

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FORSTEO® 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung im Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Teriparatid*.

Ein Fertigpen mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml).

* Teriparatid, rhPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Farblose, klare Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen.

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.

Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene FORSTEO-Dosis ist einmal täglich 20 Mikrogramm.

Die insgesamt maximale Therapiedauer mit FORSTEO beträgt 24 Monate (siehe Abschnitt 4.4). Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens beim gleichen Patienten nicht wiederholt werden.

Patienten sollten zur Nahrungsergänzung Calcium und Vitamin D erhalten, falls die Aufnahme über die Ernährung nicht ausreicht.

Nach Beendigung der FORSTEO-Therapie kann die Osteoporose-Behandlung mit anderen Osteoporose-Therapeutika fortgeführt werden.

Besondere PatientengruppenPatienten mit Niereninsuffizienz

FORSTEO darf bei schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz muss FORSTEO mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen notwendig.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Von Patienten mit gestörter Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.3).

Daher ist FORSTEO mit Vorsicht anzuwenden.

Pädiatrische Population und junge Erwachsene mit offenen Epiphysen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FORSTEO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. FORSTEO darf bei Kindern oder Jugendlichen (unter 18 Jahren) oder jungen Erwachsenen mit offenen Epiphysen nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

FORSTEO wird einmal täglich als subkutane Injektion in Oberschenkel oder Abdomen verabreicht.

Den Patienten muss die richtige Injektionstechnik erklärt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dem Pen ist eine Bedienungsanleitung beigelegt, die den Patienten den korrekten Gebrauch erläutert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Vorbestehende Hypercalcämie
- Schwere Niereninsuffizienz
- Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der glukokortikoid-induzierten Osteoporose
- Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase
- Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag
- Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Serum- und Urin-Calciumspiegel

Bei normocalcämischen Patienten wurde eine leichte und vorübergehende Erhöhung der Serum-Calciumspiegel nach der Injektion beobachtet. Die Serum-Calciumspiegel erreichten nach 4 bis 6 Stunden ein Maximum und fielen 16 bis 24 Stunden nach jeder Teriparatid-Anwendung wieder auf den Ausgangswert zurück. Deshalb sollte, wenn einem Patienten Blutproben zur Bestimmung des Serumcalciumwertes entnommen werden, dies frühestens 16 Stunden nach der letzten FORSTEO-Injektion geschehen. Eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel ist während der Therapie nicht erforderlich.

FORSTEO kann geringe Anstiege der Urin-Calcium-Ausscheidung verursachen, die Inzidenz einer Hypercalciurie unterschiedlich in klinischen Studien jedoch nicht von der Placebo-behandelter Patienten.

Urolithiasis

FORSTEO wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. FORSTEO muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.

Orthostatische Hypotonie

In kurzen klinischen Studien mit FORSTEO wurden Episoden einer vorübergehenden orthostatischen Hypotonie vereinzelt beobachtet. Typischerweise begann dieses Ereignis innerhalb von 4 Stunden nach der Applikation und klang innerhalb eines Zeitraums von wenigen Minuten bis zu wenigen Stunden spontan ab. Wenn eine vorübergehende orthostatische Hypotonie auftrat, geschah dies während der ersten Anwendungen, wurde durch ein vorübergehendes Hinlegen verbessert und hatte keinen Therapieabbruch zur Folge.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion muss FORSTEO mit Vorsicht angewendet werden.

Junge Erwachsene

Erfahrungen bei jüngeren Erwachsenen, einschließlich prämenopausaler Frauen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Behandlung darf bei diesen Patienten nur begonnen werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit FORSTEO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn eine Schwangerschaft eintritt, muss FORSTEO abgesetzt werden.

Behandlungsdauer

Bei Studien in Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei Langzeit-Anwendung von Teriparatid (siehe Abschnitt 5.3). Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Daten darf die empfohlene Behandlungsdauer von 24 Monaten nicht überschritten werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während einer Studie mit 15 gesunden Probanden, denen täglich Digoxin bis zum steady state verabreicht wurde, änderte eine einzelne FORSTEO-Dosis die kardiale Wirkung von Digoxin nicht. Allerdings weisen vereinzelte Fallberichte darauf hin, dass eine Hypercalcämie Patienten für eine Digitalis-Toxizität prädisponieren kann. Da FORSTEO vorübergehend den Serum-Calciumspiegel erhöht, darf FORSTEO bei Patienten, die Digitalis einnehmen, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

FORSTEO wurde in pharmakodynamischen Studien bezüglich Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Raloxifen oder eine gleichzeitige Hormonersatztherapie zusammen mit FORSTEO änderte weder die Wirkung von FORSTEO auf Serum- oder Urincalciumspiegel noch seine Verträglichkeit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethoden bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit FORSTEO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn eine Schwangerschaft eintritt, muss FORSTEO abgesetzt werden.

Schwangerschaft

FORSTEO ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

FORSTEO ist während der Stillzeit kontraindiziert. Es ist nicht bekannt ob, Teriparatid in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

In Studien an Kaninchen wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkung von Teriparatid auf die Entwicklung des menschlichen Fetus wurde nicht untersucht. Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FORSTEO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde eine vorübergehende orthostatische Hypotonie oder Schwindel beobachtet. In solchen Fällen sollte von der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen abgesehen werden, bis die Symptome wieder abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit FORSTEO behandelten Patienten waren Übelkeit, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Teriparatid berichteten 82,8 % der FORSTEO und 84,5 % der Placebo Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Die im Zusammenhang mit der Anwendung von Teriparatid in klinischen Osteoporosestudien und nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Die folgende Konvention ist für die Klassifikation von unerwünschten Ereignissen verwendet worden: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Häufig:</i> Anämie
Erkrankungen des Immunsystems <i>Selten:</i> Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Häufig:</i> Hypercholesterinämie <i>Gelegentlich:</i> Hypercalcämie höher als 2,76 mmol/l, Hyperurikämie <i>Selten:</i> Hypercalcämie höher als 3,25 mmol/l
Psychiatrische Erkrankungen <i>Häufig:</i> Depression
Erkrankungen des Nervensystems <i>Häufig:</i> Schwindel, Kopfschmerzen, Ischiassyndrom, Synkope
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Häufig:</i> Vertigo
Herzerkrankungen <i>Häufig:</i> Herzpalpitation <i>Gelegentlich:</i> Tachykardie
Gefäßerkrankungen <i>Häufig:</i> Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig:</i> Dyspnoe <i>Gelegentlich:</i> Emphysem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Häufig:</i> Nausea, Emesis, Hiatusbruch, Refluxösophagitis <i>Gelegentlich:</i> Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Häufig:</i> vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen <i>Sehr häufig:</i> Gliederschmerzen <i>Häufig:</i> Muskelkrämpfe <i>Gelegentlich:</i> Myalgie, Arthralgie, Rückenkrämpfe/-schmerzen*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege <i>Gelegentlich:</i> Harninkontinenz, Polyurie, Harndrang, Nephrolithiasis <i>Selten:</i> Nierenversagen/Verschlechterung der Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Häufig:</i> Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Asthenie, leichte und vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle mit Schmerz, Schwellung, Erythem, lokalem Hämatom, Juckreiz und leichter Blutung an der Injektionsstelle <i>Gelegentlich:</i> Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle <i>Selten:</i> Mögliche allergische Ereignisse kurz nach der Injektion: akute Dyspnoe, Ödem im Mund- oder Gesichtsbereich, generalisierte Urtikaria, Thoraxschmerz, Ödeme (hauptsächlich peripher)
Untersuchungen <i>Gelegentlich:</i> Gewichtszunahme, kardiale Geräusche, Anstieg der Alkalischen Phosphatase

* Es wurde über schwerwiegende Fälle von krampfartigen Rückenschmerzen berichtet, die innerhalb von Minuten nach der Injektion auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden die folgenden Wirkungen mit einer Häufigkeitsabweichung ≥ 1 % gegenüber Placebo berichtet: Vertigo, Nausea, Gliederschmerzen, Schwindel, Depression, Dyspnoe.

FORSTEO erhöht die Serumharnsäure-Konzentrationen. In klinischen Studien hatten 2,8 % der FORSTEO-Patienten im Vergleich zu 0,7 % der Placebo-Patienten Serumharnsäure-Konzentrationen oberhalb des Referenzbereichs. Allerdings führte diese Hyperurikämie nicht zu einem gehäuften Auftreten von Gicht, Arthralgie oder Urolithiasis.

In einer großen klinischen Studie wurden bei 2,8 % der Frauen, die FORSTEO erhielten, Antikörper festgestellt, die mit Teriparatid kreuzreagierten. In den meisten Fällen wurden Antikörper erst nach 12-monatiger Behandlung nachgewiesen. Nach Beendigung der Therapie nahm die Konzentration der Antikörper wieder ab. Es fanden sich bei diesen Patientinnen keine Hinweise auf

Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische Reaktionen sowie keine Unterschiede in der Wirkung von Teriparatid auf den Serumcalciumspiegel oder auf die Knochenmineraldichte (BMD).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

FORSTEO wurde in Einzeldosen von bis zu 100 Mikrogramm und über 6 Wochen hin-

weg mit bis zu 60 Mikrogramm/Tag angewendet.

Als Auswirkungen einer Überdosierung kann eine verzögert auftretende Hypercalcämie sowie das Risiko einer orthostatischen Hypotension erwartet werden. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kopfschmerzen können ebenfalls auftreten.

Erfahrungen mit Überdosierungen aus Spontanberichten nach Markteinführung
Seit Markteinführung liegen Spontanberichte von Dosierungsfehlern vor, bei denen der gesamte Inhalt (bis zu 800 Mikrogramm) des Teriparatid-Pens als Einmaldosis verabreicht wurde. Die vorübergehenden Ereignisse umfassten Übelkeit, Schwäche/Lethargie und Hypotonie. In einigen Fällen traten nach einer Überdosierung keine unerwünschten Ereignisse auf. Es wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet.

Behandlung einer Überdosierung
Es existiert kein spezifisches Antidot für FORSTEO. Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von FORSTEO, eine Überwachung des Serum-Calciumspiegels sowie geeignete unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcium-homöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02

Wirkmechanismus

Das aus 84 Aminosäuren bestehende endogene Parathormon (PTH) ist der Hauptregulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels in Knochen und Niere. FORSTEO (rhPTH(1-34)) ist das aktive Fragment (1-34) des endogenen humanen Parathormons. Die physiologische Wirkung von PTH beinhaltet die Stimulation der Knochenbildung durch direkte Wirkung auf die knochenbildenden Zellen (Osteoblasten); indirekt bewirkt es eine Steigerung der intestinalen Calciumabsorption, eine Steigerung der tubulären Calcium-Reabsorption und der renalen Phosphat-Ausscheidung.

Pharmakodynamische Wirkung

FORSTEO ist ein knochenaufbauendes Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose. Die Wirkung von FORSTEO auf den Knochen ist abhängig von der Art der systemischen Exposition. Die einmal tägliche FORSTEO-Gabe erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekulären und kortikalen Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblasten-Aktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklasten-Aktivität.

Klinische Wirksamkeit

Risikofaktoren

Zur Identifizierung von Frauen und Männern mit einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen, die von einer Behandlung profitieren können, müssen unabhängige Risikofaktoren, wie z.B. niedrige Knochenmineraldichte (BMD), Alter, vorangegangene

Frakturen, familiäre Vorbelastung für Hüftfrakturen, hoher Knochenumsatz und niedriger Body Mass Index herangezogen werden.

Bei prämenopausalen Frauen mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose sollte das Vorliegen eines hohen Frakturrisikos dann in Betracht gezogen werden, wenn sie bereits eine Fraktur erlitten haben. Auch mehrere andere Risikofaktoren können mit einem hohen Frakturrisiko assoziiert sein (z.B. eine niedrige Knochenmineraldichte [z.B. T-Score ≤ -2], eine langfristig hoch dosierte Glukokortikoid-Therapie [z.B. $\geq 7,5$ mg/Tag für mindestens 6 Monate], eine hohe Aktivität der Grunderkrankung, niedrige Sexualhormon-Spiegel).

Postmenopausale Osteoporose

In die Zulassungsstudie wurden 1637 postmenopausale Frauen eingeschlossen (Durchschnittsalter 69,5 Jahre). 90% der Patientinnen hatten vor Behandlungsbeginn bereits eine oder mehrere vertebrale Frakturen erlitten und die vertebrale Knochenmineraldichte (BMD) lag durchschnittlich bei 0,82 g/cm² (entspricht T-Score = -2,6). Alle Patientinnen erhielten als Basismedikation täglich 1000 mg Calcium und mindestens 400 IE Vitamin D. Die Ergebnisse der bis zu 24 Monate dauernden FORSTEO-Behandlung (Median: 19 Monate) zeigten eine statistisch signifikante Senkung der Frakturrate (Tabelle 1). Um eine oder mehrere vertebrale Frakturen zu verhindern, müssen 11 Frauen über eine mittlere Zeitdauer von 19 Monaten behandelt werden.

Nach (median) 19-monatiger Behandlung war die Knochenmineraldichte im Vergleich zu Placebo in der Lendenwirbelsäule um 9% und an der Hüfte um 4% ($p < 0,001$) angestiegen.

Nach der Behandlung: Nach Beendigung der FORSTEO-Behandlung wurden 1262 der postmenopausalen Frauen aus der Zulassungsstudie in eine post-therapeutische Beobachtungsstudie aufgenommen. Das primäre Ziel dieser Studie war, Daten zur Sicherheit und Unbedenklichkeit von FORSTEO zu erheben. Darüber hinaus wurden Daten zu vertebrealen Frakturen erhoben und bewertet. Während dieser Beobach-

tungsstudie war die Anwendung anderer Osteoporose-Therapien erlaubt.

In dieser Beobachtungszeit (Median: 18 Monate) nach Abschluss der FORSTEO-Behandlung erlitten im Vergleich zur ehemaligen Placebo-Gruppe 41% ($p = 0,004$) weniger Patientinnen mindestens eine neue vertebrale Fraktur.

In einer offenen Studie wurden 503 postmenopausale Frauen mit schwerer Osteoporose und einer osteoporotischen Fraktur innerhalb der vorausgegangenen 3 Jahre (83% hatten zuvor eine Osteoporose-Therapie erhalten) mit FORSTEO bis zu 24 Monate behandelt. Nach 24 Monaten betrug die mittlere Zunahme der Knochenmineraldichte vom Ausgangswert an der Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals 10,5%, 2,6% und 3,9%. Die mittlere Zunahme der Knochenmineraldichte von 18 bis 24 Monaten betrug 1,4%, 1,2% und 1,6% an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals.

In einer 24-monatigen, randomisierten, doppelblinden, vergleichskontrollierten Phase 4-Studie wurden 1.360 postmenopausale Frauen mit bestehender Osteoporose eingeschlossen. 680 Patientinnen wurden auf Forsteeo und 680 Patientinnen auf oral verabreichtes Risedronat (35 mg/Woche) randomisiert. Zu Behandlungsbeginn lag das mittlere Alter der Frauen bei 72,1 Jahren und sie hatten im Mittel zwei vorangegangene vertebrale Frakturen; 57,9% der Patientinnen hatten zuvor eine Bisphosphonattherapie erhalten und 18,8% nahmen während der Studie Glukocortikoid als Begleitmedikation ein. 1.013 (74,5%) Patientinnen schlossen auch die Visite nach 24 Monaten ab. Die mittlere (mediane) kumulative Dosis an Glukocortikoiden betrug im Teriparatid-Arm 474,3 (66,2) mg und 898,0 (100,0) mg im Risedronat-Arm. Die mittlere (mediane) Vitamin D-Aufnahme im Teriparatid-Arm betrug 1.433 IE/Tag (1.400 IE/Tag) und im Risedronat-Arm 1.191 IE/Tag (900 IE/Tag). Bei den Patientinnen, bei denen zu Studienbeginn und bei Folgeuntersuchungen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule angefertigt wurden, betrug

Tabelle 1

Inzidenz von Frakturen bei postmenopausalen Frauen			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Relatives Risiko (95% CI) vs. Placebo
Neue vertebrale Fraktur (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Mehrere vertebrale Frakturen (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Extravertebrale osteoporotische Frakturen ^c	5,5	2,6 ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Wichtige extravertebrale osteoporotische Frakturen ^c (Hüfte, Unterarm, Oberarm, Rippen und Becken)	3,9	1,5 ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden; CI – Konfidenzintervall
^a Die Inzidenz vertebraler Frakturen wurde bei 448 Placebo-Patientinnen und 444 FORSTEO-Patientinnen von denen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bei Studienbeginn und Folgeuntersuchungen vorlagen, analysiert,
^b $p \leq 0,001$ im Vergleich zu Placebo
^c Eine signifikante Verminderung des Auftretens von Hüftfrakturen wurde nicht gezeigt.
^d $p \leq 0,025$ im Vergleich zu Placebo

die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen 28/516 (5,4 %) bei den mit Forsteo behandelten Patientinnen und 64/533 (12,0 %) bei den mit Risedronat behandelten Patientinnen, relatives Risiko (95 % KI) = 0,44 (0,29–0,68), $P < 0,0001$. Die kumulative Inzidenz von gepoolten klinischen Frakturen (klinische vertebrale und extravertebrale Frakturen) betrug 4,8 % bei den mit Forsteo behandelten und 9,8 % bei den mit Risedronat behandelten Patientinnen, Hazard Ratio (95 % KI) = 0,48 (0,32–0,74), $P = 0,0009$.

