

▼ 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

Yorvipath 168 Mikrogramm/0,56 ml Injektionslösung im Fertigpen
Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml Injektionslösung im Fertigpen
Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Yorvipath besteht aus PTH(1-34), das über einen Linker vorübergehend mit einem Methoxyethylenglykol(mPEG)-Träger konjugiert ist.

Yorvipath 168 Mikrogramm/0,56 ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 168 µg PTH(1-34) in 0,56 ml Lösungsmittel*. Die Konzentration, bezogen auf PTH(1-34), beträgt 0,3 mg/ml. Jeder Fertigpen kann Dosen von 6, 9 oder 12 µg PTH(1-34) abgeben.

Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 294 µg PTH(1-34) in 0,98 ml Lösungsmittel*. Die Konzentration, bezogen auf PTH(1-34), beträgt 0,3 mg/ml. Jeder Fertigpen kann Dosen von 15, 18 oder 21 µg PTH(1-34) abgeben.

Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 420 µg PTH(1-34) in 1,4 ml Lösungsmittel*. Die Konzentration, bezogen auf PTH(1-34), beträgt 0,3 mg/ml. Jeder Fertigpen kann Dosen von 24, 27 oder 30 µg PTH(1-34) abgeben.

* Die Angabe der Stärke bezieht sich auf die Menge des PTH(1-34)-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Trägers.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare und farblose Lösung mit einem pH-Wert von 3,7–4,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Yorvipath ist eine Parathormon(PTH)-Substitutionstherapie, die für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus indiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten oder Angehörigen von Gesundheitsberufen mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose

und Behandlung von Patienten mit Hypoparathyreoidismus eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen für Yorvipath beziehen sich auf µg PTH(1-34). Die Dosis ist individuell für jeden Patienten auf der Grundlage des Blutcalciumspiegels festzulegen. Die optimale Dosis nach der Titration ist die Mindestdosis, die zur Vorbeugung einer Hypokalzämie erforderlich ist. Dies ist die Dosis, bei der der Blutcalciumspiegel im Normalbereich bleibt, ohne dass Bedarf an aktiven Formen von Vitamin D oder an Calciumpräparaten besteht, die über die empfohlene Nahrungsergänzung für die Allgemeinbevölkerung hinausgehen (im Allgemeinen unter 600 mg pro Tag). Die Dosen von aktiven Formen von Vitamin D sowie von Calciumpräparaten müssen vor Beginn und während der Behandlung mit Yorvipath basierend auf dem Calciumwert im Serum angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die die maximale Dosis von 60 µg Yorvipath pro Tag erhalten und weiterhin an Hypokalzämie leiden, ist möglicherweise eine gleichzeitige Gabe von therapeutischem Calcium und/oder aktiven Formen von Vitamin D erforderlich.

Vor Beginn der Behandlung mit Yorvipath

Bei mindestens 1 Laborwert innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Dosis der Behandlung sollte das 25(OH)-Vitamin D im Serum im Normalbereich liegen und das Calcium im Serum sollte stabil im oder leicht unter dem Normalbereich liegen (1,95–2,64 mmol/l [7,8–10,6 mg/dl]).

Beginn der Behandlung mit Yorvipath

Die empfohlene Anfangsdosis ist 18 µg einmal täglich mit anschließenden Dosisanpassungen in Schritten von 3 µg alle 7 Tage (siehe Abbildung 1). Der Dosisbereich ist 6 bis 60 µg pro Tag.

Zu Beginn der Behandlung mit Yorvipath müssen die Dosen von aktivem Vitamin D oder Calciumpräparaten angepasst werden:

- Wenn aktives Vitamin D angewendet wird:
 - Wenn Calcium im Serum $\geq 2,07$ mmol/l [$\geq 8,3$ mg/dl] ist, muss aktives Vitamin D (Calcitriol oder Alfacalcidol) am Tag der ersten Dosis von Yorvipath abgesetzt werden. Die Dosen von Calciumpräparaten sollten beibehalten werden.
 - Wenn Calcium im Serum $< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl] ist, muss aktives Vitamin D am Tag der ersten Dosis von Yorvipath um $\geq 50\%$ reduziert werden. Die Dosen von Calciumpräparaten sollten beibehalten werden.
- Wenn kein aktives Vitamin D angewendet wird:
 - Calciumpräparate sollten am Tag der ersten Dosis von Yorvipath um mindestens 1 500 mg reduziert werden. Werden Dosen von elementarem Calcium ≤ 1 500 mg angewendet, sollten Calciumpräparate ganz abgesetzt werden.
- Wenn Calciumpräparate für den Ernährungsbedarf indiziert sind, kann die Fortführung von Calcium als Nahrungsmittelergänzung in Dosen von ≤ 600 mg pro

Tag in Betracht gezogen werden, statt Calcium ganz abzusetzen.

Dosisanpassung und -erhaltung von Yorvipath

Die Konzentration von Calcium im Serum muss während der Titration überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis von Yorvipath kann in Schritten von 3 µg erhöht werden, wenn mindestens 7 Tage seit der letzten Dosisänderung vergangen sind (siehe Abbildung 1). Die Dosis darf nicht öfter als alle 7 Tage erhöht werden. Als Reaktion auf eine Hyperkalzämie darf die Dosis von Yorvipath nicht öfter als alle 3 Tage in Schritten von 3 µg gesenkt werden (siehe Abbildung 1).

Calcium im Serum sollte 7 Tage nach der ersten Dosis gemessen werden, und anhand von Abbildung 1 ist die richtige Dosierung von Yorvipath, aktivem Vitamin D und Calciumpräparaten zu bestimmen. Nach jeder nachfolgenden Änderung der Dosis von Yorvipath, aktivem Vitamin D oder Calciumpräparaten sollte Calcium im Serum innerhalb von 7 bis 14 Tagen gemessen und Patienten sollten auf klinische Symptome einer Hypokalzämie oder Hyperkalzämie überwacht werden. Die Dosis von Yorvipath, aktivem Vitamin D und/oder Calciumpräparaten sollte entsprechend Abbildung 1 angepasst werden. Änderungen der Dosis von Yorvipath, aktivem Vitamin D oder Calciumpräparaten sind am gleichen Tag vorzunehmen.

Die Erhaltungsdosis sollte die Dosis sein, bei der Calcium im Serum im Normalbereich bleibt, ohne dass Bedarf an aktiven Formen von Vitamin D oder an therapeutischen Dosen von Calcium besteht. Optional können Calciumpräparate in ausreichender Dosis für den Ernährungsbedarf (≤ 600 mg pro Tag) fortgeführt werden. Calcium und 25(OH)-Vitamin D im Serum sollten entsprechend dem Therapiestandard gemessen werden, wenn eine Erhaltungsdosis erreicht wird. Möglicherweise ist die Gabe eines 25(OH)-Vitamin D-Präparats (nicht-aktives Vitamin D) erforderlich, um normale Serumwerte zu erreichen.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 2

Calcium im Serum sehr hoch ($\geq 3,00$ mmol/l [$\geq 12,0$ mg/dl]):

Die Behandlung sollte für 2 bis 3 Tage ausgesetzt werden, und dann sollte das Calcium im Serum erneut kontrolliert werden. Wenn Calcium im Serum nachfolgend $< 3,00$ mmol/l [< 12 mg/dl] ist, sollte die Titration von Yorvipath, aktivem Vitamin D und Calciumpräparaten entsprechend dem zugehörigen Abschnitt der Abbildung 1 anhand des zuletzt bestimmten Blutcalciumspiegels wieder aufgenommen werden. Bleibt der Calciumspiegel im Serum bei $\geq 3,00$ mmol/l [≥ 12 mg/dl], sollte Yorvipath weitere 2 bis 3 Tage ausgesetzt werden, und dann sollte das Calcium im Serum erneut kontrolliert werden. Siehe Abschnitt 4.4 bzgl. Informationen zu Hyperkalzämie.

