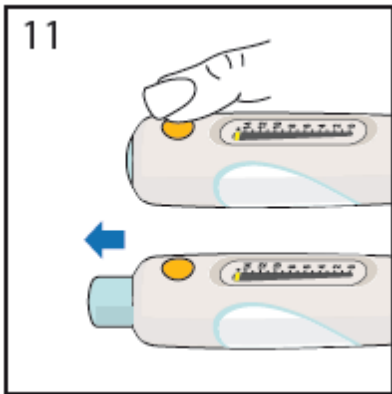
U hoort een “klik” (zie plaatje). Hierdoor wordt het grootste deel van de lucht uit de voorgevulde pen verwijderd en dit wordt het ontluften genoemd.

- Het ontluften dient elke keer te gebeuren wanneer u een **nieuwe** voorgevulde pen mengt.
- Er kan wat geneesmiddel uitkomen – dit is normaal
- Een kleine luchtbel kan in de voorgevulde pen achterblijven – dit is normaal

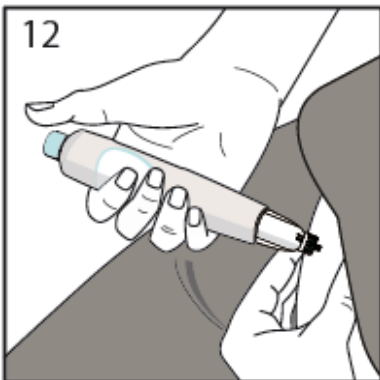


De dosisteller geeft nu 14 aan en de voorgevulde pen is klaar voor gebruik. U kunt ervoor kiezen om door te gaan en nu de dagelijkse injectie toe te dienen of de voorgevulde pen op te bergen in de koelkast, zoals beschreven onder "Praktische informatie" aan het eind van de gebruiksaanwijzing.

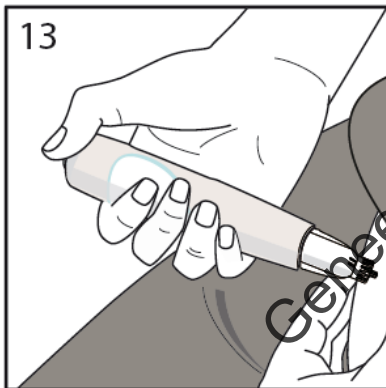
De dagelijkse injectie



- Zorg ervoor dat er een naald op de voorgevulde pen zit (zie de plaatjes 3 en 4).
- Als u net een nieuwe voorgevulde pen heeft gemengd, dan kunt u de naald gebruiken die al op de pen zit.
- Druk op de gele ontspanknop om de blauwe injectieknop te ontspannen.

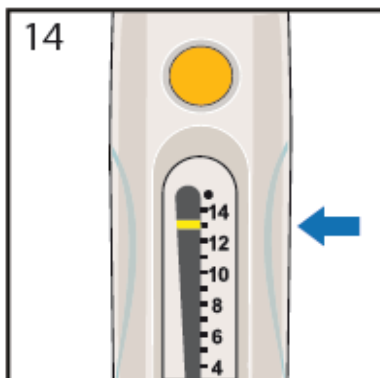


Pak een huidplooi in de buik op en dien de injectie toe onder een hoek van 90° graden zoals uw arts of verpleegkundige heeft uitgelegd.

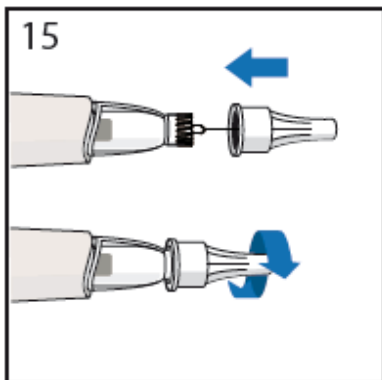


10 secs.

Druk de blauwe injectieknop helemaal in totdat deze helemaal ingedrukt is – **tel dan langzaam tot 10** en verwijder de naald uit uw huid.

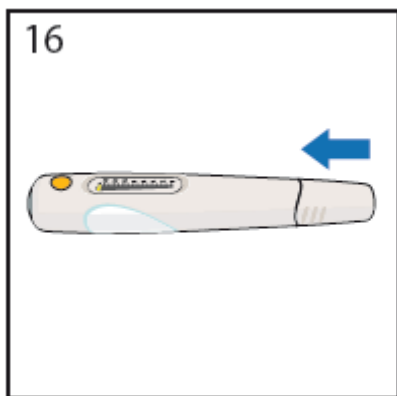


De dosisteller moet nu met één zijn gedaald.



- Plaats de buitenste naaldbeschermer.
- Schroef de naald van de pen.
- Werp de naald weg zoals uw arts of verpleegkundige heeft uitgelegd.

Gebruik elke naald **slechts eenmaal**.



Plaats de dop terug op de voorgevulde pen en plaats hem in de koelkast.

Praktische informatie

- Op de voorgevulde pen is een uiterste houdbaarheidsdatum afgedrukt; gebruik het geneesmiddel niet na deze datum.
- Het geneesmiddel mag niet langer dan 28 dagen nadat het gemengd is worden gebruikt.
- De ongemengde voorgevulde pen kan worden bewaard bij een temperatuur tussen 2-25°C.
- Verwijder de naald na elke dagelijkse injectie en plaats de voorgevulde pen terug in de koelkast bij 2-8°C.
- De gemengde voorgevulde pen kan **maximaal 7 dagen** bij kamertemperatuur, tussen 2-25°C, worden bewaard.
- Bescherm het geneesmiddel en de voorgevulde pen tegen direct zonlicht.
- Gebruik het geneesmiddel niet als dit troebel of verkleurd is (als het niet helder is).
- Bewaar de voorgevulde pen niet met een naald erop.
- Deel uw medicatie niet met anderen.

- Als u uw voorgevulde pen laat vallen, moet deze worden vervangen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd