

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Preotact 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 1,61 mg Parathyroidhormon, entsprechend 14 Dosen.

Nach der Rekonstitution enthält jede Dosis von 71,4-Mikroliter 100 Mikrogramm Parathyroidhormon, hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli*.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Preotact ist indiziert zur Behandlung der Osteoporose von Patientinnen in der Postmenopause, die ein hohes Frakturrisiko aufweisen (siehe auch unter Abschnitt 5.1.).

Eine signifikante Abnahme der Inzidenz an Wirbelfrakturen, nicht jedoch an Hüftfrakturen, ist nachgewiesen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Parathyroidhormon beträgt 100 Mikrogramm, welche einmal täglich appliziert wird.

Bei unzureichender Aufnahme mit der Nahrung sollten die Patienten zusätzlich Calcium und Vitamin-D erhalten.

Nach derzeitiger Datenlage empfiehlt sich eine kontinuierliche Behandlung mit Preotact bis zu 24 Monate (siehe Abschnitt 4.4).

Im Anschluss an eine Preotact-Therapie können die Patienten mit einem Bisphosphonat behandelt werden, um eine zusätzliche Steigerung der Knochenmineraldichte zu erzielen (siehe Abschnitt 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Preotact darf daher bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtscore von 7 bis 9 auf der Child-Pugh-Skala) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Preotact darf daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Preotact bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es gibt keine relevante Anwendung von Preotact bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung von Osteoporose bei hohem Frakturrisiko.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung an das Lebensalter ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Dosis wird als subkutane Injektion in das Abdomen appliziert.

Die Patienten sind in der korrekten Injektionstechnik zu unterweisen (siehe Abschnitt 6.6). Eine Bedienungsanleitung für die Patienten zur korrekten Anwendung des Pens ist der Faltschachtel beigelegt.

Vorsichtsmaßnahmen die vor Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels zu beachten sind
Zur Anleitung zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Preotact ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen Parathyroidhormon oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- mit anamnestischer bzw. akuter Strahlentherapie des Skeletts
- mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen
- mit vorbestehender Hyperkalzämie und anderen Störungen des Phosphat-Calcium-Metabolismus
- mit metabolischen Knochenkrankheiten ausgenommen primäre Osteoporose (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Morbus Paget)
- mit unklarer Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase
- mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion
- mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung der Patienten während der Therapie

Nach Beginn einer Preotact-Therapie sollten die Patientinnen nach 1, 3 und 6 Monaten auf erhöhte Calciumwerte im Serum- und/oder Urin kontrolliert werden. Eine Überwachung über 6 Monate hinaus wird bei Patienten, deren Gesamtcalcium im Serum nach 6 Monaten im Referenzbereich liegt, nicht empfohlen.

Unter der Therapie mit Preotact wurde ein erhöhter Calciumspiegel im Serum beobachtet. Die Calcium-Konzentrationen im Serum erreichen 6 bis 8 Stunden nach Applikation der Dosis ein Maximum und kehren normalerweise 20 bis 24 Stunden nach jeder Parathyroidhormon-Gabe zum Ausgangswert zurück. Blutproben zur Kontrolle des Calciumspiegels sollten deshalb frühestens 20 Stunden nach der letzten Injektion entnommen werden.

Management eines erhöhten Calciumspiegels im Serum

Bei Patienten mit anhaltend erhöhtem Serumcalcium (Werte über der Obergrenze des Referenzbereichs) sollte man mögliche Grunderkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus) ausschließen. Findet sich keine zugrunde liegende Erkrankung, sollte man nach folgendem Prozedere verfahren:

- zusätzliche Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr sollte beendet werden
- die Applikationshäufigkeit von Preotact sollte auf 100 Mikrogramm jeden 2. Tag reduziert werden
- bei weiterhin erhöhten Werten sollte die Preotact-Therapie abgebrochen und der Patient bis zur Normalisierung der erhöhten Spiegel überwacht werden.

Vorsicht ist angebracht bei

Patienten mit bekannter Hyperkalzurie

Preotact wurde an Patienten mit vorbestehender Hyperkalzurie untersucht. Bei diesen Patienten war das Risiko einer Zunahme der bestehenden Hyperkalzurie unter Preotact eher erhöht.

Patienten mit Urolithiasis

Preotact wurde bei Patienten mit manifester Urolithiasis nicht untersucht. Preotact sollte bei Patienten mit manifester oder anamnestischer Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, die Herzglykoside erhalten

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die Herzglykoside erhalten, da bei einer möglichen Hyperkalzämie das Risiko eine Digitalis-Intoxikation besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Dauer der Behandlung

Studien an Ratten deuten unter langfristiger Anwendung von Preotact auf eine erhöhte Inzidenz an Osteosarkomen hin (siehe Abschnitt 5.3). Die Manifestation von Osteosarkomen wurde jedoch nur unter Dosen beobachtet, die zu einer ≥ 27 -fach höheren systemischen Exposition führten als die 100-Mikrogramm-Dosis beim Menschen. Bis zum Vorliegen zusätzlicher klinischer Daten sollte die empfohlene Behandlungszeit von 24 Monaten nicht überschritten werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Parathyroidhormon ist ein natürliches Peptid, das nicht von mikrosomalen Wirkstoff-metabolisierenden Leberenzymen (z. B. Cytochrom-P450-Isoenzyme) verstoffwechselt wird und diese auch nicht inhibiert. Darüber hinaus liegt Parathyroidhormon nicht in proteingebundener Form vor und besitzt ein niedriges Verteilungsvolumen. Infolgedessen würde man keine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln erwarten, sodass auch keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln durchgeführt wurden. Im Rahmen des klinischen Programms ließ sich kein Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen beobachten.

Angesichts des Wirkmechanismus könnte die gleichzeitige Applikation von Preotact und Herzglykosiden mit einer Pflüchdisposition der Patienten für toxische Digitaliswirkungen einhergehen, falls sich eine Hyperkalzämie entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Parathyroidhormon bei Frauen im gebärfähigen Alter, in der Schwangerschaft und Stillzeit. Tierstudien zur Reproduktionstoxizität sind unvollständig (siehe Abschnitt 5.3)

Parathyroidhormon sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter, in der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Da unter der Therapie mit Preotact Episoden von Schwindel beschrieben sind, sollten die Patienten bis zum Abklingen der Symptome auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Erkenntnisse zu Nebenwirkungen basieren auf zwei placebokontrollierten Studien mit 2.642 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, von denen 1.341 Parathyroidhormon erhielten. Etwa 71,4 % der Patientinnen unter Parathyroidhormon berichteten über mindestens eine Nebenwirkung.

Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie spiegeln die bekannten pharmakodynamischen Wirkungen von Parathyroidhormon auf den Gastrointestinaltrakt, die Niere und den Knochen wider. Eine Hyperkalzämie wurde von 25,3 % der Patientinnen und Hyperkalzurie von 39,3 % der Patientinnen unter Preotact berichtet. Die Hyperkalzämie war vorübergehender Natur und wurde am häufigsten in den ersten 3 Behandlungsmonaten berichtet. Sie ließ sich im Rahmen des klinischen Programms durch Überwachung der Laborwerte und Anwendung eines vorab definierten Management-Algorithmus beherrschen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die einzige weitere häufig berichtete Nebenwirkung war Übelkeit.

Die unten stehende Tabelle bietet eine Übersicht über Nebenwirkungen, bei denen die Inzidenz in der Parathyroidhormon - Gruppe mindestens 0,5% höher ist als in der Placebo - Gruppe. Folgende Kategorien werden für die Festlegung einer Rangfolge der Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), darin eingeschlossen Einzelfälle.

Klassifikation nach Organsystemen

	Parathyroidhormon n=1341 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	
Influenza	0,5
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Sehr häufig</i>	
Hyperkalzämie	25,3
<i>Häufig</i>	
Erhöhter Calciumspiegel im Blut	3,1
<i>Gelegentlich</i>	
Erhöhter Alkalische Phosphatasespiegel im Blut	0,8
Anorexie	0,6
Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut	0,6
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	
Kopfschmerzen	9,3
Schwindel	3,9
<i>Gelegentlich</i>	
Geschmacksstörung	0,8
Geruchstäuschung	0,7
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	
Palpitationen	1,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	
Übelkeit	13,5
<i>Häufig</i>	

Erbrechen	2,5
Obstipation	1,8
Dyspepsie	1,3
Diarrhoe	1,0
<i>Gelegentlich</i>	
Bauchschmerzen	0,8

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Häufig

Muskelkrämpfe	1,1
Schmerzen in den Extremitäten	1,1
Rückenschmerzen	1,0

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig

Hyperkalzurie	39,3
---------------	------

Häufig

Erhöhter Calcium/Kreatinin-Quotient im Urin	2,9
Erhöhter Calciumspiegel im Urin	2,2

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Erythem an der Einstichstelle	2,6
Müdigkeit	1,8
Asthenie	1,2

Gelegentlich

Irritation an der Einstichstelle	0,9
----------------------------------	-----

Preotact steigert die Harnsäure-Serumkonzentrationen. Von allen Studienteilnehmern, die 100 Mikrogramm Parathyroidhormon erhalten hatten, wiesen 8 (0,6 %) einen Anstieg der Harnsäure im Blut und 5 (0,4 %) eine Hyperurikämie auf. Obwohl auch Gicht, Arthralgie und Nephrolithiasis zu den berichteten Nebenwirkungen zählten, ist der Zusammenhang mit den erhöhten Harnsäurespiegeln infolge der Applikation von Preotact nicht vollständig gesichert.

Antikörper gegen Parathyroidhormon

In einer großen klinischen Phase-III-Studie ließen sich bei 3 % der Frauen unter Preotact im Vergleich zu 0,2 % der Frauen unter Placebo Antikörper gegen Preotact nachweisen. Bei diesen Frauen mit positivem Titer fand sich kein Hinweis auf Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen, auf Konsequenzen für die BMD-Antwort oder auf Auswirkungen auf das Serumcalcium.

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Im Rahmen des klinischen Preotact-Programms wurde über versehentliche Überdosierungen berichtet.

Preotact wurde in Einzeldosen bis zu 5 Mikrogramm/kg und in Form von wiederholten Dosen bis zu 3 Mikrogramm/kg/Tag über 3 Tage bzw. bis zu 2,5 Mikrogramm/kg/Tag über 7 Tage appliziert. Die möglicherweise zu erwartenden Folgen einer Überdosierung umfassen verzögert auftretende Hyperkalzämie sowie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kopfschmerzen.

Management bei einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Preotact existiert nicht. Die Therapie bei Verdacht auf Überdosierung sollte beinhalten: vorläufiges Absetzen von Preotact, Überwachung des Serumcalciums und Durchführung geeigneter unterstützender Maßnahmen wie Hydratation. Angesichts der relativ kurz anhaltenden pharmakologischen Aktivität von Preotact sollten weitere Maßnahmen nicht erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Parathyroidhormone und Analoga, ATC-Code: H05AA03.

Wirkmechanismus

Preotact enthält rekombinantes humanes Parathyroidhormon, das mit dem kompletten, 84 Aminosäuren umfassenden, körpereigenen Polypeptid identisch ist.

Zu den physiologischen Wirkungen von Parathyroidhormon zählen die Stimulation der Osteogenese durch direkte Effekte auf die knochenbildenden Zellen (Osteoblasten), die indirekte Steigerung der intestinalen Calciumresorption sowie eine Zunahme der tubulären Rückresorption von Calcium und der Ausscheidung von Phosphat über die Nieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkungen von Parathyroidhormon auf das Skelett hängen vom Muster der systemischen Exposition ab. Vorübergehende Anstiege der Parathyroidhormonspiegel nach subkutaner Injektion von Preotact stimulieren die Knochenneubildung an trabekulären und kortikalen (periostalen und/oder endostalen) Knochenoberflächen durch bevorzugte Stimulation der osteoblastischen im Vergleich zur osteoklastischen Aktivität.

Wirkungen auf die Calciumkonzentrationen im Serum

Parathyroidhormon ist der wichtigste Regulator der Calciumhomöostase im Serum. Als Antwort auf subkutane Dosen von Preotact (100 Mikrogramm Parathyroidhormon) steigt der Gesamt-Serumspiegel von Calcium nach und nach an und erreicht etwa 6 bis 8 Stunden nach Applikation der Dosis die Maximalkonzentration (mittlerer Anstieg bei 129 Patienten: 0,15 mmol/l). In der Regel ist 24 Stunden nach der Applikation der Calciumspiegel im Serum wieder auf seinen Ausgangswert abgesunken.

Basierend auf zwei placebo-kontrollierten Studien, in denen 2.642 postmenopausale osteoporotische Frauen eingeschlossen waren, wiesen 25,3 % der Patientinnen die mit Preotact behandelt wurden im Vergleich zu 4,3 % der mit Placebo behandelten Patientinnen eine Hyperkalzämie auf. Die Hyperkalzämie war vorübergehend und wurde am häufigsten in den ersten drei Behandlungsmonaten beobachtet. Sie wurde während des klinischen Programms durch Überwachung der Laborwerte und die Anwendung eines vorher festgelegten Algorithmus gehandhabt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit

Effekt auf die Inzidenz von Frakturen

Bei der zulassungsrelevanten Studie handelte es sich um eine 18-monatige, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (TOP) zur Wirkung von Preotact auf die Frakturinzidenz bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose.

Insgesamt 2.532 Patientinnen (1.286 Preotact und 1.246 Placebo) im Alter von 45 bis 94 Jahren (8,1 % waren 45-54 Jahre und 11,4 % \geq 75 Jahre alt) erhielten nach Randomisierung entweder Preotact 100 Mikrogramm/Tag oder Placebo mit täglich zusätzlich Calcium (700 mg) und Vitamin-D (400 I.E.).

Insgesamt hatten etwa 19 % der Patientinnen aus jeder Behandlungsgruppe zu Beginn der Studie bereits mindestens 1 Wirbelfraktur erlitten. Der mittlere Ausgangswert des lumbalen T-Score betrug etwa -3,0 in beiden Behandlungsgruppen.

Von den 2.532 randomisierten Patientinnen in der ITT Gruppe erlitten insgesamt 59 Patientinnen wenigstens 1 neue Wirbelfraktur, und zwar 42 (3,37 %) unter Placebo und 17 (1,32 %) unter Preotact, $p=0,001$. Die Patientinnen aus der Preotact-Behandlungsgruppe wiesen somit gegenüber denen der Placebo-Gruppe nach 18 Monaten ein um 61% reduziertes relatives Risiko für eine neue Wirbelfraktur auf.

Um eine oder mehrere neue Wirbelfrakturen zu verhindern, mussten aus der Gesamtpopulation 48 Frauen über einen Median von 18 Monaten behandelt werden. Bei den Patientinnen mit anamnestischer Fraktur errechnete sich eine Anzahl zu behandelnder Patientinnen (NNT) von 21.

Hinsichtlich der Inzidenz an nonvertebralen klinischen Frakturen fand sich zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied: 5,52 % unter Preotact vs. 5,86 % unter Placebo.

Die relevanteste Verbesserung der Frakturrate zeigte sich bei Patientinnen mit hohem Frakturrisiko, wie beispielweise Patientinnen mit vorbestehenden Frakturen und bei Patientinnen mit einem T-Score der Lendenwirbelsäule von ≤ -3 .

Relativ wenige Patientinnen, die weniger als 5 Jahre in der Postmenopause und zwischen 45 und 54 Jahre alt waren, waren in die Phase-III-Studie einbezogen (2-3 %). Die Ergebnisse für diese Personen zeigten keine Unterschiede zu den Ergebnissen der gesamten Studie.

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

In der zulassungsrelevanten Studie steigerte Preotact die BMD in der Lendenwirbelsäule innerhalb von 18 Behandlungsmonaten um 6,5 %, während unter Placebo die BMD um 0,3 % abnahm ($p < 0,001$). Am Studienendpunkt fanden sich signifikante Anstiege der BMD der Hüfte unter Preotact (insgesamt, Schenkelhals, Trochanter): um 1,0, 1,8 bzw. 1,0 % versus -1,1, -0,5 bzw. -0,6 % unter Placebo ($p < 0,001$).

Die Fortsetzung der Therapie bis zu 24 Monate in einer offenen Verlängerung dieser Studie bewirkte eine kontinuierliche Zunahme der BMD. Der Anstieg gegenüber den BMD-Ausgangswerten der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses betrug bei den mit Preotact behandelten Patientinnen 6,8 % bzw. 2,2 %.

Die Wirkungen von Preotact auf die Knochenarchitektur wurden mithilfe der quantitativen Computertomographie (QCT) und der peripheren QCT untersucht. Die volumetrisch bestimmte trabekuläre BMD an der Lendenwirbelsäule war nach 18 Monaten gegenüber dem Ausgangswert um 38 % angestiegen. In ähnlicher Weise hatte die volumetrische trabekuläre BMD an der Hüfte insgesamt um 4,7 % zugenommen. Vergleichbare Anstiege ließen sich am Schenkelhals, am Trochanter und im intertrochantären Bereich nachweisen. Die Therapie mit Preotact reduzierte die volumetrische BMD des kortikalen Knochens (gemessen am distalen Radius und in Schaftmitte der Tibia), während der periostale Umfang sowie Indizes der kortikalen Knochenstärke erhalten blieben.

In der 24-monatigen Studie zur Kombinationstherapie mit Alendronat (PaTH) wurden ebenfalls die Wirkungen von Preotact auf die Knochenarchitektur mithilfe der QCT untersucht. Die volumetrische trabekuläre BMD der Lendenwirbelsäule zeigte unter einer Preotact-Monotherapie, bzw. einer Kombination aus Preotact und Alendronat bzw. einer Alendronat-Monotherapie nach 12 Monaten eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert um 26, 13 bzw. 11 %. In ähnlicher Weise hatte die volumetrische trabekuläre BMD an der Hüfte insgesamt in den 3 Gruppen um 9, 6 bzw. 2 % zugenommen.

Therapie der Osteoporose mit kombinierter oder sequenzieller Therapie

Bei der PaTH-Studie handelte es sich um eine vom National Institute of Health (NIH) gesponserte, randomisierte, placebokontrollierte, 2-jährige, multizentrische Doppelblindstudie mit Preotact und Alendronat als Monotherapie oder Kombinationstherapie bei postmenopausaler Osteoporose. Die Einschlusskriterien erfüllten Frauen zwischen 55 und 85 Jahren mit BMD-T-Scores unter -2,5 oder unter -2 plus mindestens 1 zusätzlichen Risikofaktor für Frakturen. Alle Frauen erhielten als Nahrungszusätze Calcium (400-500 mg) und Vitamin D (400 IU).

Insgesamt wurden 238 postmenopausale Frauen in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Preotact (100 Mikrogramm Parathyroidhormon), Alendronat (10 mg) oder die Kombination beider Wirkstoffe. Das Follow-up erstreckte sich über 12 Monate. Im zweiten Jahr der Studie erhielten die Frauen aus der ursprünglichen Preotact-Gruppe randomisiert entweder Alendronat oder ein Placebo

gleichen Aussehens, während man den Frauen aus den beiden anderen Gruppen Alendronat verabreichte.

Zu Beginn der Studie wiesen insgesamt 165 Frauen (69 %) einen T-Score unter -2,5 auf und 112 Frauen (47 %) hatten seit der Menopause wenigstens 1 Fraktur erlitten.

Nach einjähriger Therapie fanden sich folgende Ergebnisse: die Zunahme der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert erwies sich in der Preotact- und in der Kombinations-therapie-Gruppe als vergleichbar (6,3 versus 6,1 %), war jedoch in der Alendronat-Gruppe etwas schwächer ausgeprägt (4,6 %). Der BMD-Anstieg an der Hüfte insgesamt betrug in den 3 Gruppen 0,3, bzw. 1,9 bzw. 3,0 %.

Am Ende des zweiten Jahres (12 Monate nach Absetzen von Preotact) fand sich eine im Mittel 12,1 %-ige Zunahme der mittels Doppelenergieröntgenabsorptiometrie (DXA) bestimmten Wirbelsäulen-BMD bei Patientinnen, die Alendronat im zweiten Jahr erhalten hatten. Diejenigen Patientinnen, denen man während des zweiten Jahres Placebo verabreicht hatte, zeigten einen mittleren prozentualen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um 4,1 %, jedoch eine leichte Abnahme im Vergleich zu den Werten am Ende der 12-monatigen Preotact-Therapie. Die mittlere Änderung der Hüft-BMD nach einjähriger Alendronat-Therapie bestand aus einer Zunahme gegenüber dem Ausgangswert um 4,5 %, während sie nach 1 Jahr unter Placebo durch eine Abnahme um 0,1 % gekennzeichnet war.

Eine Studie an 180 postmenopausalen Frauen hat ergeben, dass Preotact in Kombination mit einer Hormonersatztherapie (HRT) im Vergleich zu einer alleinigen HRT die lumbale BMD nach 12 Monaten signifikant steigerte (7,1 % vs. 1,1 %, $p < 0,001$). Die Wirksamkeit der Kombination erwies sich als unabhängig vom Alter, von der Baseline-Knochenumsatzrate und von der Baseline-BMD.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die subkutane Injektion von 100 Mikrogramm Parathyroidhormon in das Abdomen bewirkt einen raschen Anstieg des Parathyroidhormon-Plasmaspiegels und erreicht ein Maximum 1 bis 2 Stunden nach Applikation der Dosis. Die mittlere Halbwertszeit liegt bei etwa 1,5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von 100 Mikrogramm Parathyroidhormon nach subkutaner Injektion in das Abdomen beträgt 55 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-state nach intravenöser Applikation beträgt etwa 5,4 l. Die interindividuelle Variabilität des Verteilungsvolumens von Parathyroidhormon wird mit circa 40 % angegeben.

Biotransformation

Parathyroidhormon wird durch einen Rezeptor-vermittelten hepatischen Prozess in effizienter Weise aus dem Blut eliminiert und in kleinere Peptidfragmente aufgespalten. Die vom Aminoterminus stammenden Fragmente werden intrazellulär weiter abgebaut, wogegen die Fragmente vom Carboxyterminus wieder dem Blutkreislauf zugeführt werden und der renalen Clearance unterliegen. Diese Fragmente vom Carboxyterminus sollen an der Regulation der Parathyroidhormon-Aktivität beteiligt sein. Unter normalen physiologischen Bedingungen beträgt der Anteil des kompletten Parathyroidhormons (1-84) an den zirkulierenden Formen des Moleküls lediglich 5 - 30 %, der vom Carboxyterminus stammenden Fragmente hingegen 70 - 95 %. Nach einer subkutanen Preotact-Dosis liegt der Anteil der C-terminalen Fragmente an den zirkulierenden Formen des Wirkstoffs bei etwa 60 - 90 %.

Die systemische Clearance von Parathyroidhormon (45,3 l/h) nach einer intravenösen Dosis liegt nahe am normalen Leberplasmafluss und ist mit einer ausgeprägten hepatischen Metabolisierung des Wirkstoffs vereinbar. Die interindividuelle Variabilität der systemischen Clearance beträgt etwa 15 %.

Elimination

Parathyroidhormon wird in der Leber und – in geringerem Umfang – in den Nieren abgebaut. Parathyroidhormon wird nicht in seiner ursprünglichen Form aus dem Körper ausgeschieden. Zirkulierende Carboxy-terminale Fragmente unterliegen einer renalen Filtration und werden bei der anschließenden tubulären Rückresorption in noch kleinere Einheiten aufgespalten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Im Rahmen einer Studie an 6 Männern und 6 Frauen mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion zeigte sich ein mäßiger Anstieg von ungefähr 20 % des in der Baseline, korrigierten Wertes der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) von Parathyroidhormon im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe von 12 Probanden mit intakter Leberfunktion.

Untersuchungen an Patienten mit schwergradig eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht durchgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die AUC und die C_{\max} von Parathyroidhormon waren leicht erhöht (22 % beziehungsweise 56 %) in einer Gruppe von 8 männlichen und 8 weiblichen Personen mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min) im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe von 16 Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Die Pharmakokinetik von Parathyroidhormon bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Altersspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Preotact ließen sich nicht nachweisen (Altersbereich: 47 – 88 Jahre). Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht

Das Arzneimittel wurde ausschließlich an postmenopausalen Frauen untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität, Fertilitäts- und generellen Reproduktionstoxizität sowie zur lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Affen, die tägliche subkutane Dosen über 6 Monate erhielten, zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von renaler tubulärer Mineralisation bei Expositionsniveaus unterhalb des klinischen Expositionsniveaus.

Ratten, die nahezu lebenslang tägliche Injektionen erhielten, zeigten eine dosisabhängig übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Knochentumoren einschließlich Osteosarkomen, höchstwahrscheinlich aufgrund eines epigenetischen Mechanismus. Wegen der Unterschiede in der Knochenphysiologie von Ratten und Menschen besitzen diese Befunde wahrscheinlich keine wesentliche klinische Relevanz. In klinischen Studien wurden keine Osteosarkome beobachtet.

Untersuchungen zur fetalen, entwicklungsbezogenen, perinatalen oder postnatalen Toxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob rekombinantes humanes Parathyroidhormon in die Milch von Säugetieren übertritt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Pulver

Mannitol
Citronensäure-Monohydrat
Natriumchlorid
Salzsäure 10 % (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Metacresol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Rekonstituierte Lösung: Chemische und physikalische Stabilität wurde für 28 Tage bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen. Während des 28-tägigen Verwendbarkeitsintervalls kann die rekonstituierte Lösung bis zu 7 Tage bei Temperaturen unter 25°C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Den Fertigen in der äußeren Verpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösung: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nach der Rekonstituierung kann der Fertigen außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen unter 25°C bis zu 7 Tage während des 28-tägigen Verwendbarkeitsintervalls aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel wird in einem Fertigen, der eine Doppelkammer Patrone enthält, geliefert.

Das Verschlussystem des Behältnisses besteht aus der Doppelkammer-Patrone, einem mittigen Stopfen, einer Börde(k)appe (mit Gummidichtung) zur Abdichtung der ersten Kammer, in der sich das lyophilisierte Pulver befindet, und einem Verschlussstopfen zur Abdichtung der zweiten Kammer, die das Lösungsmittel für die Rekonstitution enthält.

Patrone: Glastyp I.

Stopfen (beide): Brombutyl-Kautschuk, grau.

Börde(k)appe (mit Gummidichtung): Aluminium, mit einer Gummidichtung aus Brombutyl-Kautschuk.

Jede Patrone eines Fertigen enthält 1,61 mg Parathyroidhormon und 1,13 ml Lösungsmittel (14 Dosen).

Preotact ist in Packungsgrößen zu 2 Fertigen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Preotact wird mit Hilfe eines Fertigpens appliziert. Jeder Pen darf nur von einem einzelnen Patienten benutzt werden. Für jede Injektion ist eine neue sterile Nadel zu verwenden. Der Pen kann mit Standard-Injektionsnadeln für Pens benutzt werden. Der Inhalt der Patrone wird im Inneren des Pens rekonstituiert. Nach der Rekonstitution sollte eine klare und farblose Flüssigkeit entstanden sein.

NICHT SCHÜTTELN; Schütteln kann zur Denaturierung des Wirkstoffes führen.

Preotact darf nicht angewendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält. Für die Anwendung des Pens lesen Sie bitte die Bedienungsanleitung.

Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/339/003

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 24.04.2006

Datum der letzten Verlängerung: 24.04.2011

9. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffes biologischen Ursprungs

Boehringer-Ingelheim Austria GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Österreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Dänemark

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 03 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton (2Fertigpens)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Preotact 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen
Parathyroidhormon

2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 1,61 mg Parathyroidhormon, entsprechend 14 Dosen.
Nach der Rekonstitution enthält jede Dosis von 71,4 Mikroliter 100 Mikrogramm Parathyroidhormon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Salzsäure, Metacresol, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Jeder Fertigpen enthält 1,61 mg Parathyroidhormon in Pulverform und 1,13 ml Lösungsmittel.

2 Fertigpens pro Packung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Rekonstituierte Lösung nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Rekonstituierte Lösung: 28 Tage

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Fertigpen (vor Rekonstitution): Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. Bewahren Sie die Fertigpens im Umkarton auf um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigpen (nach Rekonstitution): Im Kühlschrank lagern (2 °C 8 °C). Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Nach erfolgter Rekonstitution des Arzneimittels kann der Fertigpen während der 28-tägigen Verwendbarkeit bis zu 7 Tage unter 25 °C gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/339/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Preotact

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Preotact 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Parathyroidhormon
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,61 mg Parathyroidhormon und 1,13 ml Lösungsmittel (14 Dosen)

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Packungsbeilage: Information für den Anwender

Preotact 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen Parathyroidhormon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Preotact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Preotact beachten?
3. Wie ist Preotact anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Preotact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Preotact und wofür wird es angewendet?

Preotact wird zur Therapie der Osteoporose bei Frauen mit hohem Risiko für Knochenbrüche nach den Wechseljahren angewendet. Osteoporose ist eine Krankheit, die den Knochen ausdünt und brüchig macht. Frauen nach den Wechseljahren sind besonders häufig betroffen. Da die Krankheit langsam fortschreitet, werden Sie möglicherweise zunächst keine Symptome wahrnehmen. Wenn Sie aber an Osteoporose erkrankt sind, weisen Sie eine erhöhte Anfälligkeit für Knochenbrüche auf, insbesondere solche der Wirbelsäule, der Hüftgelenke und der Handgelenke. Die Krankheit kann sich auch durch Rückenschmerzen, abnehmende Körpergröße und vermehrte Krümmung der Wirbelsäule bemerkbar machen.

Preotact reduziert das Risiko für Wirbelbrüche, weil es Ihre Knochenqualität und -festigkeit verbessert.

Es wurde nicht gezeigt, dass Preotact das Risiko für Brüche der Hüfte reduziert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Preotact beachten?

Preotact darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Parathyroidhormon oder einen der sonstigen Bestandteile (aufgeführt in Abschnitt 6) von Preotact reagieren,
- wenn bei Ihnen eine Strahlentherapie des Skeletts durchgeführt wird oder wurde,
- wenn bei Ihnen Knochenkrebs festgestellt wurde,
- wenn Sie hohe Calciumspiegel im Blut oder andere Störungen des Calciumphosphat-Stoffwechsels aufweisen,
- wenn Sie an anderen Knochenkrankheiten leiden (einschließlich Hyperparathyreoidismus oder Paget-Krankheit),
- wenn bei Ihnen hohe Konzentrationen an alkalischer Phosphatase (ein Enzym, welches im Körper gebildet wird, und das eine Aussage über Knochen- oder Lebererkrankungen zulässt) gemessen wurden,

- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von Preotact, wenn Sie

- erhöhte Calciumwerte im Urin haben,
- an Nierensteinen leiden oder litten,
- Herzarzneimittel einnehmen (z.B. Digoxin, auch bekannt unter dem Namen Digitalis).

Messung der Calciumwerte im Blut und/oder Urin

Ihr Arzt wird Ihre Reaktion auf die Behandlung in regelmäßigen Zeitabständen untersuchen. Ihr Arzt wird 1, 3 und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit Preotact Blut- und/oder Urinuntersuchungen durchführen, um den Calciumgehalt des Blutes und/oder Urins zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

Preotact sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Preotact zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie sollten Preotact mit Vorsicht anwenden, falls Sie Herzarzneimittel (z.B. Digoxin, auch bekannt unter dem Namen Digitalis) einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenden Sie Preotact nicht an, falls Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Bedienen von Maschinen

Falls Sie sich benommen fühlen, verzichten Sie auf die Teilnahme am Straßenverkehr oder auf das Bedienen von Maschinen, bis es Ihnen wieder besser geht.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis

Das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Preotact anzuwenden?

Wenden Sie Preotact immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Preotact beträgt 100 Mikrogramm pro Tag.

Möglicherweise wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Calcium und Vitamin D einzunehmen. Ihr Arzt wird Sie bezüglich der angemessenen Tagesdosis beraten.

Art der Anwendung

Vor der ersten Anwendung muss das Arzneimittel im Preotact-Fertigpen gemischt werden (lesen Sie dazu bitte die Bedienungsanleitung des Fertigpens). Nach dem Mischen ist der Preotact-Fertigpen zum Gebrauch bereit und das Arzneimittel kann in die Bauchdecke (unter die Haut) injiziert werden. Wenn Sie den Fertigpen nicht mehr benötigen, legen Sie ihn zurück in den Kühlschrank.

Wichtige Informationen zur Anwendung von Preotact

- Injizieren Sie sich Preotact kurz nach Herausnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank.

- Legen Sie den Fertigpen unmittelbar nach der Injektion wieder in den Kühlschrank zurück.
- **Schütteln Sie** den Fertigpen **nicht** (weder vor noch nach der Injektion), weil Sie dadurch das Arzneimittel unwirksam machen könnten.
- Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel und entsorgen Sie die gebrauchte Nadel nach jeder Anwendung.
- Bewahren Sie Ihren Fertigpen niemals mit Nadel auf.
- Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel.
- Teilen Sie Ihren Fertigpen niemals mit anderen Personen.

Hinweise zur Anwendung des Fertigpens entnehmen Sie bitte der Bedienungsanleitung.

Dauer der Behandlung

Wenden Sie Preotact so lange an, wie es Ihnen von Ihrem Arzt verordnet wurde – in der Regel nicht länger als 24 Monate.

Wenn Sie eine größere Menge von Preotact angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie versehentlich mehr als eine Dosis Preotact pro Tag injiziert haben.

Wenn Sie eine Preotact-Dosis vergessen haben

Falls Sie vergessen haben, Preotact zu injizieren (oder Preotact nicht zur richtigen Zeit injizieren konnten), holen Sie die Anwendung noch am selben Tag sobald als möglich nach.

Injizieren Sie niemals mehr als 1 Dosis pro Tag.

Injizieren Sie keine doppelte Dosis, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von Preotact vorzeitig abbrechen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie erwägen, die Behandlung mit Preotact vor Ende der verordneten Behandlungsdauer abzubrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich

Wie alle Arzneimittel kann auch Preotact Nebenwirkungen haben, von denen jedoch nicht jeder betroffen ist.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Anwender betreffen):

- Erhöhter Calciumspiegel im Blut,
- vermehrte Calciumausscheidung mit dem Urin,
- Übelkeit.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Anwender betreffen):

- Rückenschmerzen,
- Verstopfung, Durchfall,
- verminderte Muskelkraft, Muskelkrämpfe, Schwindel,
- Rötung der Haut (Erythema) an der Einstichstelle,
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag,
- Kopfschmerzen,
- Schmerzen in Armen oder Beinen (Extremitäten),
- Magenverstimmung, Erbrechen,
- Müdigkeit.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Anwender betreffen):

- Bauchschmerzen,
- Grippe,
- erhöhte Harnsäurewerte im Blut,
- erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut,
- Hautreizung an der Einstichstelle,
- Appetitlosigkeit,
- Geruchsstörung, Geschmacksstörung.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Preotact aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich und nicht sichtbar aufbewahren.

Sie dürfen Preotact nach dem auf dem Fertigpen nach "EXP" und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Vor dem Mischen

- Nicht über 25 °C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Bewahren Sie den Fertigpen vor Licht geschützt auf.
- **Nach dem Mischen** Lagern Sie den Fertigpen im Kühlschrank bei 2 °C - 8 °C.
- Nicht einfrieren.
- Nach dem Mischen sollten Sie den Fertigpen für maximal 28 Tage im Kühlschrank lagern. Verwenden Sie den Fertigpen nach dem Mischen nicht länger als 28 Tage.
- Nach dem Mischen können Sie Ihren Fertigpen während des 28-tägigen Verwendbarkeitsintervalls **bis zu 7 Tage** außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahren. Verwerfen Sie den Fertigpen, falls Sie ihn nicht korrekt gelagert haben, selbst wenn Sie das Arzneimittel nicht aufgebraucht haben.
- Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb oder gefärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Preotact enthält

Der Wirkstoff ist: Parathyroidhormon. Jeder Fertigpen enthält 1,61 mg Parathyroidhormon, entsprechend 14 Dosen. Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung enthält jede Dosis von 71,4 Mikroliter 100 Mikrogramm Parathyroidhormon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Das Pulver enthält

- Natriumchlorid,
- Mannitol,
- Citronensäure-Monohydrat,
- Salzsäure,
- Natriumhydroxid.

Das Lösungsmittel enthält

- Metacresol
- Wasser für Injektionszwecke.

Wie Preotact aussieht und Inhalt der Packung

Preotact ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen. Preotact wird in einem Fertigpen geliefert, der jeweils eine Patrone enthält. Die erste Kammer enthält 1,61 mg Parathyroidhormon als Pulver und die zweite Kammer enthält 1,13 ml Lösungsmittel.

Preotact ist in Packungsgrößen zu 2 Fertigpens erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland

Hersteller

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am MM/JJJJ

Detaillierte Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Homepage der European Medicines Agency erhältlich: <http://www.ema.europa.eu>

Arzneimittel nicht länger zugelassen

BEDIENUNGSANLEITUNG

PREOTACT

DER FERTIGPEN

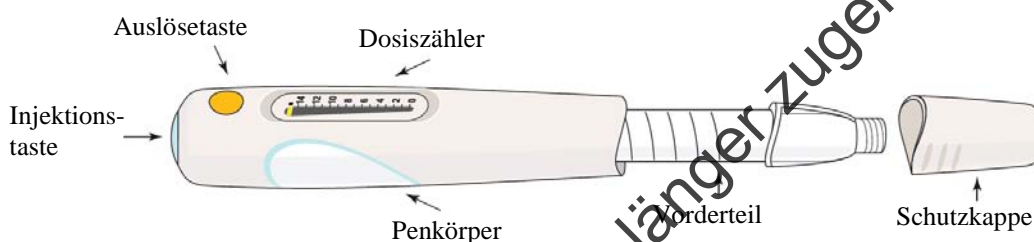
Der Preotact Fertigpen wurde speziell entwickelt, um Ihnen die Anwendung Ihrer Osteoporosetherapie zu vereinfachen.

Bevor Sie die erste Injektion mit einem neuen Fertigpen vornehmen, müssen Sie eine Nadel aufsetzen und das Arzneimittel mischen. Folgen Sie dabei den Angaben dieser Bedienungsanleitung. Mischen Sie immer nur einen Pen.

Der Fertigpen enthält Arzneimittel für 14 Tage.

Jeden Tag müssen Sie überprüfen, ob das Arzneimittel klar ist, eine neue Nadel aufsetzen, die Injektion in die Bauchdecke vornehmen und dann die gebrauchte Nadel entsorgen, bevor Sie Ihren Fertigpen wieder im Kühlschrank (2-8°C) aufbewahren.

Der Fertigpen vor dem Mischen:



Der Fertigpen nach dem Mischen:



Bitte lesen Sie die rot umrandeten Kästchen genau durch – sie enthalten wichtige Informationen

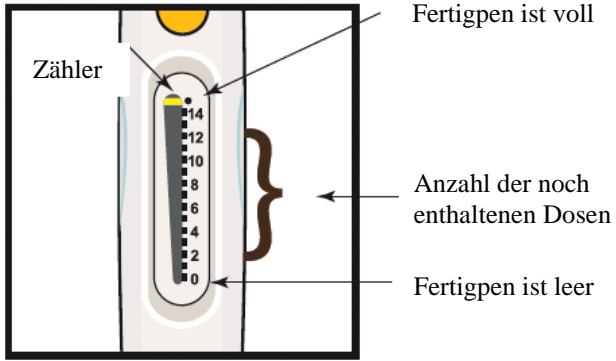
Befolgen Sie diese Schritte, wenn Sie einen neuen Fertigpen verwenden:

- Setzen Sie eine Nadel auf
- Mischen Sie das Arzneimittel
- Entfernen Sie überschüssige Luft (“Entlüften”)
- Injizieren Sie Ihre Tagesdosis oder legen Sie den Fertigpen in den Kühlschrank

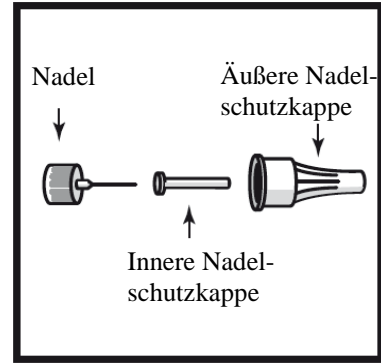
Befolgen Sie diese Schritte bei jeder täglichen Injektion:

- Setzen Sie eine Nadel auf
- Injizieren Sie Ihre Tagesdosis
- Legen Sie den Fertigpen in den Kühlschrank

Der Dosiszähler



Die Nadel

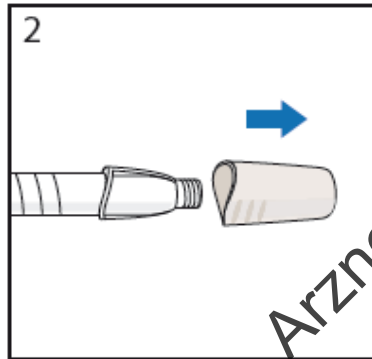


Bei einem neuen Fertigpen steht der Dosiszähler auf ●, und zeigt damit an, dass der Pen voll ist. Steht der Dosiszähler auf 0, ist der Fertigpen leer und Sie müssen einen neuen Fertigpen verwenden.

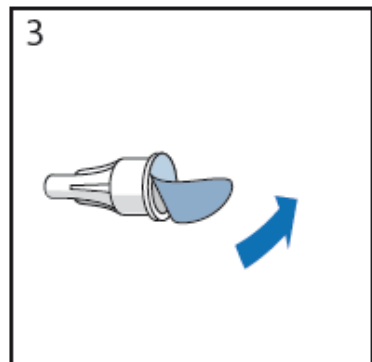
Aufsetzen der Nadel



Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife, bevor Sie den Fertigpen benutzen.

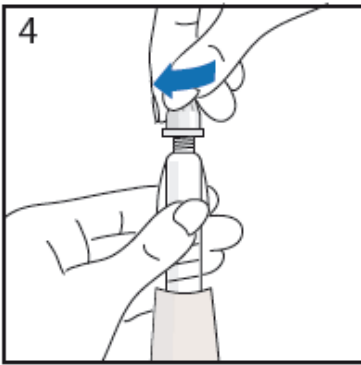


Entfernen Sie die Schutzkappe vom vorderen Ende des Fertigpens.



Ziehen Sie die Papierfolie von der Nadel ab.

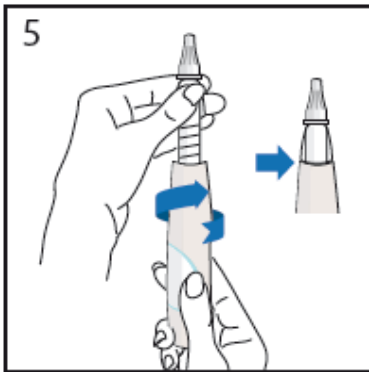
Arzneimittel nicht länger zugelassen



Halten Sie das transparente vordere Teil des Fertigpens fest und schrauben Sie die Nadel bis zum Anschlag auf das vordere Ende des Fertigpens.

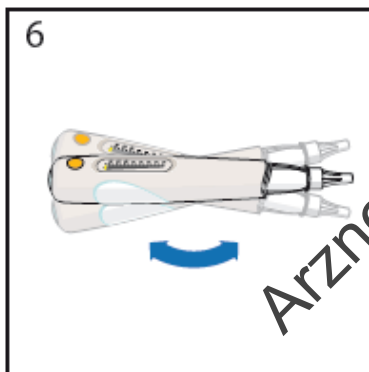
Geben Sie Acht und drücken Sie nicht die gelbe Auslösetaste, während Sie den Fertigpen vorbereiten - falls Sie dies versehentlich tun, wird die blaue Injektionstaste gelöst.
Drücken Sie die blaue Injektionstaste **nicht** zurück, solange Sie in dieser Bedienungsanleitung nicht dazu aufgefordert werden.

Mischen des Arzneimittels



„Klick“

- Halten Sie den Fertigpen mit der Nadel senkrecht nach oben
- Schrauben Sie den Fertigpen solange zusammen, bis das transparente Vorderteil und der Penkörper zusammenstoßen
- Sie hören und spüren am Ende ein **Klicken**.

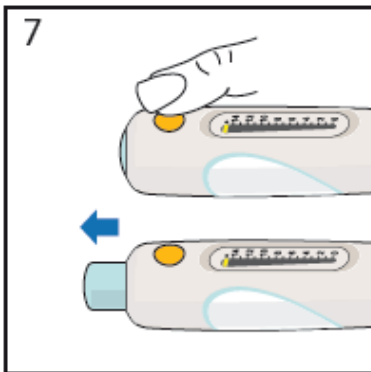


- Schwenken Sie den Fertigpen **vorsichtig** einige Male hin und her, damit sich das Arzneimittel mischt.
- Lassen Sie den Pen für ca. eine Minute ruhen, bis das Arzneimittel vollständig gelöst ist.
- Prüfen Sie, ob das Arzneimittel klar ist.

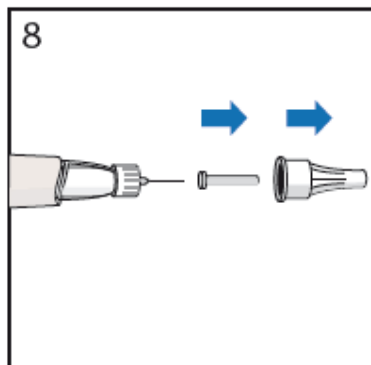
Schütteln Sie den Fertigpen nicht!

Arzneimittel nicht länger zugelassen

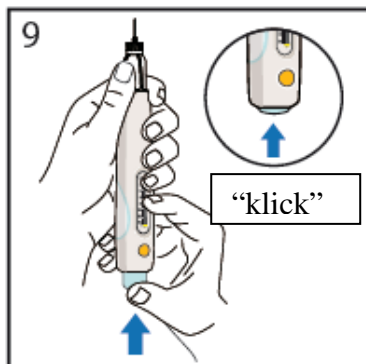
Vorbereitung eines neuen Fertipens für den Gebrauch – Entfernen überschüssiger Luft (Entlüften)



Drücken Sie die gelbe Auslösetaste, um die blaue Injektionstaste zu lösen.



Entfernen Sie beide Schutzkappen von der Nadel. Bewahren Sie die äußere Nadel-Schutzkappe auf, da Sie diese zur Beseitigung der Nadel nach der Injektion benötigen werden.

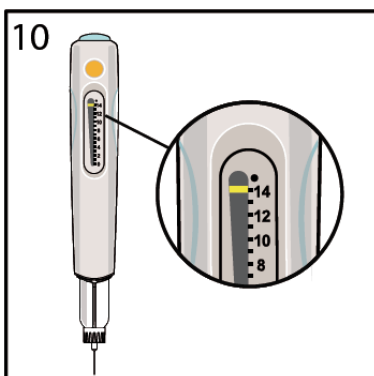


Halten Sie den Fertipen mit der Nadel senkrecht nach oben und drücken Sie die blaue Injektionstaste, bis sie vollständig eingedrückt ist.

Sie werden ein Klicken hören (siehe Bild).

Dieser „Entlüften“ genannte Schritt setzt die meiste überschüssige Luft im Fertipen frei.

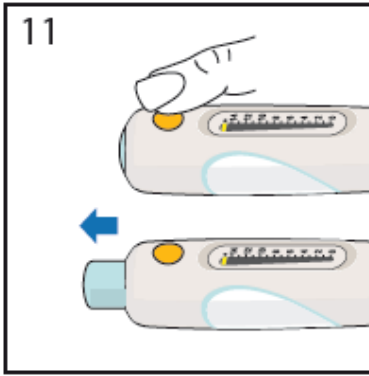
- Diese Schritte sollten Sie jedesmal durchführen, wenn Sie einen **neuen** Fertipen mischen.
- Dabei könnte etwas Arzneimittel-Lösung austreten – das ist normal
- Eine kleine Luftblase könnte im Fertipen zurückbleiben – das ist normal



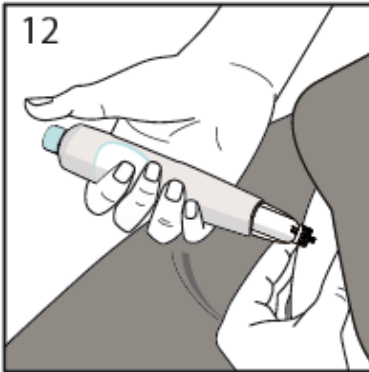
Der Dosiszähler steht nun auf der Zahl 14 und der Fertipen ist einsatzbereit.

Sie können nun gleich Ihre tägliche Injektion vornehmen oder Sie können den Fertipen im Kühlschrank aufbewahren, wie im Abschnitt „Praktische Informationen“ am Ende dieser Bedienungsanleitung beschrieben.

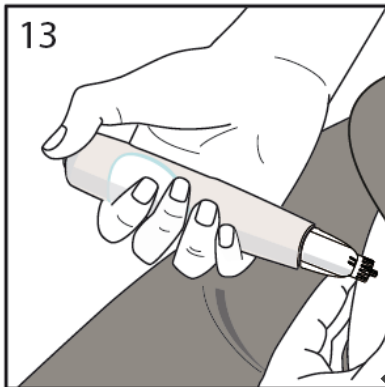
Die tägliche Injektion



- Stellen Sie sicher, dass Sie eine Nadel auf den Fertipen aufgesetzt haben (siehe Bild Nr. 3 und 4).
- Falls Sie soeben einen neuen Fertipen gemischt haben, können Sie die bereits auf den Pen aufgesetzte Nadel verwenden.
- Drücken Sie die gelbe Auslösetaste, um die blaue Injektionstaste zu lösen.

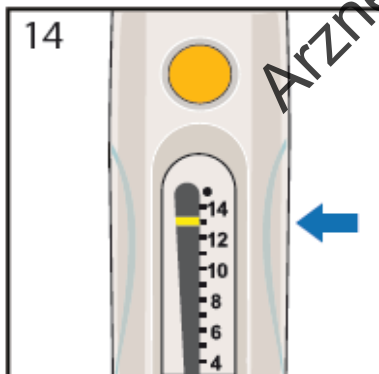


Bilden Sie eine Hautfalte am Bauch und führen Sie die Injektion in einem 90-Grad Winkel durch, so wie von Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester gezeigt.

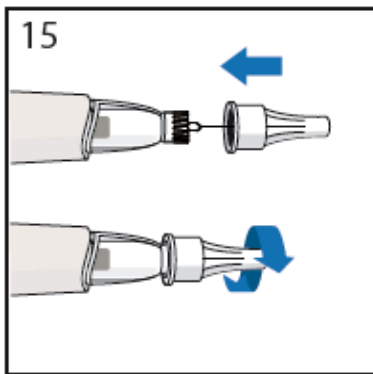


10 Sekunden

Drücken Sie die blaue Injektionstaste, bis sie vollständig eingedrückt ist - **zählen Sie dann langsam bis 10** und ziehen Sie danach die Nadel wieder aus Ihrer Haut.

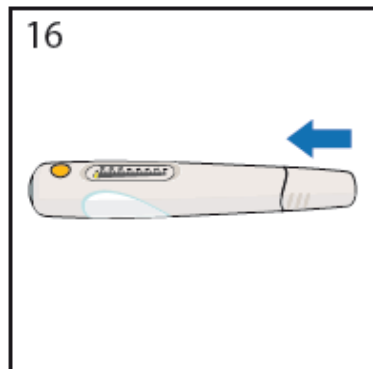


Der Dosiszähler hat sich nun um eine Zahl verringert.



- Setzen Sie die äußere Nadel-Schutzkappe auf.
- Schrauben Sie die Nadel ab.
- Entsorgen Sie die Nadel nach Anweisung Ihres Arztes oder Ihrer Krankenschwester.

Verwenden Sie jede Nadel nur einmal!



Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf den Fertipen und legen Sie den Pen in den Kühlschrank.

Praktische Informationen

- Der Fertipen hat ein aufgedrucktes Verfalldatum; verwenden Sie das Arzneimittel nach Ablauf dieses Datums nicht mehr.
- Das Arzneimittel darf nach dem Mischen nicht länger als 28 Tage verwendet werden.
- Sie können den ungemischten Fertipen bei Temperaturen zwischen 2-25°C aufbewahren.
- Entfernen Sie die Nadel nach jeder täglichen Injektion und legen Sie den Fertipen zurück in den Kühlschrank bei 2° - 8° C.
- Sie können den gemischten Fertipen **bis zu 7 Tage** bei Raumtemperatur zwischen 2-25°C aufbewahren.
- Schützen Sie das Arzneimittel und den Fertipen vor direkter Sonneneinstrahlung.
- Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn es trüb oder verfärbt ist (wenn es nicht klar ist).
- Bewahren Sie den Fertipen nicht mit aufgesetzter Nadel auf.
- Teilen Sie Ihr Arzneimittel nicht mit anderen.
- Wenn Sie den Fertipen fallen lassen, müssen Sie ihn austauschen.