

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Terrosa 20 Mikrogramm/80 Mikroliter Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Terparatid*.

Eine Patrone mit 2,4 ml Lösung enthält 600 Mikrogramm Terparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml).

*Terparatid, rPTH (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

Injektionslösung (Injektion)

Farblose, klare Injektionslösung mit einem pH-Wert von 3,8 bis 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Terrosa 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-Glucocorticoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Terrosa-Dosis ist einmal täglich 20 Mikrogramm.

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

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

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

Besondere Patientengruppen
Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Von Patienten mit gestörter Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Terparatid mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit offenen Epiphysen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Terparatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Terparatid 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

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

Den Patienten muss die richtige Injektionstechnik erklärt werden. Für Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6 und Gebrauchsanweisung am Ende der Gebrauchsinformation. Eine Bedienungsanleitung zur Handhabung des Terrosa Pens, die dem Pen beiliegt, steht ebenfalls zur Verfügung, um den Patienten den korrekten Gebrauch zu erläutern.

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 Hyperkalzämie
- Schwere Niereninsuffizienz
- Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der glucocorticoidinduzierten 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 Terparatid 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 normokalzämischen 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 Terparatid-Anwendung wieder auf den Ausgangswert zurück. Deshalb sollte, wenn

einem Patienten Blutproben zur Bestimmung des Serum-Calciumwertes entnommen werden, dies frühestens 16 Stunden nach der letzten Terparatid-Injektion geschehen. Eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel ist während der Therapie nicht erforderlich.

Terparatid kann geringe Anstiege der Urin-Calcium-Ausscheidung verursachen, die Inzidenz einer Hyperkalziurie unterschiedlich in klinischen Studien jedoch nicht von der placebobehandelten Patienten.

Urolithiasis

Terparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Terparatid 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 Terparatid 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 Terparatid 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 Terparatid eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn eine Schwangerschaft eintritt, muss Terparatid abgesetzt werden.

Behandlungsdauer

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

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, 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 Terparatid-Dosis die kardiale Wirkung von Digoxin nicht. Allerdings weisen vereinzelte Fallberichte darauf hin, dass

eine Hyperkalzämie Patienten für eine Digitalis-Toxizität prädisponieren kann. Da Teriparatid vorübergehend den Serum-Calciumspiegel erhöht, darf Teriparatid bei Patienten, die Digitalis einnehmen, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Teriparatid 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 Teriparatid änderte weder die Wirkung von Teriparatid auf Serum- oder Urin-Calciumspiegel 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 Teriparatid eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn eine Schwangerschaft eintritt, muss Terrosa abgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Terrosa 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

Teriparatid 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 Teriparatid behandelten Patienten waren Übelkeit, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die im Zusammenhang mit der Anwendung von Teriparatid in klinischen Osteoporosestudien und nach Markteinführung beob-

achteten Nebenwirkungen werden in Tabelle 1 auf Seite 3 zusammengefasst.

Die folgende Konvention ist für die Klassifikation von Nebenwirkungen verwendet worden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

In einer großen klinischen Studie wurden bei 2,8 % der Frauen, die Teriparatid 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 Serum-Calciumspiegel 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

Teriparatid wurde in Einzeldosen von bis zu 100 Mikrogramm und über 6 Wochen hinweg mit bis zu 60 Mikrogramm/Tag angewendet.

Als Auswirkungen einer Überdosierung kann eine verzögert auftretende Hyperkalzämie 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 Teriparatid. Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von Teriparatid, eine Überwachung des Serum-Calciumspiegels sowie geeignete unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormone und Analoga, ATC-Code: H05AA02

Terrosa ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Das aus 84 Aminosäuren bestehende endogene Parathormon (PTH) ist der Hauptregulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels in Knochen und Niere. Teriparatid (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 Calciumresorption, eine Steigerung der tubulären Calcium-Rückresorption und der renalen Phosphat-Ausscheidung.

Pharmakodynamische Wirkung

Teriparatid ist ein knochenaufbauendes Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose. Die Wirkung von Teriparatid auf den Knochen ist abhängig von der Art der systemischen Exposition. Die einmal tägliche Teriparatid-Gabe erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekulären und corticalen 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 BMD, Alter, vorangegangene Frakturen, familiäre Vorbelastung für Hüftfrakturen, hoher Knochenumsatz und niedriger Body-Mass-Index herangezogen werden.

Bei prämenopausalen Frauen mit glucocorticoidinduzierter 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 BMD [z. B. T-Score ≤ -2], eine langfristig hoch dosierte Glucocorticoid-Therapie [z. B. $\geq 7,5$ mg/Tag für mindestens 6 Monate], eine hohe Aktivität der Grunderkrankung, niedrige Sexualhormon-Spiegel).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

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

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

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 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 Teriparatid-Behandlung (Median: 19 Monate) zeigten eine statistisch signifikante Senkung der Frakturrate (Tabelle 2 auf Seite 4). 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 BMD 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 Teriparatid-Behandlung wurden 1262 der postmenopausalen Frauen aus der Zulassungsstudie in eine posttherapeutische Beobachtungsstudie aufgenommen. Das

primäre Ziel dieser Studie war, Daten zur Sicherheit und Unbedenklichkeit von Teriparatid zu erheben. Darüber hinaus wurden Daten zu vertebrealen Frakturen erhoben und bewertet. Während dieser Beobachtungsstudie war die Anwendung anderer Osteoporose-Therapien erlaubt.

In dieser Beobachtungszeit (Median: 18 Monate) nach Abschluss der Teriparatid-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 Teriparatid bis zu 24 Monate behandelt. Nach 24 Monaten betrug die mittlere Zunahme der BMD vom Ausgangswert an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals 10,5 %, 2,6 % und 3,9 %. Die mittlere Zunahme der BMD 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 1360 postmenopausale Frauen mit bestehender Osteoporose eingeschlossen. 680 Patientinnen wurden auf Teriparatid 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 Glucocorticoide als Begleitmedikation ein. 1013 (74,5 %) Patientinnen schlossen auch die Visite nach 24 Monaten ab. Die mittlere (mediane) kumulative Dosis an Glucocorticoiden 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 1433 IE/Tag (1400 IE/Tag) und im Risedronat-Arm 1191 IE/Tag (900 IE/Tag). Bei den Patientinnen, bei denen zu Studienbeginn und bei Folgeuntersuchungen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule angefertigt wurden, betrug die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen 28/516 (5,4 %) bei den mit Teriparatid behandelten Patientin-

Tabelle 2. Inzidenz von Frakturen bei postmenopausalen Frauen

	Placebo (n = 544) (%)	Teriparatid (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 (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 Teriparatid-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

nen 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 Teriparatid 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 BMD (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 BMD an der Lendenwirbelsäule war bereits nach 3 Monaten signifikant angestiegen. Nach 12-monatiger Behandlung war die 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.

Glucocorticoidinduzierte Osteoporose

Die Wirksamkeit von Teriparatid bei Männern und Frauen, die eine längerfristige systemische Glucocorticoid-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 BMD der Lendenwirbelsäule unter Teriparatid signifikant angestiegen (7,2 %), verglichen mit Alendronat (3,4 %) ($p < 0,001$). Unter Teriparatid 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 Teriparatid um 3,7 %, unter Alendronat um 2,1 % ($p < 0,05$) angestiegen. Bei Patienten, die mit Teriparatid behandelt wurden, nahm die 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 Teriparatid-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 Teriparatid-Gruppe ($p = 0,84$).

Bei den prämenopausalen Frauen fand sich zwischen Behandlungsbeginn und dem 18-Monats-Endpunkt der Studie in der Teriparatid-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 Teriparatid beträgt bei subkutaner Applikation etwa eine Stunde. Dies entspricht der Zeit der Resorption an der Injektionsstelle.

Biotransformation

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

Elimination

Teriparatid 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 Teriparatid in Abhängigkeit vom Alter wurden nicht gefunden (Spanne von 31 bis 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 ihrer 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 Tumorarten. 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 Knochentumoren gefunden. Auch wurden weder in klinischen Studien noch während der posttherapeutischen 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

Essigsäure 99 %
Mannitol
Metacresol
Natriumacetat-Trihydrat
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

Die chemische Stabilität wurde bei Lagerung bei 2 – 8 °C über einen Zeitraum von 28 Tagen nach Anbruch nachgewiesen. Somit kann das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht nach Anbruch innerhalb der Dauer der Haltbarkeit für maximal 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Andere Lagerungszeiten 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). Nach dem Einsetzen der Patrone in den Pen muss der mit der Patrone befüllte Pen nach Gebrauch sofort wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Nicht einfrieren. Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Den Injektor nicht mit aufgesetzter Nadel lagern. Patrone nach dem ersten Gebrauch nicht wieder aus dem Pen entfernen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3-ml-Patrone (silikonisiertes Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen und Versiegelungsscheibe (Aluminiumscheibe mit Gummibelag), verpackt in Plastikschiene mit Deckfolie und Umkarton.

Jede Patrone enthält 2,4 ml Lösung entsprechend 28 Dosen von jeweils 20 Mikrogramm (pro 80 Mikroliter).

Packungsgrößen:
Terrosa 1 Patrone oder 3 Patronen.

Terrosa-Packung mit Patrone und Pen:
1 innerer Umkarton mit Terrosa-Patrone (enthält 1 Patrone) und 1 innerer Umkarton mit Terrosa Pen (enthält 1 Pen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Terrosa-Injektionslösung wird in einer Patrone bereitgestellt. Terrosa-Patronen dürfen ausschließlich mit dem Mehrweg-Mehrdosen-Injektor Terrosa Pen verwendet werden. Terrosa-Patronen dürfen mit keinem anderen Pen verwendet werden. Der Pen und die Injektionsnadeln sind diesem Arzneimittel nicht beigelegt. Für den Therapiebeginn sollte die Packung mit Patrone und Pen verwendet werden, die einen Umkarton mit einer Terrosa-Patrone und einen Umkarton mit einem Terrosa Pen enthält.

Jede Patrone und jeder Pen dürfen nur von einem Patienten verwendet werden. Der Pen kann mit Injektionsnadeln mit einer Stärke zwischen 29 G und 31 G (0,25–0,33 mm Durchmesser) und einer Länge zwischen 5 mm und 12,7 mm verwendet werden, die gemäß dem ISO-Standard für Pen-Nadeln ausschließlich für die subkutane Injektion entwickelt wurden.

Für jede Injektion muss eine neue, sterile Injektionsnadel benutzt werden.

Bevor eine Patrone in den Terrosa Pen eingesetzt wird, ist stets das Verfalldatum auf dem Patronenetikett zu prüfen. Um Medikationsfehler zu vermeiden ist sicherzustellen, dass bei der ersten Anwendung einer neuen Patrone noch mindestens 28 Tage bis zu ihrem Verfalldatum verbleiben.

Das Datum der ersten Injektion aus einer Patrone ist auch auf dem Umkarton von Terrosa zu vermerken (siehe freigelassene Stelle auf dem Umkarton nach „Erster Gebrauch:“).

Vor dem erstmaligen Gebrauch des Injektors muss der Patient die dem Pen beigelegte Bedienungsanleitung des Pens gelesen und verstanden haben.

Nach jeder Injektion muss der Pen wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Die Patrone darf nach dem ersten Gebrauch und während der 28-tägigen Anwendungszeit nicht wieder aus dem Pen entfernt werden.

Jede Patrone muss 28 Tage nach ihrem ersten Gebrauch ordnungsgemäß entsorgt werden, auch wenn sie noch nicht völlig leer ist.

Die Terrosa-Injektionslösung darf nicht in eine Spritze umgefüllt werden.

Leere Patronen dürfen nicht wieder befüllt werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/16/1159/001 [1 Patrone]
EU/1/16/1159/002 [3 Patronen]
EU/1/16/1159/003 [Packung mit Patrone und Pen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Januar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

10.11.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt