

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FORSTEO 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in una penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose di 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide*.

Una penna preriempita da 2,4 mL contiene 600 microgrammi di teriparatide (corrispondenti ad una concentrazione di 250 microgrammi per millilitro).

*Teriparatide, rhPTH(1-34), prodotto in *E. coli* usando la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza con aminoacido 34 N-terminale dell'ormone paratiroideo umano endogeno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione incolore, limpida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FORSTEO è indicato negli adulti.

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali.

Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di FORSTEO è 20 microgrammi somministrata una volta al giorno.

La durata massima totale del trattamento con FORSTEO deve essere 24 mesi (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con FORSTEO della durata di 24 mesi non deve essere ripetuto nell'arco di vita del paziente.

Si raccomanda l'integrazione con calcio e vitamina D nei pazienti in cui l'assunzione di queste sostanze con la dieta è inadeguata.

Dopo la conclusione della terapia con FORSTEO, i pazienti possono proseguire con altre terapie per l'osteoporosi.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale, FORSTEO non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale di grado moderato, FORSTEO deve essere usato con cautela. Nei pazienti con compromissione renale di grado lieve, non è richiesta alcuna particolare cautela.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, FORSTEO deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate

La sicurezza e l'efficacia di FORSTEO nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. FORSTEO non deve essere usato nei pazienti pediatrici (al di sotto di 18 anni), o in giovani adulti con epifisi non saldate.

Pazienti anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

FORSTEO deve essere somministrato una volta al giorno per iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

I pazienti devono essere istruiti a seguire tecniche d'iniezione appropriate (vedere paragrafo 6.6). E' disponibile anche un Manuale per l'Utilizzatore per istruire i pazienti ad un corretto uso della penna.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipercalcemia preesistente.
- Grave insufficienza renale.
- Malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.
- Aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
- Precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto).
- I pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Calcemia e calciuria

Nei pazienti con valori normali della calcemia, dopo iniezione di teriparatide sono stati osservati aumenti lievi e transitori delle concentrazioni sieriche di calcio. Dopo ogni dose di teriparatide le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo tra le 4 e le 6 ore, per tornare poi ai valori basali entro 16 - 24 ore. Pertanto, se vengono prelevati campioni di sangue per misurazioni della calcemia, questo deve essere effettuato almeno 16 ore dopo l'iniezione di FORSTEO più recente. Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

FORSTEO può determinare piccoli aumenti dell'eliminazione urinaria di calcio, ma l'incidenza dell'ipercalemiuria non è risultata diversa da quella riscontrata in pazienti trattati con placebo nel corso degli studi clinici.

Urolitiasi

FORSTEO non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. FORSTEO deve essere usato con cautela nei pazienti con urolitiasi in fase attiva o recente perché può potenzialmente peggiorare questa condizione.

Ipotensione ortostatica

Negli studi clinici a breve termine con FORSTEO, sono stati osservati episodi isolati di ipotensione ortostatica transitoria. In genere tali eventi iniziavano entro 4 ore dalla somministrazione della dose e si risolvevano spontaneamente entro un periodo di tempo variabile da alcuni minuti a poche ore. Nel caso di ipotensione ortostatica transitoria, questa si manifestava a seguito delle prime somministrazioni, si attenuava facendo assumere ai soggetti una posizione distesa e non precludeva la continuazione del trattamento.

Compromissione renale

Si deve osservare cautela nei pazienti con moderata compromissione renale.

Popolazione adulta più giovane

Nella popolazione adulta più giovane, incluse le donne in premenopausa, l'esperienza è limitata (vedere paragrafo 5.1). In questo gruppo di popolazione il trattamento deve essere cominciato solo se il beneficio è chiaramente superiore ai rischi.

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace contraccettivo durante l'uso di FORSTEO. Se si verifica la gravidanza, l'uso di FORSTEO deve essere sospeso.

Durata del trattamento

Studi condotti su ratti con somministrazione a lungo termine di teriparatide indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando ulteriori dati clinici non saranno disponibili, la durata del trattamento raccomandata di 24 mesi non deve essere superata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio su 15 soggetti sani cui veniva somministrata giornalmente digossina fino al raggiungimento dello steady-state, una singola dose di FORSTEO non ha modificato l'effetto cardiaco della digossina. Tuttavia, sporadici casi clinici hanno suggerito che l'ipercalemia può predisporre i pazienti ad una tossicità da digitale. Poiché FORSTEO determina transitoriamente aumenti della calcemia, FORSTEO deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono digitale.

FORSTEO è stato valutato in studi di interazione farmacodinamica con idroclorotiazide. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

La co-somministrazione di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con FORSTEO non ha modificato gli effetti di FORSTEO sul calcio sierico od urinario o sugli eventi clinici avversi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace metodo contraccettivo durante l'uso di FORSTEO. Se si verifica la gravidanza, l'uso di FORSTEO deve essere sospeso.

Gravidanza

L'uso di FORSTEO è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

L'uso di FORSTEO è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se teriparatide venga escreto nel latte materno.

Fertilità

Studi effettuati sui conigli hanno evidenziato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di teriparatide sullo sviluppo del feto umano non è stato studiato. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

FORSTEO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In maniera transitoria, in alcuni pazienti è stata osservata ipotensione ortostatica o vertigine. Questi pazienti devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari fino a che i sintomi non siano scomparsi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con FORSTEO sono nausea, dolore agli arti, cefalea e vertigini.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8 % dei pazienti trattati con FORSTEO e l'84,5 % di quelli trattati con placebo hanno riportato almeno 1 evento avverso.

Le reazioni avverse associate con l'uso di teriparatide in studi clinici per l'osteoporosi e durante la commercializzazione vengono riassunte nella tabella sottostante. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Comune:</i> Anemia
Disturbi del sistema immunitario <i>Raro:</i> Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Comune:</i> Ipercolesterolemia <i>Non comune:</i> Ipercalcemia superiore a 2,76 mmol/L, iperuricemia <i>Raro:</i> Ipercalcemia superiore a 3,25 mmol/L
Disturbi psichiatrici <i>Comune:</i> Depressione
Patologie del sistema nervoso <i>Comune:</i> Capogiro, cefalea, sciatica, sincope

Patologie dell'orecchio e del labirinto <i>Comune:</i> Vertigine
Patologie cardiache <i>Comune:</i> Palpitazioni <i>Non comune:</i> Tachicardia
Patologie vascolari <i>Comune:</i> Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>Comune:</i> Dispnea <i>Non comune:</i> Enfisema
Patologie gastrointestinali <i>Comune:</i> Nausea, vomito, ernia iatale, malattia da reflusso gastroesofageo <i>Non comune:</i> Emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Comune:</i> Aumentata sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo <i>Molto comune:</i> Dolore agli arti <i>Comune:</i> Crampi muscolari <i>Non comune:</i> Mialgia, artralgia, crampo/dolore alla schiena*
Patologie renali e urinarie <i>Non comune:</i> Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza di iniziare la minzione, nefrolitiasi <i>Raro:</i> alterazione della funzionalità/insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <i>Comune:</i> Affaticamento, dolore toracico, astenia, lievi e transitori eventi nel sito di iniezione, inclusi dolore, edema, eritema, ecchimosi circoscritte, prurito e minimo sanguinamento nel sito di iniezione <i>Non comune:</i> Eritema nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione <i>Raro:</i> Possibili eventi allergici entro breve tempo dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema orale/facciale, orticaria generalizzata, dolore toracico, edema (soprattutto periferico)
Esami diagnostici <i>Non comune:</i> Aumento del peso corporeo, soffio cardiaco, aumento della fosfatasi alcalina

*Casi gravi di crampo o dolore alla schiena sono stati riportati nei minuti successivi all'iniezione.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In studi clinici le seguenti reazioni sono state riportate con una differenza di frequenza $\geq 1\%$ rispetto al placebo: vertigine, nausea, dolore agli arti, capogiro, depressione, dispnea.

FORSTEO aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8 % dei pazienti trattati con FORSTEO ebbero concentrazioni sieriche di acido urico al di sopra del limite superiore del valore normale rispetto allo 0,7 % dei pazienti trattati con placebo. Comunque, l'iperuricemia non ha determinato un aumento dei casi di gotta, artralgie, o urolitiasi.

In un ampio studio clinico, nel 2,8 % delle donne che hanno ricevuto FORSTEO sono stati trovati anticorpi che presentavano una reazione crociata con teriparatide. Abitualmente, gli anticorpi venivano inizialmente scoperti dopo 12 mesi di trattamento e diminuivano dopo la cessazione della terapia. Non c'è stata evidenza di reazioni di ipersensibilità, di reazioni allergiche, di effetti sulla calcemia o di effetti sulla risposta della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density, BMD*).

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

FORSTEO è stato somministrato in dosi singole fino a 100 microgrammi e in dosi ripetute fino a 60 microgrammi/die per 6 settimane.

Gli effetti del sovradosaggio che potrebbero essere attesi comprendono una ipercalcemia ritardata ed il rischio di ipotensione ortostatica. Possono verificarsi anche nausea, vomito, vertigine e cefalea.

Esperienza di sovradosaggio basata su segnalazioni spontanee dopo commercializzazione

Fra le segnalazioni spontanee dopo commercializzazione, ci sono stati casi di errori nella somministrazione del medicinale in cui l'intero contenuto della penna con teriparatide (fino a 800 mcg) era stato somministrato come dose singola. Gli eventi transitori riportati hanno compreso nausea, debolezza/letargia e ipotensione. In alcuni casi, a seguito del sovradosaggio non si è verificato nessun evento avverso. Non sono stati riferiti casi mortali associati al sovradosaggio.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per FORSTEO. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di FORSTEO, il monitoraggio della calcemia e l'attuazione di appropriate misure di supporto, come l'idratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-omeostatici, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05 AA02.

Meccanismo d'azione

L'ormone paratiroideo endogeno (PTH) con 84 aminoacidi è il principale regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato nelle ossa e nei reni. FORSTEO (rhPTH(1-34)) è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano endogeno. Le azioni fisiologiche del PTH comprendono la stimolazione dell'osteogenesi mediante effetti diretti sulle cellule deputate alla formazione di osso (osteoblasti) aumentando indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando il riassorbimento tubulare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.

Effetti farmacodinamici

FORSTEO è una sostanza che ricostituisce le ossa per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di FORSTEO sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di FORSTEO una volta al giorno aumenta l'apposizione di nuovo osso sulle superfici trabecolari e corticali dell'osso mediante stimolazione preferenziale dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica.

Efficacia clinica

Fattori di rischio

Fattori di rischio indipendenti, come ad esempio la bassa BMD, l'età, l'esistenza di una precedente frattura, una storia familiare di fratture dell'estremità prossimale del femore, l'alto turnover osseo ed un basso indice di massa corporea devono essere considerati al fine di identificare le donne e gli uomini ad aumentato rischio di fratture osteoporotiche che potrebbero trarre beneficio dal trattamento.

Le donne in premenopausa con osteoporosi indotta dai glucocorticoidi devono essere considerate ad alto rischio di frattura se hanno una frattura prevalente od una combinazione di fattori di rischio che le posizionano ad alto rischio di frattura (ad es., bassa densità ossea [ad es., T-score ≤ -2]), una prolungata terapia con glucocorticoidi ad alte dosi [ad esempio, $\geq 7,5$ mg/die per almeno 6 mesi], marcata attività della malattia sottostante, bassi livelli di steroidi sessuali).

Osteoporosi in postmenopausa

Lo studio principale comprendeva 1.637 donne in postmenopausa (con età media di 69,5 anni). Al basale, il 90 % delle pazienti aveva una o più fratture vertebrali e, in media, la BMD vertebrale era di 0,82 g/cm² (equivalente ad un T-score = -2,6). Ogni giorno tutte le pazienti ricevevano 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. I risultati dopo un periodo di trattamento con FORSTEO fino a 24 mesi (mediamente: 19 mesi) dimostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 1). Per prevenire la comparsa di una o più nuove fratture vertebrali, 11 donne dovevano essere trattate mediamente per 19 mesi.

Tabella 1

Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95 %) verso placebo
Nuove fratture vertebrali (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori ^c (estremità prossimale del femore, radio, omero, coste e pelvi)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Abbreviazioni: N = numero dei pazienti randomizzati assegnati a ciascun gruppo di trattamento; IC = Intervallo di Confidenza.

^aL'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata in 448 pazienti trattati con placebo e in 444 pazienti trattati con FORSTEO, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

^bp ≤ 0.001 confrontato con placebo

^cNon è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali

^dp ≤ 0.025 confrontato con placebo

Dopo un periodo di trattamento (medio) di 19 mesi, la densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 9 % e del 4 %, rispetto al placebo (p < 0.001).

Efficacia sulla frattura post-trattamento: A seguito del trattamento con FORSTEO, 1.262 donne in postmenopausa dello studio principale sono state arruolate in uno studio di follow-up post-trattamento. L'obiettivo primario dello studio era di raccogliere dati sulla sicurezza di FORSTEO. Durante questo periodo di osservazione, sono stati consentiti altri trattamenti per l'osteoporosi ed è stata effettuata una valutazione aggiuntiva delle fratture vertebrali.

Durante un periodo medio di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con FORSTEO, c'è stata una riduzione del 41 % ($p = 0.004$) rispetto al placebo del numero delle pazienti con un minimo di una nuova frattura vertebrale.

In uno studio in aperto, 503 donne in postmenopausa con grave osteoporosi ed una frattura da fragilità nei 3 anni precedenti (l'83% aveva ricevuto una precedente terapia per osteoporosi) sono state trattate con FORSTEO fino a 24 mesi. A 24 mesi, l'aumento medio rispetto al basale della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, del 10,5%, 2,6% e 3,9%. Da 18 a 24 mesi l'aumento medio della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, di 1,4%, 1,2% e 1,6%.

Uno studio di Fase 4 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso comparatore, della durata di 24 mesi ha incluso 1.360 donne in postmenopausa con una osteoporosi accertata. 680 soggetti sono stati randomizzati a Forsteo e 680 soggetti sono stati randomizzati a risendronato orale 35 mg/settimana. Al basale, le donne avevano un'età media di 72,1 anni e una mediana di 2 fratture vertebrali prevalenti; il 57,9% delle pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con bifosfonati e il 18,8% assumeva glucocorticoidi in concomitanza durante lo studio. Milledici pazienti (74,5%) hanno completato il follow-up a 24 mesi. La dose cumulativa media (mediana) di glucocorticoidi è stata di 474,3 (66,2) mg nel braccio teriparatide e 898,0 (100,0) mg nel braccio risendronato. L'assunzione media (mediana) di vitamina D nel braccio teriparatide è stata di 1.433 UI/die (1.400 UI/die) e per il braccio risendronato è stata di 1.191 UI/die (900 UI/die). Per quei soggetti che avevano radiografie della colonna vertebrale al basale e al follow-up, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata di 28/516 (5,4%) nelle pazienti in trattamento con Forsteo e 64/533 (12,0%) in quelle in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0.0001$. L'incidenza cumulativa dell'insieme delle fratture cliniche (fratture vertebrali cliniche e non vertebrali) è stata del 4,8% nelle pazienti in trattamento con Forsteo e del 9,8% nelle pazienti in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0.0009$.

Osteoporosi maschile

Quattrocentotrentasette pazienti maschi (età media di 58,7 anni) con osteoporosi ipogonadica (definita in base a bassi livelli mattutini di testosterone libero o a un elevato valore di FSH o di LH) o idiopatica sono stati arruolati in uno studio clinico. I valori basali medi del T-score relativo alla BMD della colonna vertebrale e del collo femorale erano di -2,2 e -2,1, rispettivamente. Al basale, il 35% dei pazienti aveva avuto una frattura vertebrale ed il 59% aveva avuto una frattura non vertebrale.

Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. La BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale aumentava in maniera significativa entro 3 mesi. Dopo 12 mesi, la BMD era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 5% e dell'1%, rispetto al placebo. Comunque, non è stato dimostrato alcun effetto significativo sulle frequenze della frattura.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

L'efficacia di FORSTEO in uomini e donne (N = 428) che ricevevano una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica (equivalente a 5 o più mg di prednisone per almeno 3 mesi) è stata dimostrata nei 18 mesi iniziali di uno studio della durata totale di 36 mesi, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso un comparatore attivo (alendronato 10 mg/die). Al basale, il 28% dei pazienti aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente. Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1.000 mg di calcio e 800 UI di vitamina D.

Questo studio includeva donne in postmenopausa (N = 277), donne in premenopausa (N = 67) ed uomini (N = 83). Al basale, le donne in postmenopausa avevano un'età media di 61 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,7, mediamente una dose equivalente di prednisone di 7,5 mg/die, e il 34% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; le donne in premenopausa avevano un'età media di 37 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,5, mediamente una dose equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 9% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; gli uomini avevano un'età media di 57 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,2, mediamente una dose equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 24% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente.

Il 69% dei pazienti ha completato i 18 mesi relativi alla fase iniziale. Al termine dei 18 mesi, FORSTEO aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ($p < 0.001$). FORSTEO aveva aumentato la BMD a livello del femore in toto (3,6%) rispetto all'alendronato (2,2%) ($p < 0.01$), così come a livello del collo femorale (3,7%) rispetto all'alendronato (2,1%) ($p < 0.05$).

Tra i 18 e i 24 mesi nei pazienti trattati con teriparatide, a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale la BMD è aumentata, rispettivamente, di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%.

A 36 mesi, l'analisi di radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con FORSTEO mostrava che 13 pazienti nel gruppo trattato con alendronato (7,7%) aveva presentato una nuova frattura vertebrale rispetto ai 3 pazienti nel gruppo trattato con FORSTEO (1,7%) ($p = 0.01$). Inoltre, 15 pazienti su 214 del gruppo trattato con alendronato (7,0%) aveva presentato una frattura non vertebrale rispetto a 16 pazienti su 214 del gruppo trattato con FORSTEO (7,5%) ($p = 0.84$).

Nelle donne in premenopausa, l'aumento della BMD dal basale al finale durante i 18 mesi dell'osservazione risultava significativamente maggiore nel gruppo trattato con FORSTEO rispetto al gruppo trattato con alendronato a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (4,2% rispetto a -1,9%; $p < 0.001$) ed a livello del femore in toto (3,8% rispetto a 0,9%; $p = 0.005$). Comunque, non era dimostrato nessun effetto significativo sull'incidenza di nuove fratture.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 1,7 L/kg. L'emivita di FORSTEO è approssimativamente di 1 ora quando viene somministrato per via sottocutanea, e questo rispecchia il tempo richiesto per l'assorbimento dal sito di iniezione.

Biotrasformazione

Con FORSTEO non sono stati effettuati studi sul metabolismo e sull'eliminazione ma si ritiene che il metabolismo periferico dell'ormone paratiroideo si svolga essenzialmente nel fegato e nei reni.

Eliminazione

FORSTEO viene eliminato mediante clearance epatica ed extra-epatica (circa 62 L/ora nelle donne e 94 L/ora negli uomini).

Pazienti anziani

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica di FORSTEO in relazione all'età (intervallo da 31 a 85 anni). Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teriparatide non è risultato genotossico in una serie standard di test, né ha prodotto effetti teratogeni su ratti, topi o conigli. Non sono stati osservati effetti importanti nei ratti e nei topi in gravidanza cui era stato somministrato teriparatide a dosi giornaliere da 30 a 1.000 mcg/kg. Comunque, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 mcg/kg si aveva riassorbimento fetale e riduzione della prole. L'embriotossicità che si osservava nei conigli può essere correlata alla loro maggiore sensibilità agli effetti del PTH sul calcio ionizzato ematico in confronto ai roditori.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane per un periodo di tempo approssimativamente uguale alla durata del loro ciclo vitale hanno avuto una ricostituzione eccessiva dell'osso dose-dipendente ed un'aumentata incidenza di osteosarcoma molto probabilmente dovuta ad un meccanismo epigenetico. Teriparatide non ha aumentato l'incidenza di un qualsiasi altro tipo di neoplasia nei ratti. A causa delle differenze nella fisiologia dell'osso tra ratti ed essere umani, l'importanza clinica di queste scoperte è probabilmente minore. Nessun tumore osseo è stato osservato nelle scimmie ovariectomizzate trattate per 18 mesi o durante un periodo di follow-up di 3 anni dopo la sospensione del trattamento. In aggiunta, nessun osteosarcoma è stato osservato negli studi clinici o durante lo studio di follow-up post-trattamento.

Studi su animali hanno dimostrato che un flusso ematico notevolmente ridotto a livello epatico diminuisce l'esposizione del PTH al principale sistema di clivaggio (cellule epatiche del Kupffer) e, di conseguenza, la clearance del PTH (1-84).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Acetato di sodio (anidro)
Mannitolo
Metacresolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica, fisica e microbiologica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un

massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Altre modalità e tempi di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare sempre in frigorifero (2°C-8°C). Subito dopo l'uso la penna deve essere riposta in frigorifero. Non congelare.

Non conservare il dispositivo per l'iniezione con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,4 mL di soluzione in cartuccia (di vetro siliconato di Tipo I), con un pistone (in gomma alobutilica), chiusura a disco (laminato in gomma poliisoprene/bromobutile)/alluminio assemblati in un dispositivo a penna.

FORSTEO è disponibile in confezioni da 1 e 3 penne. Ogni penna contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

FORSTEO viene fornito con una penna preriempita. Ogni penna deve essere usata da un solo paziente. Per ciascuna iniezione deve essere usato un ago nuovo, sterile. Ogni confezione di FORSTEO è fornita con un manuale per l'utilizzatore che descrive in maniera completa le modalità di uso della penna. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Il dispositivo può essere usato con aghi da iniezione per la penna da insulina. Dopo ogni iniezione, la penna con FORSTEO deve essere riposta in frigorifero.

FORSTEO non deve essere usato se la soluzione appare torbida, colorata o contiene particelle.

Fare riferimento anche al manuale per l'utilizzatore per le istruzioni su come usare la penna.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/247/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Giugno 2003.

Data del rinnovo più recente: 13 Febbraio 2013.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Boehringer-Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr.-Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Vienna, Austria

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

TESTO ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FORSTEO 20 microgrammi/80 microlitri, soluzione iniettabile in penna preriempita teriparatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 250 microgrammi di teriparatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, acetato di sodio (anidro), mannitolo, metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili. Soluzione di acido cloridrico e/o soluzione di idrossido di sodio (per la regolazione del pH).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 penna da 2,4 mL di soluzione.

3 penne da 2,4 mL di soluzione ciascuna.

Ogni penna contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Per aprire, sollevare qui e tirare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

La penna deve essere eliminata 28 giorni dopo il suo primo uso.

Data del primo uso:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/247/001

EU/1/03/247/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FORSTEO

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

FORSTEO 20 microgrammi/80 microlitri, iniettabile
teriparatide
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,4 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

FORSTEO 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita teriparatide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è FORSTEO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare FORSTEO
3. Come usare FORSTEO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FORSTEO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è FORSTEO e a cosa serve

FORSTEO contiene il principio attivo teriparatide che è usato per rendere più forti le ossa e ridurre il rischio di fratture stimolando la ricostituzione delle ossa.

FORSTEO viene usato per curare l'osteoporosi negli adulti. L'osteoporosi è una malattia che fa sì che le ossa divengano sottili e fragili. Questa malattia è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa, ma può verificarsi anche negli uomini. L'osteoporosi è comune anche nei pazienti in trattamento con corticosteroidi.

2. Cosa deve sapere prima di usare FORSTEO

Non usi FORSTEO

- Se è allergico al teriparatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha alti livelli di calcio (ipercalcemia pre-esistente).
- Se soffre di gravi problemi ai reni.
- Se le sono mai stati diagnosticati un tumore alle ossa od altri tumori che si sono diffusi (hanno metastatizzato) alle ossa.
- Se ha altre malattie alle ossa. Se ha una malattia alle ossa, lo riferisca al medico.
- Se ha nel sangue alti livelli di fosfatasi alcalina di natura sconosciuta, significa che potrebbe avere la malattia ossea di Paget (malattia con alterazioni ossee anormali). Se non è sicuro, chieda al medico.
- Se è stato sottoposto a terapia radiante che ha coinvolto le ossa.
- Se è in gravidanza o nel periodo di allattamento.

Avvertenze e precauzioni

FORSTEO può causare un aumento della quantità di calcio nel sangue o nelle urine.

Si rivolga al medico o al farmacista prima o durante l'assunzione di FORSTEO:

- se ha continuamente nausea, vomito, costipazione, bassa energia o debolezza muscolare. Questi possono essere segni che c'è troppo calcio nel sangue.
- se soffre di calcoli renali o se ha avuto esperienze di calcoli renali.
- se soffre di problemi ai reni (compromissione renale di grado moderato).

Alcuni pazienti avvertono un capogiro o una accelerazione del battito del cuore dopo aver preso le prime dosi. Durante l'assunzione delle prime dosi, se avverte un capogiro si inietta FORSTEO in un luogo ove possa stare seduto o disteso.

Il periodo di trattamento raccomandato di 24 mesi non deve essere superato.

FORSTEO non deve essere usato negli adulti in fase di crescita.

Bambini e adolescenti

FORSTEO non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni).

Altri medicinali e FORSTEO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché occasionalmente questi possono interagire (ad es. digossina/digitale, un medicinale usato per trattare malattie del cuore).

Gravidanza e allattamento

Non usi FORSTEO se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno. Se è una donna in età fertile, deve fare uso di efficaci metodi di contraccezione durante l'uso di FORSTEO. In caso di gravidanza, FORSTEO deve essere sospeso. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire un capogiro dopo l'iniezione di FORSTEO. Se avverte capogiro non guidi e non usi macchinari fino a quando non si sente meglio.

FORSTEO contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare FORSTEO

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 20 microgrammi somministrati una volta al giorno tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea) nella coscia o nell'addome. Per aiutarla a ricordarsi di prendere il medicinale, se lo inietta ogni giorno alla stessa ora.

Si inietta FORSTEO ogni giorno per tutto il periodo di tempo che il medico le ha prescritto. La durata totale del trattamento con FORSTEO non deve superare i 24 mesi. Non deve ricevere più di un trattamento della durata di 24 mesi nel corso della vita.

FORSTEO può essere iniettato al momento dei pasti.

Legga il manuale per l'utilizzatore, che è incluso nell'astuccio, per le istruzioni su come usare la penna contenente FORSTEO.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi nella confezione della penna. Può usare aghi da iniezione per penna della Becton, Dickinson and Company.

Deve fare l'iniezione di FORSTEO entro breve tempo dopo avere preso la penna dal frigorifero come descritto nel manuale per l'utilizzatore. Dopo l'uso, riponga immediatamente la penna nel frigorifero. Usi un ago nuovo per ogni iniezione e lo elimini ogni volta dopo l'uso. Non conservi mai la penna con l'ago inserito. Non condivida mai la sua penna FORSTEO con altre persone.

Il medico può consigliarla di assumere FORSTEO con calcio e vitamina D. Il medico le dirà quanto calcio e vitamina D deve assumere ogni giorno.

FORSTEO può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Se usa più FORSTEO di quanto deve

Se, per errore, ha usato più FORSTEO di quanto deve, contatti il medico o il farmacista.

Gli effetti di un sovradosaggio che potrebbero essere attesi includono nausea, vomito, capogiro e mal di testa.

Se dimentica o non può prendere FORSTEO al momento in cui lo fa abitualmente, lo prenda durante la giornata appena possibile. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non si faccia più di un'iniezione nello stesso giorno. Non cerchi di recuperare una dose persa.

Se interrompe il trattamento con FORSTEO

Se sta pensando di interrompere il trattamento con FORSTEO, la invitiamo a discuterne con il medico. Il medico la consiglierà e deciderà per quanto a lungo deve essere trattata con FORSTEO.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni sono il dolore agli arti (la frequenza è molto comune, può interessare più di 1 individuo su 10) e sensazione di nausea, mal di testa e capogiro (la frequenza è comune).

Se dopo l'iniezione avverte un giramento di testa, deve sedersi o sdraiarsi fino a che non si sente meglio. Se non si sente meglio, deve chiamare un medico prima di continuare il trattamento. Casi di svenimento sono stati riportati in associazione con l'uso di teriparatide.

Se avverte un fastidio così come un arrossamento della cute, dolore, tumefazione, prurito, un piccolo ematoma circoscritto o un minimo sanguinamento intorno all'area dell'iniezione (la frequenza è comune), questo dovrebbe risolversi in pochi giorni o settimane. Altrimenti, avverta il medico il più presto possibile.

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni allergiche entro breve tempo dopo l'iniezione, comprendenti affanno, gonfiore del viso, eruzione cutanea e dolore al petto (la frequenza è rara). In casi rari, possono verificarsi reazioni allergiche serie e potenzialmente a rischio di vita comprendenti l'anafilassi.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Comuni: possono interessare fino a 1 individuo su 10

- aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- depressione
- dolore nevralgico alle gambe
- sensazione di debolezza
- battiti cardiaci irregolari

- affanno
- aumentata sudorazione
- crampi muscolari
- perdita di energia
- stanchezza
- dolore al petto
- diminuzione della pressione sanguigna
- bruciore di stomaco (sensazione di dolore o di bruciore avvertita appena sotto lo sterno)
- sensazione di malessere generale (vomito)
- la presenza di ernia del condotto che porta il cibo nello stomaco
- diminuzione dell'emoglobina o del numero delle cellule rosse del sangue (anemia)

Non comuni: possono interessare fino a 1 individuo su 100

- aumento della frequenza cardiaca
- anormalità dei toni cardiaci
- respiro affannoso
- emorroidi
- involontaria perdita o fuoriuscita delle urine
- aumentato bisogno di eliminare liquidi
- aumento di peso
- calcolosi renale
- dolore ai muscoli e dolore alle articolazioni. Alcuni pazienti hanno presentato gravi crampi o dolore alla schiena che hanno richiesto il ricovero in ospedale.
- aumento dei livelli di calcio nel sangue
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue
- aumento di un enzima chiamato fosfatasi alcalina

Rari: possono interessare fino a 1 individuo su 1.000

- ridotta funzionalità renale, inclusa la compromissione renale
- comparsa di gonfiore, soprattutto alle mani, ai piedi ed alle gambe

Segnalazione di effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare FORSTEO

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla penna dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

FORSTEO deve essere conservato sempre in frigorifero (da 2°C a 8°C). Può usare FORSTEO fino a 28 giorni dopo la prima iniezione, durante tale periodo la penna viene conservata in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare FORSTEO. Evitare di porre le penne vicino allo scomparto del ghiaccio nel frigorifero per prevenirne il congelamento. Non usare FORSTEO se è o è stato congelato.

Dopo 28 giorni, ogni penna deve essere eliminata in maniera appropriata, anche se non è completamente vuota.

FORSTEO contiene una soluzione incolore e limpida. Non usi FORSTEO se nota la presenza di particelle solide o se la soluzione appare torbida o colorata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene FORSTEO

- Il principio attivo è teriparatide. Ogni millilitro di soluzione iniettabile contiene 250 microgrammi di teriparatide.
- Gli eccipienti sono acido acetico glaciale, acetato di sodio (anidro), mannitolo, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili. Inoltre, soluzione di acido cloridrico e/o soluzione di idrossido di sodio possono essere state aggiunte per la regolazione del pH.

Descrizione dell'aspetto di FORSTEO e contenuto della confezione

FORSTEO è una soluzione incolore e limpida. FORSTEO viene fornito in una cartuccia contenuta in una penna preriempita. Ogni penna contiene 2,4 mL di soluzione sufficiente per 28 dosi. Le penne sono disponibili in astucci contenenti una o tre penne. Non tutte le confezioni possono essere disponibili.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 6817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

España

Valquifarma, S.A.U.
Tel: + 34-91 623 1732

France

Lilly France
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 (Suisse) S.A. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

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 (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

MANUALE PER L'UTILIZZATORE DELLA PENNA

Forsteo

FORSTEO 20 microgrammi (mcg)/80 microlitri, soluzione iniettabile in penna preriempita

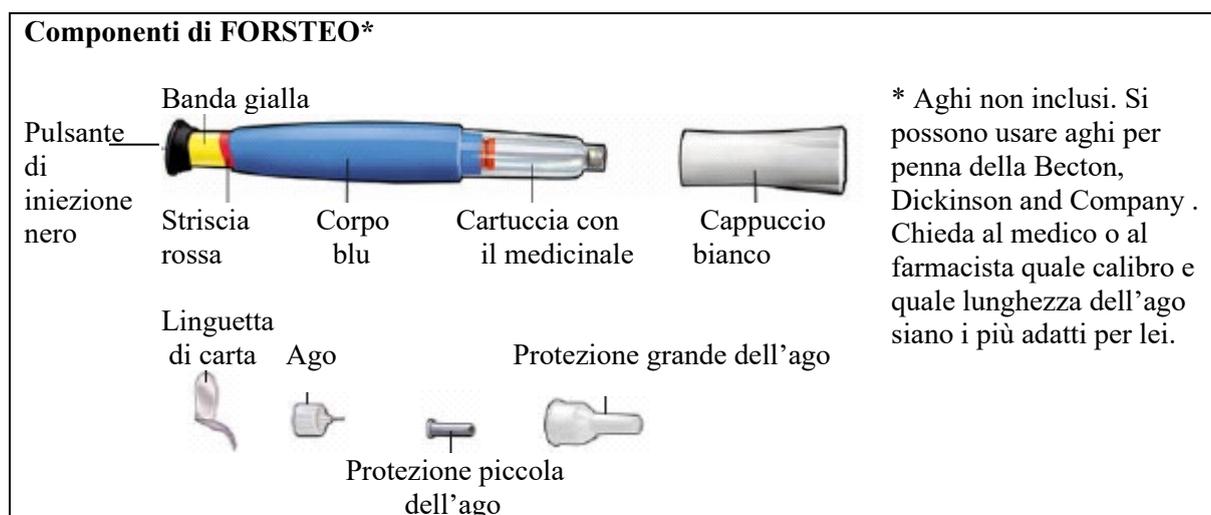
Istruzioni per l'uso

Prima di usare la penna nuova, legga in modo completo il paragrafo *Istruzioni per l'uso*. Segua attentamente le istruzioni quando deve usare la penna.

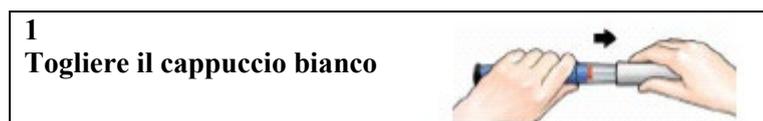
Inoltre, legga il foglio illustrativo fornito.

Non condivida la penna o gli aghi poiché può esservi il rischio di trasmissione di agenti infettivi.

La penna contiene una quantità di medicinale per 28 giorni.



Si lavi sempre le mani prima di ogni iniezione. Prepari la sede di iniezione seguendo le istruzioni del medico o del farmacista.



3
Impostare la dose



Tiri in fuori il pulsante di iniezione nero **fino a quando si ferma**. Se non riesce a tirare in fuori il pulsante di iniezione nero legga *Ricerca e risoluzione di un problema, Problema E*



Striscia rossa

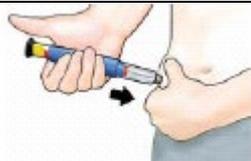
Si accerti che la striscia rossa sia visibile.

Protezione piccola dell'ago

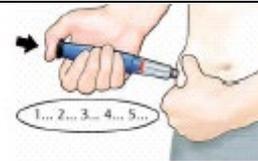


Tolga la protezione piccola dell'ago e la getti via.

4
Iniettare la dose



Stringa delicatamente una porzione di cute della coscia o dell'addome ed inserisca l'ago in maniera perpendicolare nella cute.



Prema fino in fondo il pulsante di iniezione nero fino a quando si ferma. Lo mantenga premuto e **conti fino a 5 len-ta-men-te**. Quindi estragga l'ago dalla cute.

IMPORTANTE

5
Confermare la dose



Dopo avere completato l'iniezione: Una volta che l'ago viene estratto dalla cute, **si accerti** che il pulsante di iniezione nero sia premuto fino in fondo. Se la banda gialla non è visibile, le fasi dell'iniezione sono state completate correttamente.

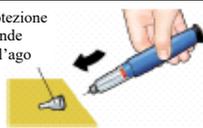


NON deve essere visibile alcuna porzione della banda gialla. Se è visibile ed ha già fatto l'iniezione, non ripeta l'iniezione una seconda volta nello stesso giorno. Invece **DEVE azzerare la penna FORSTEO** (legga *Ricerca e risoluzione di un problema, Problema A*).

6

Rimuovere l'ago

Protezione grande dell'ago



Ponga sull'ago la protezione grande dell'ago.



Sviti l'ago fino in fondo facendo compiere alla protezione grande dell'ago da 3 a 5 giri completi.



Tolga l'ago e lo getti via seguendo le istruzioni del medico o del farmacista.



Ricollochi il cappuccio bianco sulla penna. Immediatamente dopo l'uso, riponga FORSTEO in frigorifero.

Le istruzioni riguardo la gestione degli aghi non sostituiscono le procedure istituzionali locali o le procedure indicate dall'operatore sanitario.



Forsteo

FORSTEO 20 microgrammi (mcg)/80 microlitri, soluzione iniettabile in penna preriempita

Ricerca e risoluzione di un problema

Problema

A. La banda gialla è ancora visibile dopo che ho premuto il pulsante di iniezione nero. Come posso azzerare la penna FORSTEO?



Soluzione

Per azzerare la penna FORSTEO, segua le fasi sottostanti.

- 1) **Se ha già fatto l'iniezione, NON ripeta l'iniezione una seconda volta nello stesso giorno.**
- 2) Rimuova l'ago.
- 3) Inserisca un nuovo ago, tolga la copertura grande dell'ago e la conservi.
- 4) Tiri in fuori il pulsante di iniezione nero fino a quando si ferma. Si accerti che la striscia rossa sia visibile.
- 5) Tolga la protezione piccola dell'ago e la getti via.
- 6) Indirizzi l'ago verso il basso in un contenitore vuoto. Prema il pulsante di iniezione nero fino a quando si ferma. Lo mantenga premuto e conti fino a 5 len-ta-men-te. Deve apparire un piccolo flusso o una goccia di liquido. **Quando ha finito, il pulsante di iniezione nero deve risultare premuto fino in fondo.**
- 7) Se la banda gialla è ancora visibile, contatti il medico o il farmacista.
- 8) Ponga sull'ago la copertura grande dell'ago. Sviti l'ago fino in fondo facendo compiere alla copertura grande dell'ago da 3 a 5 giri completi. Tolga l'ago e lo getti via seguendo le istruzioni del medico o del farmacista. Ricollochi il cappuccio bianco sulla penna e riponga FORSTEO in frigorifero.

Può ovviare a questo problema usando sempre un **NUOVO ago ad ogni iniezione, premendo il pulsante di iniezione nero fino in fondo e contando fino a 5 len-ta-men-te.**

B. Come posso valutare se FORSTEO funziona?



La penna FORSTEO è progettata per iniettare la dose intera ogni volta che viene usato secondo le istruzioni descritte nel paragrafo *Istruzioni per l'uso*. Il pulsante di iniezione nero apparirà premuto fino in fondo mostrando che l'intera dose di FORSTEO è stata iniettata.

Si ricordi di usare un nuovo ago ogni volta che effettua l'iniezione per assicurarsi che FORSTEO funzioni appropriatamente.

C. In FORSTEO sono visibili delle bolle d'aria.



Una piccola bolla d'aria non modificherà la dose, né sarà pericolosa. Può continuare a prendere la dose come al solito.

D. Non riesco a togliere l'ago.



- 1) Ponga sull'ago la copertura grande dell'ago.
- 2) Usi la copertura grande dell'ago per svitarlo.
- 3) Sviti l'ago fino in fondo facendo compiere alla copertura grande dell'ago da 3 a 5 giri completi.
- 4) Se non riesce ancora a togliere l'ago, chieda a qualcuno di aiutarla.

E. Cosa devo fare se non riesco a tirare fuori il pulsante di iniezione nero?



Utilizzi una nuova penna FORSTEO per assumere la dose secondo le istruzioni del medico o del farmacista.

Ciò significa che ha usato tutto il medicinale che può essere somministrato in maniera accurata, anche se è possibile vedere ancora del medicinale rimasto all'interno della cartuccia.

Pulizia e conservazione

Pulizia di FORSTEO

- Pulisca l'esterno di FORSTEO con un panno umido.
- Non metta FORSTEO nell'acqua, né lo lavi o lo pulisca con alcun liquido.

Conservazione di FORSTEO

- Riponga FORSTEO in frigorifero subito dopo l'uso. Legga e segua le istruzioni riportate nel *Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore*, su come conservare la penna.
- Non conservi FORSTEO con l'ago inserito poiché questo può causare la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.
- Conservi FORSTEO con il cappuccio bianco inserito.
- Non conservi mai FORSTEO nel congelatore.
- Se il medicinale è stato congelato, getti via la penna FORSTEO e ne usi una nuova.
- Se FORSTEO è stato tenuto fuori dal frigorifero, non getti via la penna. Riponga la penna in frigorifero e contatti il medico o il farmacista.

Smaltimento degli aghi e della penna

Smaltimento degli aghi e della penna FORSTEO

- Prima dello smaltimento della penna FORSTEO, si assicuri di avere tolto l'ago dalla penna.
- Metta gli aghi usati in un contenitore richiudibile apposito per rifiuti taglienti o di plastica dura con un coperchio sicuro. Non getti gli aghi direttamente nel contenitore dei rifiuti domestici.
- Non ricicli il contenitore una volta riempito di aghi.
- Chieda al personale sanitario le opzioni disponibili per un appropriato smaltimento di tale contenitore.

- Le indicazioni relative alla manipolazione dell'ago non devono sostituire le locali normative istituzionali o del personale sanitario.
- Getti via la penna FORSTEO 28 giorni dopo il primo utilizzo.

Altre note importanti

- La penna FORSTEO contiene 28 giorni di medicinale.
- Non trasferisca il medicinale in una siringa.
- Scriva la data della prima iniezione su un calendario.
- Legga e segua le istruzioni nel *Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore* per utilizzare il prodotto.
- Controlli l'etichetta di FORSTEO per assicurarsi di avere il medicinale giusto e che questi non risulti scaduto.
- Contatti il medico o il farmacista se nota quanto di seguito riportato:
 - FORSTEO appare danneggiato.
 - La soluzione NON appare limpida, incolore e libera da particelle.
- Usi un nuovo ago ad ogni iniezione.
- Durante l'iniezione, può udire uno o più scatti – questo fa parte del normale funzionamento della penna FORSTEO.
- La penna FORSTEO non è raccomandata per un uso da parte di persone non vedenti o di coloro che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di qualcuno addestrato ad un uso appropriato della penna.
- Tenga FORSTEO fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Prodotto da: Lilly France, F-67640 Fegersheim, Francia
per Eli Lilly and Company.

Questo manuale per l'utilizzatore è stato rivisto l'ultima volta il MM/YYYY