Osteoporose bei Männern

437 Männer (mittleres Alter 58,7 Jahre) wurden in eine klinische Studie für Männer mit hypogonadaler (definiert als niedriger morgendlicher freier Testosteronspiegel oder erhöhtes FSH bzw. LH) oder idiopathischer Osteoporose aufgenommen. Zu Beginn lag die Knochenmineraldichte (T-Score) der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses bei durchschnittlich -2,2 bzw. -2,1. Vor Studienbeginn hatten 35 % der Patienten eine vertebrale Fraktur, 59 % eine extravertebrale Fraktur.

Alle Patienten erhielten als Basismedikation täglich 1000 mg Calcium und mindestens 400 IE Vitamin D. Die Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule war bereits nach 3 Monaten signifikant angestiegen. Nach 12-monatiger Behandlung war die Knochenmineraldichte (BMD) im Vergleich zu Placebo an der Lendenwirbelsäule um 5 % und an der Hüfte um 1 % angestiegen. Allerdings wurde keine signifikante Wirkung auf die Frakturhäufigkeit nachgewiesen.

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Die Wirksamkeit von FORSTEO bei Männern und Frauen, die eine längerfristige systemische Glukokortikoid-Behandlung erhielten (mindestens 5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent über mindestens 3 Monate) wurde in der 18-monatigen ersten Phase einer 36-monatigen randomisierten Doppelblind-Studie mit aktiver Vergleichssubstanz (Alendronat 10 mg/Tag) gezeigt (N = 428). 28 % der Patienten hatten vor Studienbeginn eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen. Alle Patienten erhielten 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D pro Tag.

An dieser Studie nahmen postmenopausale Frauen (N = 277) und prämenopausale Frauen (N = 67) sowie Männer (N = 83) teil. Die postmenopausalen Frauen hatten vor Behandlungsbeginn ein durchschnittliches Alter von 61 Jahren, einen mittleren BMD T-Score der Lendenwirbelsäule von -2,7 und eine mittlere Tagesdosis von 7,5 mg Prednison-Äquivalent. 34 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen. Die prämenopausalen Frauen hatten ein durchschnittliches Alter von 37 Jahren, einen mittleren BMD T-Score der Lendenwirbelsäule von -2,5 und eine mittlere Tagesdosis von 10 mg Prednison-Äquivalent. 9 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen. Die Männer hatten ein durchschnittliches Alter von 57 Jahren, einen mittleren BMD T-Score der Lendenwirbelsäule von -2,2 und eine mittlere Tagesdosis von 10 mg Prednison-Äquivalent. 24 % hatten eine oder mehrere radiologisch nachgewiesene Wirbelfrakturen.

69 % der Patienten vollendeten die 18-monatige erste Phase der Studie. Nach 18 Monaten war die Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule unter FORSTEO signifikant angestiegen (7,2 %) verglichen mit Alendronat (3,4 %) ($p < 0,001$). Unter FORSTEO fand sich ein BMD-Anstieg an der Gesamthüfte um 3,6 %, unter Alendronat um 2,2 % ($p < 0,01$), die BMD des Oberschenkelhalses war unter FORSTEO um 3,7 %, unter Alendronat um 2,1 % ($p < 0,05$) angestiegen. Bei Patienten, die mit Teriparatid behandelt wurden, nahm die Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals zwischen 18 und 24 Monaten um zusätzliche 1,7 %, 0,9 % bzw. 0,4 % zu.

Nach 36 Monaten zeigte eine Analyse der Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bei 13 (7,7 %) von 169 Patienten der Alendronat-Gruppe verglichen mit 3 (1,7 %) von 173 Patienten der FORSTEO-Gruppe eine neue Wirbelfraktur ($p = 0,01$). Extravertebrale Frakturen hatten 15 von 214 Patienten der Alendronat-Gruppe (7,0 %) und 16 von 214 Patienten (7,5 %) der FORSTEO-Gruppe ($p = 0,84$).

Bei den prämenopausalen Frauen fand sich zwischen Behandlungsbeginn und dem 18-Monats-Endpunkt der Studie in der FORSTEO-Gruppe ein signifikant höherer Anstieg der BMD an der Lendenwirbelsäule (4,2 % gegenüber -1,9 %; $p < 0,001$) und an der Gesamthüfte (3,8 % gegenüber 0,9 %; $p = 0,005$) als in der Alendronat-Gruppe. Es wurde jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Frakturrate gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,7 l/kg. Die Halbwertszeit von FORSTEO beträgt bei subkutaner Applikation etwa eine Stunde. Dies entspricht der Zeit der Absorption an der Injektionsstelle.

Biotransformation

Studien zur Verstoffwechslung und zur Ausscheidung von FORSTEO wurden nicht durchgeführt. Es wird allerdings angenommen, dass die periphere Verstoffwechslung des endogenen Parathormons überwiegend in Leber und Niere stattfindet.

Elimination

FORSTEO wird über hepatische und extrahepatische Clearance eliminiert (etwa 62 l/Std. bei Frauen und 94 l/Std. bei Männern).

Ältere Patienten

Unterschiede in der Pharmakokinetik von FORSTEO in Abhängigkeit vom Alter wurden nicht gefunden (Spanne von 31–85 Jahre). Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teriparatid zeigte bei Standard-Testreihen keine genotoxische Wirkung. Es zeigte keine teratogenen Effekte bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen. Bei trächtigen Ratten und Mäusen, die tägliche Teriparatid-Dosen von 30 bis 1000 Mikrogramm/kg erhielten, wurden keine erheblichen Effekte festgestellt. Bei trächtigen Kaninchen hingegen, die mit Tagesdosen von 3 bis 100 Mikrogramm/kg

behandelt wurden, kam es zu fetaler Resorption und einer verringerten Wurfgröße. Die bei Kaninchen aufgetretene Embryotoxizität könnte an der im Vergleich zu Nagetieren wesentlich höheren Empfindlichkeit gegenüber der Wirkung von PTH auf das ionisierte Calcium im Blut liegen.

Ratten, die fast über ihre gesamte Lebenszeit mit täglichen Injektionen behandelt wurden, zeigten dosisabhängig und höchstwahrscheinlich aufgrund eines epigenetischen Mechanismus eine übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen. Teriparatid erhöhte bei Ratten nicht die Inzidenz anderer Tumor-Entitäten. Aufgrund der Unterschiede in der Knochenphysiologie bei Ratten und Menschen ist die klinische Relevanz dieser Befunde wahrscheinlich gering. Bei ovariectomierten Affen wurden weder nach 18-monatiger Behandlung noch während einer 3-jährigen Beobachtungsphase nach Ende der Behandlung Knochentumore gefunden. Auch wurden weder in klinischen Studien noch während der post-therapeutischen Beobachtungsstudie Osteosarkome beobachtet.

Tierstudien haben gezeigt, dass ein stark reduzierter hepatischer Blutfluss die Zufuhr von PTH in das Hauptabbausystem (Kupfer-Sternzellen) und dementsprechend auch die Clearance von PTH (1–84) vermindert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Eisessig
- wasserfreies Natriumacetat
- Mannitol
- Metacresol
- Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität wurden bei Lagerung bei 2–8 °C über einen Zeitraum von 28 Tagen nach Erstanbruch nachgewiesen. Somit kann das Arzneimittel nach Anbruch für maximal 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen während des Gebrauchs liegen in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Der Pen muss nach dem Gebrauch sofort wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Nicht einfrieren.

Den Pen nicht mit aufgesetzter Nadel lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,4 ml Lösung in Patrone (silikonisiertes Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi), Verschluss Scheibe (Polyisopren, Bromobutyl-Gummi Laminat)/Aluminium in einem Pen.

FORSTEO ist erhältlich in Packungsgrößen mit 1 oder 3 Pens. Jeder Pen enthält 28 Dosisseinheiten von jeweils 20 Mikrogramm (pro 80 Mikroliter).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

FORSTEO wird in einem Fertipen bereitgestellt. Jeder Pen darf nur von einem Patienten verwendet werden. Für jede Injektion muss eine neue, sterile Nadel benutzt werden. Jede FORSTEO-Packung enthält eine Bedienungsanleitung, die ausführlich den Gebrauch des Pens beschreibt. Dem Arzneimittel sind keine Nadeln beigelegt. Das Gerät kann mit Nadeln für Insulin-Pens verwendet werden. Nach jeder Injektion muss der FORSTEO-Pen wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

FORSTEO darf nicht verwendet werden, falls die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Weitere Informationen zur Anwendung des Pens entnehmen Sie bitte der Bedienungsanleitung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/03/247/001 – 002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juni 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

FORSTEO® 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung im Fertipen.

1 Pen
3 Pens

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 – 4
D-61352 Bad Homburg
Medizinische Abteilung:
Tel.: +49(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt