

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natpar® 25 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Natpar® 50 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Natpar® 75 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 Natpar® 100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Natpar 25 Mikrogramm
 Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA)* in 71,4 Mikroliter Lösung.
 Jede Patrone enthält 350 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 50 Mikrogramm
 Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 50 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
 Jede Patrone enthält 700 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 75 Mikrogramm
 Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 75 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
 Jede Patrone enthält 1.050 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

Natpar 100 Mikrogramm
 Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung.
 Jede Patrone enthält 1.400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA).

* Das in *E. coli* mittels DNS-Rekombinationstechnik hergestellte Parathyroidhormon (rDNA) ist identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
 Jede Dosis enthält 0,32 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
 Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Natpar ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus angezeigt, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allgemeines
 Die Therapie muss durch einen Arzt oder anderes qualifiziertes medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hypoparathyreoidismus überwacht werden.

Ziel der Behandlung mit Natpar ist ein kontrollierter Blutcalciumspiegel und die Verminderung der Symptome (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Optimierung der Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels sollte im Einklang mit den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Hypoparathyreoidismus erfolgen.

Vor Einleitung und während der Behandlung mit Natpar:

- Sicherstellen, dass die 25-OH-Vitamin-D-Speicher hinreichend sind.
- Sicherstellen, dass die Serumspiegel von Magnesium im Referenzbereich liegen.

Dosierung

Zu Beginn der Therapie mit Natpar

1. Die Behandlung wird mit 50 Mikrogramm einmal täglich als subkutane Injektion in den Oberschenkel (täglich wechselnd) begonnen. Wenn das Serumcalcium vor der Anwendung > 2,25 mmol/l beträgt, kann eine Initialdosis von 25 Mikrogramm erwogen werden.
2. Bei Patienten, die aktives Vitamin D anwenden und deren Serumcalcium vor der Anwendung über 1,87 mmol/l liegt, wird die Dosis des aktiven Vitamin D um 50 % gesenkt.
3. Bei Patienten, die Calciumpräparate einnehmen, bleibt die supplementierte Calciumdosis gleich.
4. Vor der Anwendung ist die Serumcalcium-Konzentration innerhalb von 2 bis 5 Tagen zu messen. Wenn das Serumcalcium vor der Anwendung unter 1,87 mmol/l oder über 2,55 mmol/l liegt, muss die Messung am nächsten Tag wiederholt werden.
5. Abhängig vom gemessenen Serumcalcium-Wert und der klinischen Beurteilung (d. h. Anzeichen und Symptome von Hypokalzämie oder Hyperkalzämie) wird die Dosis von aktivem Vitamin D oder Calciumpräparat oder beidem angepasst. Im Folgenden sind die für die gemessenen Serumcalciumspiegel empfohlenen Anpassungen für Natpar, aktives Vitamin D und Calciumpräparat angegeben.

Siehe Tabelle

6. Die Schritte 4 und 5 werden wiederholt, bis die angezielten Serumcalciumspiegel vor der Anwendung im Bereich von 2,0–2,25 mmol/l liegen, aktives Vitamin D abgesetzt worden ist und die Calcium-supplementierung zur Erfüllung des Tagesbedarfs ausreicht.

Anpassung der Natpar-Dosierung nach der Einleitungsphase

Während der Titrierung muss die Serumcalcium-Konzentration überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Natpar-Dosis kann etwa alle 2–4 Wochen schrittweise um jeweils 25 Mikrogramm bis auf eine tägliche Höchstdosis von 100 Mikrogramm erhöht werden. Eine

Serumcalcium vor der Anwendung	Als Erstes anpassen	Als Zweites anpassen	Als Drittes anpassen
	Natpar	Formen von aktivem Vitamin D	Calciumpräparat
Über der Normobergrenze (2,55 mmol/l)*	Reduktion oder Absetzen von Natpar erwägen und Neubeurteilung durch Messen des Serumcalciums	Verringern oder absetzen**	Verringern
Höher als 2,25 mmol/l und unter der Normobergrenze (2,55 mmol/l)*	Reduktion erwägen	Verringern oder absetzen**	Keine Änderung, oder verringern, wenn aktives Vitamin D vor diesem Titrierungsschritt bereits abgesetzt wurde
Kleiner oder gleich 2,25 mmol/l und über 2 mmol/l	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
Unter 2 mmol/l	Erhöhung nach mindestens 2–4 Wochen unter stabiler Dosis erwägen	Erhöhen	Erhöhen

* Der Wert der Normobergrenze kann je nach Labor variieren
 ** Absetzen bei Patienten, die die geringste verfügbare Dosis erhalten

Abdosierung auf ein Minimum von 25 Mikrogramm kann jederzeit erfolgen.

Es wird empfohlen, 8–12 Stunden nach der Natpar-Anwendung die Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegel zu messen. Wenn nach der Anwendung der Serumcalciumspiegel über der Normobergrenze liegt, zuerst aktives Vitamin D und Calciumpräparate reduzieren und den Fortschritt überwachen. Bevor eine Auftitrierung auf eine höhere Natpar-Dosis erwogen wird, sollten die Messungen der Serumcalciumspiegel vor und nach der Anwendung wiederholt werden und die Messwerte innerhalb eines akzeptablen Bereichs liegen. Wenn der Serumcalciumspiegel nach der Anwendung über der Normobergrenze bleibt, sollte die orale Calciumsupplementierung weiter reduziert oder ganz abgesetzt werden (siehe auch Tabelle zur Anpassung unter *Zu Beginn der Therapie mit Natpar*).

Unabhängig von der Höhe der Natpar-Dosis ist die Dosis zu reduzieren, wenn nach der Anwendung der Albumin-korrigierte Serumcalciumspiegel über der Normobergrenze liegt und aktives Vitamin D und orales Calcium vollständig abgesetzt wurden, oder wenn der Patient Symptome zeigt, die auf eine Hyperkalzämie hindeuten (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, muss Natpar so bald wie praktisch möglich angewendet werden. Abhängig von den auftretenden Hypokalzämie-Symptomen muss zusätzlich exogenes Calcium zugeführt und/oder aktives Vitamin D eingenommen werden.

Unterbrechen oder Abbruch der Behandlung

Ein abruptes Unterbrechen oder Abbrechen der Natpar-Therapie kann eine schwere Hypokalzämie zur Folge haben. Wenn die Therapie mit Natpar vorübergehend oder dauerhaft abgebrochen wird, müssen begleitend die Serumcalciumspiegel überwacht und bei Bedarf die Zufuhr von exogenem Calcium und/oder aktivem Vitamin D angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 5.2.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtscore von 7 bis 9 auf der Child-Pugh-Skala) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natpar bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Natpar kann vom Patienten selbst angewendet werden. Die Patienten müssen vom verschreibenden Arzt oder medizinischem Fachpersonal eine Schulung zur richtigen Injektionstechnik erhalten, besonders beim ersten Gebrauch.

Jede Dosis muss einmal täglich als subkutane Injektion abwechselnd in einen der Oberschenkel gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zum Gebrauch des Pen-Injektors, siehe Abschnitt 6.6 und die Hinweise in der Packungsbeilage.

Natpar darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Natpar ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei denen eine Strahlentherapie des Skeletts durchgeführt wird oder wurde
- mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen
- bei denen zu Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko für Osteosarkome besteht, etwa Patienten mit der Knochenkrankheit Morbus Paget oder Erbkrankheiten
- mit unklarer Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase
- mit Pseudohypoparathyreoidismus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Jedes Mal, wenn Natpar bei einem Patienten angewendet wird, sollten unbedingt der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels notiert werden, um die jeweilige Charge dem Patienten zuordnen zu können.

Ziel der Behandlung mit Natpar ist es, einen Serumcalciumspiegel zu erreichen, der vor der nächsten Anwendung bei 2,0–2,25 mmol/l und 8–12 Stunden nach der Anwendung unter 2,55 mmol/l liegt.

Überwachung der Patienten während der Therapie

Während der Behandlung mit Natpar müssen die Serumcalciumspiegel vor der Injektion und in einigen Fällen auch nach der Anwendung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer multizentrischen klinischen Studie waren die Albumin-korrigierten Serumcalcium- (ACSC) Werte 6–10 Stunden nach der Injektion durchschnittlich 0,25 mmol/l höher als die Werte vor der Injektion. Der höchste beobachtete Anstieg betrug 0,7 mmol/l. Wenn nach der Anwendung eine Hyperkalzämie beobachtet wird, kann, selbst bei akzeptablen Calciumspiegeln vor der Anwendung, eine Reduktion der Calcium-, Vitamin-D- oder Natpar-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkalzämie

Fälle von Hyperkalzämien wurden in klinischen Studien mit Natpar beschrieben. Eine Hyperkalzämie trat häufig während der Titrierungsphase auf, in der die Dosierungen für orales Calcium, aktives Vitamin D und Natpar angepasst wurden. Das Risiko

einer Hyperkalzämie lässt sich minimieren, wenn die empfohlene Dosierung und die Hinweise zur Überwachung eingehalten und die Patienten zu Symptomen einer Hyperkalzämie befragt werden. Sollte sich eine schwere Hyperkalzämie entwickeln (> 3,0 mmol/l oder mit Symptomen und über der Normobergrenze), sollte eine Hydratation und ein vorübergehendes Absetzen von Natpar, Calcium und aktivem Vitamin D erwogen werden, bis die Serumcalcium-Werte wieder im Normbereich liegen. Anschließend kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Natpar, Calcium und aktivem Vitamin D in geringeren Dosen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hypokalzämie

Hypokalzämie, eine häufig auftretende klinische Manifestation von Hypoparathyreoidismus, wurde in klinischen Studien mit Natpar berichtet. Die meisten in den klinischen Studien aufgetretenen Hypokalzämie-Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt. Nach dem Absetzen von Natpar war das Risiko einer schwerwiegenden Hypokalzämie am größten. Wenn Natpar vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wird, müssen begleitend die Serumcalciumspiegel überwacht und bei Bedarf die Zufuhr von exogenem Calcium und/oder aktivem Vitamin D erhöht werden. Das Risiko einer Hypokalzämie lässt sich minimieren, wenn die empfohlene Dosierung und die Hinweise zur Überwachung eingehalten und die Patienten zu Symptomen einer Hypokalzämie befragt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Begleitende Anwendung mit Herzglykosiden

Eine Hyperkalzämie beliebiger Ursache kann eine Prädisposition für Digitalis-Toxizität hervorrufen. Bei Patienten, die Natpar begleitend zu Herzglykosiden (wie Digoxin oder Digitoxin) anwenden, müssen die Serumcalcium- und Herzglykosidspiegel kontrolliert und die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Nieren- oder Lebererkrankung

Da Patienten mit schwerer Nieren- oder Lebererkrankung in den klinischen Studien nicht beurteilt wurden, sollte Natpar bei ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung bei jungen Erwachsenen

Bei jungen erwachsenen Patienten mit offener Epiphysenfuge sollte Natpar nur mit Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für ein Osteosarkom bestehen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Die Anzahl der in die klinischen Studien zu Natpar eingeschlossenen Probanden im Alter von 65 Jahren und älter war nicht ausreichend um festzustellen, ob sich das Ansprechen dieser Probanden von dem jüngerer Probanden unterscheidet.

Tachyphylaxie

Bei einigen Patienten kann die calciumsteigernde Wirkung von Natpar mit der Zeit abnehmen. Das Ansprechen des Serumcalciumspiegels auf die Anwendung von Natpar sollte daher in Abständen überwacht werden, um derartige Befunde festzustellen. Diagnostisch sollte das Vorliegen

einer Tachyphylaxie in Betracht gezogen werden.

Bei einem niedrigen Serumspiegel von 25-OH-Vitamin D kann das erwünschte Ansprechen des Serumcalciums auf Natpar durch eine geeignete Supplementierung wiederhergestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die inotrope Wirkung von Herzglykosiden wird durch den Serumcalciumspiegel beeinträchtigt. Die kombinierte Anwendung von Natpar und Herzglykosiden (z. B. Digoxin oder Digitoxin) kann bei den Patienten eine Prädisposition für Digitalis-Toxizität hervorrufen, wenn sie eine Hyperkalzämie entwickeln. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Herzglykosiden und Natpar durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei allen Arzneimitteln mit Auswirkungen auf den Serumcalciumspiegel (z. B. Lithium, Thiazide) sollten die Serumcalciumspiegel der Patienten überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Alendronsäure und Natpar kann zu einer Verringerung der calciumsparenden Wirkung führen, was sich störend auf die Normalisierung des Serumcalciums auswirken kann. Die gleichzeitige Anwendung von Natpar und Bisphosphonaten wird nicht empfohlen.

Natpar ist ein Protein, das nicht von wirkstoffmetabolisierenden Enzymen in den Lebermikrosomen (z. B. Cytochrom-P450-Isoenzyme) verstoffwechselt wird und diese auch nicht hemmt. Natpar ist nicht proteingebunden und hat ein geringes Verteilungsvolumen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Natpar bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine

Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für die Schwangere oder den Fetus kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob während der Schwangerschaft eine Therapie mit Natpar eingeleitet bzw. abgebrochen werden soll. Dabei sind sowohl die bekannten Risiken der Therapie als auch der Nutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Natpar in die Muttermilch übergeht.

Die zur Verfügung stehenden pharmakologischen Daten vom Tier zeigen, dass Natpar in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Natpar zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natpar auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Die tierexperimentellen Daten weisen nicht auf eine Einschränkung der Fertilität hin.

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

Natpar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da neurologische Symptome auf einen unkontrollierten Hypoparathyreoidismus hinweisen können, müssen Patienten mit Kognitions- oder Aufmerksamkeitsstörungen angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Natpar behandelten Patienten waren Hyperkalzämie, Hypokalzämie und die damit verbundenen klinischen Manifestationen einschließlich Kopfschmerz, Diarrhö, Erbrechen, Parästhesie, Hypoästhesie und Hyperkalzurie. In den klinischen Studien waren die Reaktionen im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und vorübergehend. Sie ließen sich durch Anpassung der Dosierung von Natpar, Calcium und/oder aktivem Vitamin D behandeln (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der placebokontrollierten Studie bei den mit Natpar behandelten Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10) und häufig (≥ 1/100, < 1/10).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkalzämie und Hypokalzämie wurden häufig während der Titrierungsphase beobachtet. Nach dem Absetzen von Natpar war das Risiko einer schwerwiegenden Hypokalzämie am größten (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der placebokontrollierten Studie trat bei 9,5% (8/84) der mit Natpar behandelten Patienten und bei 15% (6/40) der mit Placebo behandelten Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle auf. Alle Reaktionen waren in ihrem Schweregrad leicht oder mäßig ausgeprägt.

Immunogenität

Den potenziell immunogenen Eigenschaften peptidhaltiger Arzneimittel entsprechend, kann die Anwendung von Natpar die Entwicklung von Antikörpern auslösen. In der placebokontrollierten Studie mit Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus lag die Inzidenz von Anti-Parathyroidhormon- (PTH)

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie, Hypokalzämie	Hypomagnesiämie†, Tetanie†
Psychiatrische Erkrankungen		Angst†, Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*†, Hypoästhesie†, Parästhesie†	Somnolenz*
Herzerkrankungen		Palpitationen*†
Gefäßerkrankungen		Hypertonie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö*†, Übelkeit*, Erbrechen*	Schmerzen Oberbauch*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie*, Muskelspasmen†	Muskelzucken†, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems†, Myalgie†, Nackenschmerzen†, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hyperkalzurie†, Pollakisurie†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie*, Brustkorbschmerz†, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst*
Untersuchungen		Anti-PTH-Antikörper positiv, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt†, Vitamin D erniedrigt

* Potenziell mit Hyperkalzämie zusammenhängende Anzeichen und Symptome, die in den klinischen Studien beobachtet wurden.

† Potenziell mit Hypokalzämie zusammenhängende Anzeichen und Symptome, die in den klinischen Studien beobachtet wurden.

Antikörpern bei 8,8 % (3/34) bzw. bei 5,9 % (1/17) bei Patienten, die 24 Wochen lang einmal täglich subkutane Dosen von 50 bis 100 Mikrogramm Natpar bzw. Placebo erhalten hatten.

In allen klinischen Studien mit Patienten mit Hypoparathyreoidismus lag nach einer Behandlung mit Natpar über bis zu 4 Jahre die Immunogenitätsrate bei 17/87 (19,5 %), ohne erkennbare Tendenz zu einer Erhöhung im Laufe der Zeit. Die 17 Patienten hatten niedrige Anti-PTH-Antikörpertiter. Drei von ihnen wurden später Antikörper-negativ. Der erkennbar transitorische Charakter der Antikörperentwicklung auf PTH ist wahrscheinlich durch den niedrigen Titer bedingt. Drei dieser Patienten hatten Antikörper mit neutralisierender Aktivität; diese Patienten zeigten dauerhaft eine klinische Reaktion ohne Hinweis auf immunbedingte Nebenwirkungen.

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

Eine Überdosis kann Hyperkalzämie verursachen, deren Symptome Palpitationen, EKG-Veränderungen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl und Kopfschmerz sein können. Schwere Hyperkalzämie kann eine lebensbedrohliche Erkrankung sein, die eine dringende medizinische Versorgung und engmaschige Überwachung erfordert (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormone und Analoga, ATC-Code: H05AA03

Wirkmechanismus

Das endogene Parathyroidhormon (PTH) wird von den Nebenschilddrüsen als Polypeptid aus 84 Aminosäuren sezerniert. PTH wirkt über Parathyroidhormon-Rezeptoren auf der Zelloberfläche des Knochen-, Nieren- und Nervengewebes. Die Parathyroidhormon-Rezeptoren gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

PTH hat verschiedene entscheidende physiologische Funktionen: Es spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Serumspiegel von Calcium und Phosphat, die innerhalb enger Grenzen konstant gehalten werden müssen, bei der Regulierung der renalen Calcium- und Phosphatausscheidung, der Aktivierung von Vitamin D und der Aufrechterhaltung eines normalen Knochenumsatzes.

Natpar wird mittels DNS-Rekombinationstechnik in *E. coli* hergestellt und ist identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons.

Pharmakodynamische Wirkungen

PTH (1–84) ist der wichtigste Regulator der Calciumhomöostase im Plasma. PTH (1–84) erhöht in den Nieren die renale tubuläre Rückresorption von Calcium und fördert die Ausscheidung von Phosphat.

Die Hauptwirkung von PTH ist eine Erhöhung der Serumcalcium-Konzentration, die Verringerung der Calciumausscheidung im Urin und die Senkung der Phosphatkonzentrationen im Serum.

Natpar hat die gleiche primäre Aminosäuresequenz wie endogenes Parathyroidhormon, daher kann erwartet werden, dass es auch die gleiche physiologische Funktion hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von Natpar bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus wird aus 1 randomisierten, placebokontrollierten Studie und einer offenen Verlängerungsstudie abgeleitet. In diesen Studien wurde Natpar von den Patienten selbstständig angewendet. Die Tagesdosis betrug dabei 25 bis 100 Mikrogramm als subkutane Injektion.

Studie 1 – REPLACE

Ziel dieser Studie war die Aufrechterhaltung des Serumcalciums mit Natpar bei gleichzeitiger Verringerung oder vollständigem Verzicht auf die Einnahme von Calcium und aktivem Vitamin D. Es handelte sich um eine 24-wöchige randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie. In dieser Studie wurden Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, die Calcium und aktive Formen von Vitamin D (Vitamin-D-Metaboliten oder -Analoga) erhielten, randomisiert einer Behandlung mit Natpar (n = 84) bzw. Placebo (n = 40) zugewiesen. Das durchschnittliche Alter betrug 47,3 Jahre (Bereich: 19 bis 74 Jahre), 79 % der Patienten waren weiblich. Der Hypoparathyreoidismus bestand bei den Patienten im Durchschnitt seit 13,6 Jahren.

Bei der Randomisierung wurden die aktiven Formen von Vitamin D um 50 % reduziert und die Patienten einer Behandlung mit Natpar 50 Mikrogramm täglich bzw. Placebo zugewiesen. Auf die Randomisierung folgten eine 12-wöchige Phase mit Aufdosierung der Natpar-Dosis und eine 12-wöchige Dosiserhaltungsphase.

Neunzig Prozent der randomisierten Patienten schlossen die 24 Behandlungswochen ab.

In den Wirksamkeitsanalysen galten diejenigen Probanden als Responder, die drei Komponenten eines dreiteiligen Ansprechkriteriums erfüllten. Für die Definition eines Responders wurde ein zusammengesetzter primärer Wirksamkeitseffekt verwendet: eine gegenüber dem prätherapeutischen Wert um mindestens 50 % reduzierte Dosis des aktiven Vitamin D UND eine gegenüber dem prätherapeutischen Wert um mindestens 50 % reduzierte Dosis Calcium p. o. UND eine gegenüber dem prätherapeutischen

Wert unveränderte oder normalisierte Albumin-korrigierte Gesamtkonzentration des Serumcalciums ($\geq 1,875$ mmol/l), die die Normobergrenze der Laborwerte nicht überschritten hat.

Am Ende der Behandlung hatten 46/84 (54,8 %) der mit Natpar behandelten Patienten den primären Endpunkt erreicht, gegenüber 1/40 (2,5 %) Patienten des Placebo-Arms ($p < 0,001$).

Von den Patienten, die die Studie abschlossen, waren in der Woche 24 insgesamt 34/79 (43 %) der Natpar-Patienten unabhängig von einer Behandlung mit aktivem Vitamin D und erhielten nicht mehr als 500 mg Calciumcitrat, verglichen mit 2/33 (6,1 %) der Placebo-Patienten ($p < 0,001$).

Bei 69 % (58/84) der randomisiert der Natpar-Therapie zugewiesenen Probanden lag die Reduktion der oralen Calciumgabe bei ≥ 50 %, verglichen mit 7,5 % (3/40) der Probanden, die randomisiert dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren. Die gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert beobachtete durchschnittliche prozentuale Veränderung der oralen Calciumgabe betrug $-51,8$ % ($\sigma 44,6$) bei den Probanden unter Natpar, verglichen mit 6,5 % ($\sigma 38,5$) im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Außerdem verringerte sich bei 87 % (73/84) der mit Natpar behandelten Patienten die Zufuhr von aktivem Vitamin D p. o. um ≥ 50 %, verglichen mit 45 % (18/40) im Placebo-Arm.

Studie 2 – RACE

Studie 2 ist eine offene Langzeit-Verlängerungsstudie mit täglicher subkutaner Anwendung von Natpar bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus, die die vorigen Studien mit Natpar abgeschlossen hatten.

Insgesamt 49 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten Dosen von 25 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 75 Mikrogramm oder 100 Mikrogramm/Tag über etwa 40 Monate (durchschnittlich 1067 Tage, Bereich: 41 bis 1287 Tage).

Die Ergebnisse belegen die Dauerhaftigkeit der physiologischen Wirkungen von Natpar über 36 Monate, d. h. eine Aufrechterhaltung der durchschnittlichen Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegel ($n = 36$, $2,06 \pm 0,17$ mmol/l), einen Rückgang der gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert beobachteten Calciumausscheidung im Urin ($n = 36$, $-1,21 \pm 5,5$ mmol/24 h), einen Rückgang des Serum-Phosphats ($n = 36$, $-0,22 \pm 0,29$ mmol/l) und eine Aufrechterhaltung eines normalen Calcium-Phosphat-Produkts ($n = 35$, $< 4,4$ mmol²/l²).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Natpar eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Hypoparathyreoidismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Natpar nach subkutaner Anwendung im Oberschenkel von Probanden mit Hypoparathyreoidismus entsprach der nach Anwendung von Parathyroidhormon in Oberschenkel und Abdomen bei gesunden Frauen in der Postmenopause beobachteten Pharmakokinetik.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Natpar betrug 53 %.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung hat Natpar ein Verteilungsvolumen von 5,35 l im Fließgleichgewicht.

Biotransformation

Wie Studien *in vitro* und *in vivo* gezeigt haben, erfolgt die Clearance von Natpar vorwiegend über die Leber; die Nieren spielen dabei eine geringere Rolle.

Elimination

In der Leber wird Parathyroidhormon durch Kathepsine aufgespalten. In den Nieren werden Parathyroidhormon und C-terminale Fragmente durch die glomeruläre Filtration geklärt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Parathyroidhormon (rDNA) wurde in einer offenen PK-/PD-Studie beurteilt, in der 7 Patienten mit Hypoparathyreoidismus einzelne subkutane Dosen von 50 und 100 Mikrogramm erhielten. Die Studie beinhaltete eine 7-tägige Auswaschphase zwischen den Anwendungen.

Die maximale Plasmakonzentration (durchschnittlicher T_{max}) von Natpar tritt innerhalb von 5 bis 30 Minuten auf. Nach 1 bis 2 Stunden wird ein zweiter, gewöhnlich niedrigerer Spitzenwert erreicht. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 3,02 bzw. 2,83 Stunden bei einer Dosis von 50 bzw. 100 Mikrogramm. Die nach 12 Stunden auftretenden maximalen Erhöhungen des Serumcalciums betragen durchschnittlich etwa 0,125 mmol/l bzw. 0,175 mmol/l bei einer Dosis von 50 Mikrogramm bzw. 100 Mikrogramm.

Wirkung auf den Mineralstoffwechsel

Die durch eine Behandlung mit Natpar herbeigeführte Erhöhung der Serumcalciumkonzentration bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus ist dosisabhängig. Nach einer Einzelinjektion von Parathyroidhormon (rDNA) erreicht die durchschnittliche Calcium-Gesamtkonzentration ihren Maximalwert nach 10 bis 12 Stunden. Nach der Anwendung hält die kalzämische Reaktion länger als 24 Stunden an.

Calciumausscheidung im Urin

Durch die Behandlung mit Natpar geht die Calciumausscheidung im Urin um 13 % bzw. 23 % (Dosis von 50 bzw. 100 Mikrogramm) zurück, wobei der Nadir zwischen 3 bis 6 Stunden nach Anwendung erreicht

wird. Nach 16 bis 24 Stunden sind die prätherapeutischen Werte wieder erreicht.

Phosphat

Nach einer Natpar-Injektion sinken die Serumphosphatspiegel in den ersten 4 Stunden proportional zu den PTH (1–84)-Spiegeln und bleiben für 24 Stunden nach der Injektion konstant.

Aktives Vitamin D

Nach etwa 12 Stunden erreicht der Serumspiegel von 1,25-(OH)₂D nach einer Einzeldosis von Natpar sein Maximum; nach 24 Stunden sind die prätherapeutischen Werte in etwa wieder erreicht. Die beobachtete Erhöhung der Serumspiegel von 1,25-(OH)₂D war bei der 50-Mikrogramm-Dosis stärker als bei der 100-Mikrogramm-Dosis, vermutlich aufgrund der direkten Hemmung des Nierenenzym 25-Hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase durch das Serumcalcium.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer pharmakokinetischen Studie mit Probanden ohne Hypoparathyreoidismus wurden 6 Männer und 6 Frauen mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation 7–9 [Grad B]) mit einer entsprechenden Gruppe von 12 Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Nach einer Einzeldosis von 100 Mikrogramm subkutan waren bei den Probanden mit mäßiger Funktionsstörung die C_{max} -Werte und die baselin-korrigierten C_{max} -Werte durchschnittlich 18 % bis 20 % höher als bei den Probanden mit normaler Leberfunktion. Hinsichtlich der Konzentrations-Zeit-Verläufe für das Gesamtcalcium im Serum gab es zwischen den beiden Leberfunktionsgruppen keine manifesten Unterschiede. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird für Natpar keine Dosisanpassung empfohlen. Zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik nach einer subkutanen Natpar-Einzeldosis von 100 Mikrogramm wurde an 16 Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) > 80 ml/min) und 16 Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion beurteilt. Die durchschnittliche Maximalkonzentration (C_{max}) von PTH nach Gabe von 100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) an Probanden mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{cr} 30 ml bis 80 ml/min) war etwa 23 % höher als die bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtete. Die anhand der AUC_{0-last} und der baselin-korrigierten AUC_{0-last} gemessene PTH-Exposition war etwa 3,9 % bzw. 2,5 % höher als die bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtete.

Ausgehend von diesen Ergebnissen, ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{cr} 30 ml bis 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich. Mit Patienten unter Nierendialyse wurden keine Studien durchgeführt. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine pharmakokinetischen Daten zu pädiatrischen Patienten verfügbar.

Ältere Patienten

Die Anzahl der in die klinischen Studien zu Natpar eingeschlossenen Probanden im Alter von 65 Jahren und älter war nicht ausreichend um festzustellen, ob sich das Ansprechen dieser Probanden von dem jüngerer Probanden unterscheidet.

Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht wurden in der REPLACE-Studie keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet.

Körpergewicht

Eine Dosisanpassung nach Gewicht ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität, Fertilitätstoxizität und allgemeinen Reproduktionstoxizität und zur lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ratten, die 2 Jahre lang täglich Injektionen von Natpar erhielten, zeigten eine dosisabhängig übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Knochentumoren einschließlich Osteosarkomen, höchstwahrscheinlich aufgrund eines nicht genotoxischen Mechanismus. Aufgrund der Unterschiede in der Knochenphysiologie von Ratten und Menschen ist die klinische Relevanz dieser Befunde nicht bekannt. In klinischen Studien wurden keine Osteosarkome beobachtet.

Weder die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung bei Ratten, noch die embryofetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen oder die prä-/postnatale Entwicklung bei Ratten wurden durch Natpar ungünstig beeinflusst. Eine geringe Menge von Natpar wird in die Milch säugender Ratten abgegeben.

Bei Affen, die tägliche subkutane Dosen über 6 Monate erhielten, zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von renaler tubulärer Mineralisation bei Expositionsniveaus, die das 2,7-Fache des klinischen Expositionsniveaus bei Anwendung der Höchstdosis betragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Natriumchlorid
Mannitol
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel
Metacresol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Rekonstitution wurde für maximal 14 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2°C–8°C) und während des 14-tägigen Verwendungszeitraumes für maximal 3 Tage bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen nicht über 25°C nachgewiesen.

Den Pen mit der rekonstituierten Patrone fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.

Die Patrone in ihrem Patronenhalter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die gläserne Doppelkammer-Patrone im Patronenhalter besteht aus Typ-I-Glas mit 2 Gummistopfen aus Bromobutyl und einer Bördekkappe (Aluminium) mit Gummidichtung aus Bromobutyl.

Natpar 25 Mikrogramm

Jede Patrone in dem violetten Patronenhalter enthält 350 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 50 Mikrogramm

Jede Patrone in dem roten Patronenhalter enthält 700 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 75 Mikrogramm

Jede Patrone in dem grauen Patronenhalter enthält 1050 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Natpar 100 Mikrogramm

Jede Patrone in dem blauen Patronenhalter enthält 1400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) als Pulver in der ersten Kammer und 1000 Mikroliter Lösungsmittel in der zweiten Kammer (entsprechend 14 Dosen).

Packungsgröße: Umkarton mit 2 Patronen.

Die unterschiedlichen Stärken sind anhand der Farbe des Umkartons/der Patrone erkennbar:

25 Mikrogramm – Violett
50 Mikrogramm – Rot
75 Mikrogramm – Grau
100 Mikrogramm – Blau

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parathyroidhormon (rDNA) wird mithilfe der Patrone mit einem wiederverwendbaren Pen injiziert. Jeder Pen darf nur von einem

einigen Patienten benutzt werden. Für jede Injektion ist eine neue sterile Nadel zu verwenden. Es müssen Pen-Nadeln der Größe 31 G x 8 mm verwendet werden. Nach der Rekonstitution muss die Flüssigkeit farblos und praktisch frei von Fremdpartikeln sein. Parathyroidhormon (rDNA) darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält.

Während oder nach der Rekonstitution NICHT SCHÜTTELN, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffes führen kann.

Vor der Benutzung des wiederverwendbaren Pens die Bedienungsanleitung in der Gebrauchsinformation beachten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1078/001
EU/1/15/1078/002
EU/1/15/1078/003
EU/1/15/1078/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

04/2017

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt