SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 80 microliter bevat 20 microgram teriparatide*.

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Kleurloze, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FORSTEO is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie
FORSTEO mag niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet FORSTEO met voorzichtigheid worden toegepast. Er is geen speciale voorzorg vereist voor patiënten met een lichte nierinsufficiëntie.

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

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

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

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Calcium in serum en urine

Bij patiënten met een normale calciumspiegel zijn na injectie van teriparatide lichte en voorbijgaande verhogingen van de serumcalciumconcentratie waargenomen. De serumcalciumconcentraties bereiken na elke dosis teriparatide na 4 tot 6 uur een maximumwaarde en zijn na 16 tot 24 uur weer tot de uitgangswaarde gedaald. Als bij een patiënt bloedmonsters moeten worden afgenomen om het serumcalcium te meten, dan moet dat daarom ten minste 16 uur na de meest recente FORSTEO-injectie worden gedaan. Routinematig onderzoek van de calciumspiegel tijdens de behandeling is niet noodzakelijk.

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

Urolithiasis

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

Orthostatische hypotensie

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

Nierinsufficiëntie

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

Jongvolwassenenpopulatie

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

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

Duur van de behandeling

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

Hoeveelheid natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

FORSTEO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij enkele patiënten is voorbijgaande, orthostatische hypotensie of duizeligheid waargenomen. Deze patiënten moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines tot de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij klinische studies werden de volgende bijwerkingen gemeld met ≥1% verschil in frequentie ten opzichte van placebo: vertigo, misselijkheid, pijn in een extremiteit, duizeligheid, depressie, dyspneu

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

FORSTEO is toegediend in enkelvoudige doses van maximaal 100 microgram en in herhaalde doses van maximaal 60 microgram/dag gedurende 6 weken.

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

Ervaring met overdosering gebaseerd op spontane, post-marketing meldingen

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

Behandeling van overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid

Risicofactoren

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

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

Postmenopauzale osteoporose

Het kernonderzoek omvatte 1637 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 69,5 jaar). Negentig procent van de patiënten had in de

uitgangssituatie één of meer vertebrale fracturen, en gemiddeld, vertebrale BMD was 0,82 g/cm^2 (equivalent met een T-score = -2,6) Alle patiënten kregen per dag 1000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. Uit de resultaten tot en met maximaal 24 maanden (mediaan: 19 maanden) behandeling met FORSTEO bleek een statistisch significante afname in het aantal fracturen (Tabel 1*)*. Om één of meer nieuwe vertebrale fracturen te voorkomen moesten 11 vrouwen gedurende een mediane periode van 19 maanden worden behandeld.

Tabel 1

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

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

[a] De incidentie van vertebrale fracturen werd bepaald uit 448 placebo- en 444 FORSTEO-patiënten die baseline en vervolg wervelkolom röntgenfoto hadden
[b] p≤0,001 vergeleken met placebo
[c] Een significante reductie in incidentie van heupfracturen werd niet aangetoond
[d] p≤0,025 vergeleken met placebo

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

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

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

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

In een gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd fase 4 onderzoek van 24 maanden waren 1.360 post-menopauzale vrouwen met bevestigde osteoporose geïncludeerd. 680 deelnemers werden gerandomiseerd naar Forsteo en 680 deelnemers werden gerandomiseerd naar oraal risedronaat, 35 mg per week. Als uitgangswaardes hadden de vrouwen een gemiddelde leeftijd van 72,1 jaar en een mediaan van 2 prevalente vertebrale fracturen; 57,9% van de patiënten kreeg een eerdere therapie met bisfosfonaat en 18,8% gebruikte tijdens de studie gelijktijdig glucocorticoïden. 1.013 (74,5%) patiënten voltooiden de 24 maanden follow-up. De gemiddelde (mediaan) cumulatieve dosis glucocorticoïd was 474,3 (66,2) mg in de teriparatide arm en 898,0 (100,0) mg in de risedronaat arm. De gemiddelde (mediaan) vitamine D inname in de teriparatide arm was 1433 IE/dag (1400 IE/dag) en was voor de risedronaat arm 1191 IE/dag (900 IE/dag). Bij de deelnemers die een uitgangs- en follow-up radiografie van de wervelkolom hadden, was de incidentie van nieuwe wervelfracturen 28/516 (5,4%) bij patiënten die met Forsteo werden behandeld en 64/533 (12,0%) bij patiënten die met risedronaat werden behandeld, relatieve risico (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), p<0,0001. De cumulatieve incidentie van samengevoegde klinische fracturen (klinische wervel- en niet-wervelfracturen) was 4,8% bij de Forsteo en 9,8% bij de met risedronaat behandelde patiënten, hazard ratio (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), p=0,0009.

Osteoporose bij mannen

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

Alle patiënten kregen per dag 1000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. De BMD van de lumbale wervelkolom was na 3 maanden significant toegenomen. Na 12 maanden, was de BMD in de lumbale wervelkolom en totale heup toegenomen met respectievelijk 5% en

1%, vergeleken met placebo. Echter, er werden geen significante effecten op het aantal fracturen aangetoond.

Glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 1,7 l/kg. De halfwaardetijd van FORSTEO is na subcutane toediening ongeveer 1 uur, wat de tijd weergeeft die nodig is voor absorptie vanuit de injectieplaats.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur,
Natriumacetaat (watervrij),
Mannitol,
Metacresol,
Zoutzuur (voor pH-aanpassing),
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Niet bewaren met de naald bevestigd op het injectie apparaat.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

8. NUMMERSVAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/247/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 10 juni 2003
Datum van laatste hernieuwing: 13 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14 oktober 2020.

AFLEVERINGSWIJZE Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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