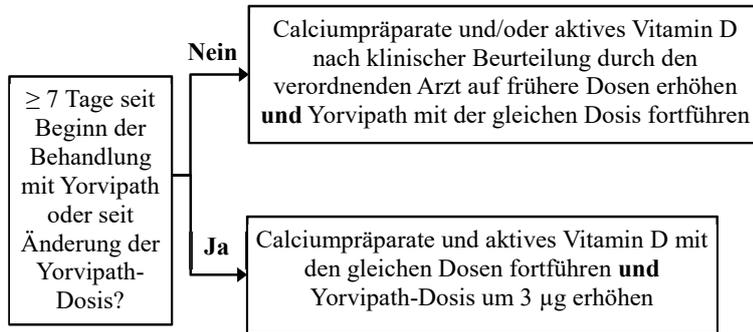
Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis vor weniger als 12 Stunden versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich zu verabreichen. Wenn eine Dosis vor mehr

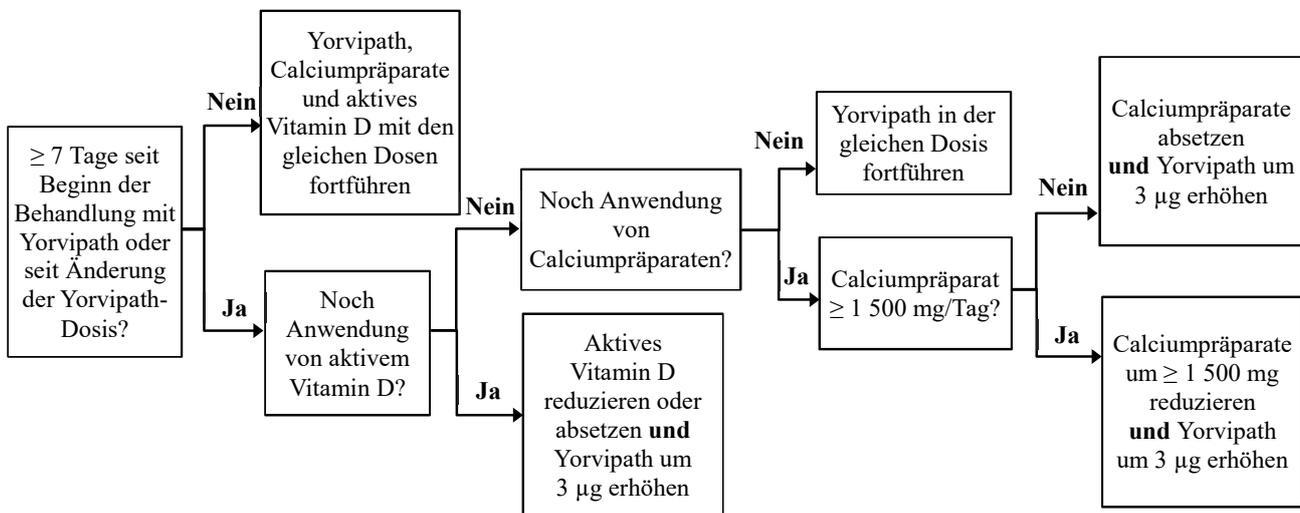
Yorvipath Injektionslösung im Fertipgen

Abbildung 1: Titration von Yorvipath, aktivem Vitamin D und Calciumpräparaten

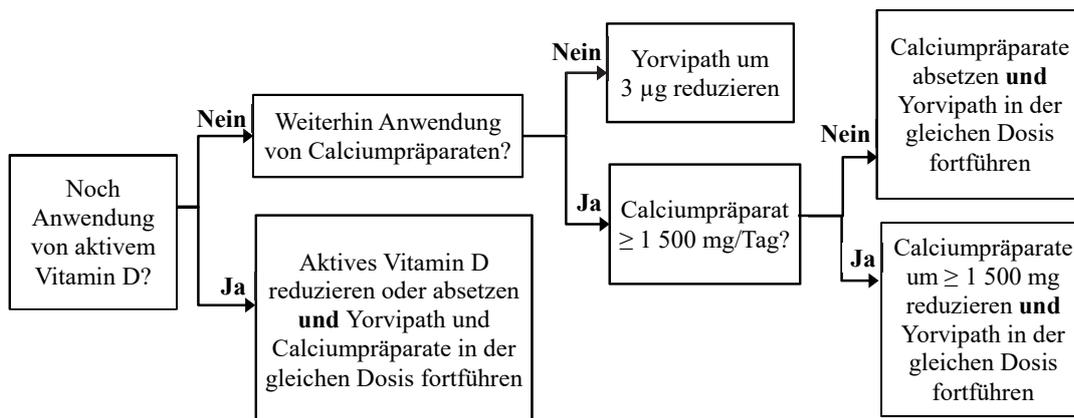
Calcium im Serum niedrig (< 2,07 mmol/l [$< 8,3$ mg/dl]):



Calcium im Serum normal ($\geq 2,07$ bis $\leq 2,64$ mmol/l [$\geq 8,3$ bis $\leq 10,6$ mg/dl]):



Calcium im Serum hoch ($\geq 2,65$ bis $< 3,00$ mmol/l [$\geq 10,7$ bis $< 12,0$ mg/dl]):



als 12 Stunden versäumt wurde, ist die ausgelassene Dosis zu überspringen und die nächste Dosis zum nächsten geplanten Zeitpunkt zu verabreichen.

Unterbrechen oder Absetzen von Yorvipath
Eine Unterbrechung der täglichen Verabreichung sollte vermieden werden, um Schwankungen des PTH-Spiegels im Serum zu minimieren. Das Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung kann zu Hypokalzämie

führen. Wenn die Behandlung für 3 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen unterbrochen wird, sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden, und es sollte eine Messung des Calciums im Serum in Betracht gezogen werden. Falls indiziert, sollte die Behandlung mit Calciumpräparaten und aktivem Vitamin D wieder aufgenommen werden. Die Behandlung sollte nach einer Unterbrechung so bald wie möglich mit der ver-

ordneten Dosis fortgesetzt werden. Wenn die Behandlung nach einer Unterbrechung fortgesetzt wird, sollte der Calciumspiegel im Serum gemessen werden und die Dosen von Yorvipath, aktivem Vitamin D und Calciumpräparaten sollten gemäß Abbildung 1 angepasst werden.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Yorvipath wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min sollte der Blutcalciumspiegel öfter gemessen werden. Yorvipath wurde bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus und schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Yorvipath muss als subkutane Injektion in die Bauchdecke oder in die Vorderseite eines Oberschenkels angewendet werden. Die Injektionsstelle sollte jeden Tag zwischen vier möglichen Stellen gewechselt werden; Bauchdecke (links oder rechts) und Vorderseite des Oberschenkels (links oder rechts).

Dosen > 30 µg pro Tag (aufeinanderfolgende Injektionen)

Alle Dosen > 30 µg pro Tag sollten als zwei Einzeldosen hintereinander in unterschiedliche Injektionsstellen injiziert werden (Tabelle 1). Es wird empfohlen, für die zweite tägliche Injektion einen anderen Yorvipath-Pen zu verwenden, auch wenn den Druckknopf an den beiden Pens die gleiche Farbe (gleiche Stärke) aufweist.

Siehe Tabelle 1

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bei Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkalzämie

Schwerwiegende Hyperkalzämie-Ereignisse wurden bei Anwendung von Yorvipath berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist am höchsten, wenn mit der Anwendung begonnen oder die Dosis erhöht wird. Während der Behandlung sollte das Calcium im Serum gemessen werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Hyperkalzämie sollte eine Behandlung gemäß den klinischen Leitlinien erfolgen, und eine Anpassung der Yorvipath-Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 1: Empfohlener Plan für die Anwendung einer Yorvipath-Dosierung mit > 30 µg/Tag

Dosis	Dosierungsplan	Pen-Kombination
33 µg/Tag	15 µg/Tag + 18 µg/Tag	Zwei Fertigpens mit Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml (oranger Druckknopf)*
36 µg/Tag	18 µg/Tag + 18 µg/Tag	
39 µg/Tag	18 µg/Tag + 21 µg/Tag	
42 µg/Tag	21 µg/Tag + 21 µg/Tag	
45 µg/Tag	21 µg/Tag + 24 µg/Tag	Ein Fertigpen mit Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml (oranger Druckknopf) + Ein Fertigpen mit Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml (dunkelroter Druckknopf)**
48 µg/Tag	24 µg/Tag + 24 µg/Tag	Zwei Fertigpens mit Yorvipath 420 µg/1,4 ml (dunkelroter Druckknopf)
51 µg/Tag	24 µg/Tag + 27 µg/Tag	
54 µg/Tag	27 µg/Tag + 27 µg/Tag	
57 µg/Tag	27 µg/Tag + 30 µg/Tag	
60 µg/Tag	30 µg/Tag + 30 µg/Tag	

* Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml appliziert 15, 18 oder 21 µg PTH(1-34) (mit orangem Druckknopf)

** Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml appliziert 24, 27 oder 30 µg PTH(1-34) (mit dunkelrotem Druckknopf)

Hypokalzämie

Schwerwiegende Hypokalzämie-Ereignisse wurden bei Anwendung von Yorvipath berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist am größten, wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird, kann aber jederzeit auftreten. Während der Behandlung sollte das Calcium im Serum gemessen werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Hypokalzämie sollte eine Behandlung nach den klinischen Leitlinien erfolgen, und es sollte eine Anpassung der Yorvipath-Dosis in Betracht gezogen werden. Außerdem sollte eine Anpassung der aktuell angewendeten Dosis von aktivem Vitamin D und/oder Calciumpräparaten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Herzglykosiden

Eine Hyperkalzämie jeglicher Ursache kann zu einer Prädisposition für eine Digitalis-Toxizität führen. Bei Patienten, die Yorvipath gleichzeitig mit Herzglykosiden (wie Digoxin oder Digitoxin) anwenden, sollten das Calcium im Serum und der Herzglykosidspiegel überwacht werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Nieren- oder Lebererkrankung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei diesen Patientenpopulationen ist bei der Anwendung Vorsicht geboten. Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min können eine höhere Anfälligkeit für hypercalcämische Reaktionen und eine vorübergehende Verringerung der eGFR, vor allem zu Beginn der Behandlung, aufweisen. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung eingeleitet wird, wird empfohlen, das Calcium im Serum engmaschig zu überwachen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Osteosarkomrisiko

Yorvipath wurde bei Patienten, auf die Folgendes zutrifft, nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit maligner Skeletterkrankung und Knochenmetastasen
- Patienten, die eine Strahlentherapie des Skeletts erhalten oder erhalten haben
- Patienten mit nicht abgeklärter Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase
- Patienten mit metabolischer Knochenkrankung, bei denen ein erhöhtes Baseline-Risiko für ein Osteosarkom besteht (z. B. Morbus Paget der Knochen)

Anwendung bei Patienten mit Osteoporose

Das Screening auf Osteoporose und die diesbezügliche Überwachung sollten bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit erhöhtem Risiko von Fragilitätsfrakturen der vor Ort vorherrschenden klinischen Praxis entsprechen (siehe Abschnitt 4.8).

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Herzglykoside (wie Digoxin oder Digitoxin) haben eine geringe therapeutische Breite und werden durch Calcium beeinflusst. Die Patienten sollten bei der Einnahme von Yorvipath und Herzglykosiden auf Anzeichen und Symptome einer Digitalis-Toxizität überwacht werden.

Andere Arzneimittel können Auswirkungen auf das Calcium im Serum haben und das

Yorvipath Injektionslösung im Fertipgen

therapeutische Ansprechen auf Yorvipath verändern, beispielsweise Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifendiuretika, systemische Kortikosteroide und Lithium. Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln erhalten, sind im Hinblick auf Veränderungen des Calciums im Serum zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Yorvipath 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 Frau oder den sich entwickelnden Fötus kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit Yorvipath während einer Schwangerschaft zu beginnen oder abzubrechen, sind die möglichen Risiken den Vorteilen für die schwangere Frau gegenüberzustellen. Es wird empfohlen, das Calcium im Serum bei schwangeren Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, insbesondere, wenn sie mit Yorvipath behandelt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Palopegteriparatid in die Muttermilch übergeht. Da Palopegteriparatid nicht oral aufgenommen wird, ist eine unerwünschte Wirkung auf das gestillte Neugeborene unwahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Yorvipath zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, das Calcium im Serum bei stillenden Frauen mit Hypoparathyreoidismus genau zu überwachen, auch, wenn sie mit Yorvipath behandelt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Palopegteriparatid auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von Palopegteriparatid die Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Yorvipath hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten kam es jedoch zum Auftreten von Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope und/oder Orthostasesyndrom. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome weder ein Fahrzeug lenken noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Palopegteri-

paratid waren Reaktionen an der Injektionsstelle (21,6%), Kopfschmerzen (18,7%) und Parästhesie (13,7%). Die schwerwiegendste Nebenwirkung, über die in klinischen Studien berichtet wurde, war Hyperkalzämie (1,40%).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen nach der MedDRA-Systemorganklasse bei mit Palopegteriparatid behandelten Patienten, die in allen placebokontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien festgestellt wurden. Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie unter Heranziehung der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkalzämie

Es wurde über schwerwiegende Hyperkalzämie-Ereignisse bei Anwendung von Yorvipath berichtet. Die Inzidenz von Hyperkalzämie war bei mit Yorvipath behandelten Patienten höher als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der verblindeten Phase wurde bei 8,6% der mit Yorvipath behandelten Patienten über symptomatische Hyperkalzämie berichtet, und alle traten innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Yorvipath auf.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen von Palopegteriparatid

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkalzämie ^a , Hypokalzämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen ^d , Parästhesie ^a
	Häufig	Schwindelgefühl ^{a, c, d} , Synkope ^d , Präsynkope ^d
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen ^d , posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom ^d
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostasesyndrom ^d
	Gelegentlich	Bluthochdruck ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit ^a
	Häufig	Diarrhoe ^a , Obstipation, Erbrechen, abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskelzucken ^f , Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^f
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich	Nykturie ^e
	Nicht bekannt	Polyurie ^e
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{a, b} , Ermüdung
	Häufig	Asthenie, Durst
	Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden ^f , Brustkorbschmerz ^f
Untersuchungen	Nicht bekannt	Knochendichte erniedrigt

^a Bei diesen Nebenwirkungen fiel das erste Auftreten fast ausschließlich in die ersten 3 Monate der Behandlung (Titrationszeitraum).

^b Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Reaktionen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, blauen Fleck an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

^c Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl und orthostatischen Schwindel.

^d Vasodilatatorische Symptome schließen orthostatischen Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Orthostasesyndrom, Blutdruck orthostatisch erniedrigt und Synkope ein. Vasodilatatorische Symptome (wie in klinischen Studien festgestellt) traten in den ersten 3 Behandlungsmonaten häufiger auf und stellten eine Untergruppe aller als Nebenwirkungen gemeldeten Ereignisse dar. Insgesamt 3 Ereignisse (bei 2 Patienten), die vermutlich im Zusammenhang mit Palopegteriparatid standen, traten innerhalb der ersten 3 Monate in der Studie TCP-304 auf: orthostatischer Schwindel (n = 1) und Kopfschmerzen und Palpitationen (n = 1).

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

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

Immunogenität

Es ist möglich, dass Patienten Antikörper gegen Palopegteriparatid entwickeln. Der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Bindungsantikörper nachgewiesen wurden, war gering, wobei 0,7 % einen niedrigen Titer an nicht-neutralisierenden Antikörpern gegen PTH und 5 % einen niedrigen Titer an behandlungsbedingten Antikörpern gegen PEG aufwiesen. Bei 2,2 % der Palopegteriparatid-behandelten Patienten mit bereits vorhandenen anti-PEG-Antikörpern wurde eine vorübergehende Beeinträchtigung der Pharmakokinetik mit abnehmendem Calcium im Serum beobachtet (erhöhte Clearance von totalem PTH und mPEG und niedrigere PTH Konzentrationen). Die therapeutische Wirksamkeit wurde jedoch durch eine Calciumentsprechende Anpassung der Dosis von Palopegteriparatid gemäß dem Titrationsalgorithmus der Studie aufrechterhalten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle waren die häufigsten Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien berichtet wurde (medianes Auftreten 2,5 Tage; Inzidenz 21,6 %). Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren lokale Rötung (alle < 5 cm, die meisten 0 bis < 2 cm) und waren leicht bis mittelschwer (Grad 1 oder 2) mit einer medianen Dauer von 72 Stunden. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle gingen ohne Behandlung zurück; keine war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Behandlung.

Vasodilatatorische Symptome

Es wurden vasodilatatorische Symptome mit Yorvipath berichtet. Diese Symptome sind in der Regel vorübergehend und verschwinden ohne Behandlung; sie waren in keinem Fall schwerwiegend und führten nicht zum Abbruch. Wenn Symptome auftreten, wird die Einnahme vor dem Schlafengehen im Liegen empfohlen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Webseite: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig medizinisch überwacht werden.

Eine Überdosierung kann eine Hyperkalzämie verursachen, die sich als Dehydratation, Palpitationen, Auffälligkeiten im EKG, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche und Verwirrtheit äußern kann. Eine schwere Hyperkalzämie erfordert möglicherweise ärztliche Hilfe und eine sorgfältige Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Fall einer unabsichtlichen Überdosierung der ungefähr 3-Fach verordneten Dosis über mehr als 7 aufeinanderfolgende Tage führte zu einem Calcium im Serum von bis zu 16,1 mg/dl, der Patient war symptomatisch und erforderte ein medizinisches Eingreifen. Nach Aussetzen von Palopegteriparatid, Calcium und aktivem Vitamin D erholte sich der Patient wieder und die Behandlung konnte in der richtigen Dosis fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormone und Analoga,
ATC-Code: H05AA05

Wirkmechanismus

Endogenes Parathormon (PTH) wird von den Nebenschilddrüsen als Polypeptid mit 84 Aminosäuren sezerniert. PTH übt seine Wirkung über Parathormonrezeptoren auf der Zelloberfläche aus, die zum Beispiel in Knochen-, Nieren- und Nervengewebe exprimiert werden. Die Aktivierung von PTH1R stimuliert den Knochenumsatz, erhöht die renale Calciumresorption und die Phosphatausscheidung und ermöglicht die Synthese von aktivem Vitamin D.

Palopegteriparatid ist ein Prodrug und besteht aus PTH(1-34), das über einen proprietären TransCon-Linker mit einem Methoxypolyethylenglykol(mPEG)-Träger konjugiert ist. PTH(1-34) und sein Hauptmetabolit PTH(1-33) sind in ihrer Affinität zum PTH1R und dessen Aktivierung mit endogenem PTH vergleichbar. Unter physiologischen Bedingungen wird PTH auf kontrollierte Weise von Palopegteriparatid abgespalten, um eine kontinuierliche systemische Exposition von aktivem PTH zu gewährleisten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**Studie bei Patienten mit bestehendem Hypoparathyreoidismus**

In der klinischen Phase-III-Pivot-Studie PaTH-way (TCP-304) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Yorvipath als PTH-Ersatztherapie bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus untersucht. Der 26-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Abschnitt der klinischen Studie umfasste Patienten, die nach Randomisierung (3:1) Yorvipath in einer Anfangsdosis von 18 µg/Tag oder Placebo zusammen mit einer konventionellen Therapie (Calciumpräparat und aktives Vitamin D) erhielten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus (d. h. postoperativ vs. alle anderen Ursachen). Die Studienbehandlung (Palopegteriparatid oder Placebo) und die konventionelle Therapie wurden anschließend gemäß einem Dosierungsalgorithmus titriert, der sich

an den Albumin-berichtigten Calciumwerten im Serum orientierte.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Rekrutierung betrug 49 Jahre (19 bis 78 Jahre; 12 % waren ≥ 65 Jahre alt) und die meisten Patienten waren weiblich (78 %) und kaukasischer Abstammung (93 %). Fünfundachtzig Prozent (85 %) der Patienten hatten einen halschirurgisch bedingten Hypoparathyreoidismus. Von den Patienten mit Hypoparathyreoidismus anderer Ursache hatten 7 (8,5 %) Patienten eine idiopathische Erkrankung, 2 hatten ein autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 1 (APS 1), 1 hatte eine autosomal-dominante Hypokalzämie Typ 1 (ADH1, CaSR-Mutation), 1 hatte ein DiGeorge-Syndrom und 1 hatte ein HDR-Syndrom (Hypoparathyreoidismus, sensorineurale Taubheit und Nierendysplasie) (GATA3-Mutation).

Vor der Randomisierung nahmen alle Patienten an einem etwa 4-wöchigen Screeningzeitraum teil, in dem Calcium- und aktive Vitamin-D-Präparate angepasst wurden, um eine Albumin-berichtigte Calciumkonzentration im Serum zwischen 1,95 und 2,64 mmol/l (7,8 bis 10,6 mg/dl), eine Magnesiumkonzentration ≥ 0,53 mmol/l (≥ 1,3 mg/dl) und unter dem oberen Referenzbereich des Normalwerts und eine 25(OH)-Vitamin-D-Konzentration zwischen 50 und 200 nmol/l (20 bis 80 ng/ml) zu erreichen. Als konventionelle Therapie erhielten die Patienten eine mittlere Baseline-dosis elementares Calcium von 1 839 mg/Tag. Die mittlere Baseline-dosis von aktivem Vitamin D betrug 0,75 µg/Tag bei mit Calcitriol behandelten Patienten (n = 70) und 2,3 µg/Tag bei mit Alfacalcidol behandelten Patienten (n = 12). Das mittlere Albumin-berichtigte Calcium im Serum und die mittlere 24-Stunden-Calcium-Konzentration im Urin zur Baseline waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: Das mittlere Calcium im Serum betrug 2,2 mmol/l (8,8 mg/dl) bzw. 2,15 mmol/l (8,6 mg/dl) und das mittlere 24-Stunden-Calcium im Urin betrug 392 mg/Tag bzw. 329 mg/Tag für Yorvipath bzw. Placebo.

Primärer Endpunkt

Der zusammengesetzte primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Anteil der Patienten in Woche 26, die Folgendes erreichten: Calcium im Serum im Normalbereich (2,07 bis 2,64 mmol/l [8,3 bis 10,6 mg/dl]), Unabhängigkeit von der konventionellen Therapie, definiert als Unabhängigkeit von aktivem Vitamin D und ≤ 600 mg/Tag eines Calciumpräparats, und keine Erhöhung der verordneten Studienbehandlung innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten eine Teilgruppe der Domänenscores auf der Hypoparathyreoidismus-Patientenerfahrungsskala (HPES) und Subskalenscores im 36-Item Short Form Survey(SF-36)-Fragebogen.

Die Anzahl der Patienten, die den zusammengesetzten primären Endpunkt im Vergleich zur Placebogruppe bzw. die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts in Woche 26 erreichten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Yorvipath Injektionslösung im Fertigpen

Tabelle 3: TCP-304: Ansprechrate basierend auf dem primären Endpunkt in Woche 26

	Yorvipath (N = 61) (n, %)	Placebo (N = 21) (n, %)	Unterschied der Ansprechraten (95% KI)
Ansprechen in Woche 26	48 (78,7 %)	1 (4,8 %)	74,0 % (60,4 %, 87,6 %) p < 0,0001
Ansprechen nach Komponente			
Albumin-berichtigtes Calcium im Serum im Normalbereich ^a	49 (80,3 %)	10 (47,6 %)	32,7 % (9,2 %, 56,3 %)
Unabhängigkeit von aktivem Vitamin D ^b	60 (98,4 %)	5 (23,8 %)	74,6 % (56,1 %, 93,1 %)
Unabhängigkeit von therapeutischen Calciumdosen ^c	57 (93,4 %)	1 (4,8 %)	88,7 % (77,7 %, 99,7 %)
Keine Erhöhung der Yorvipath-Dosis ^d	57 (93,4 %)	12 (57,1 %)	36,4 % (14,2 %, 58,5 %)

- ^a Der Normalbereich des Albumin-berinigten Calciums im Serum lag bei 2,07 bis 2,64 mmol/l (8,3 bis 10,6 mg/dl).
 - ^b Alle bestehenden Dosen an aktivem Vitamin D pro Tag gleich null UND nach Bedarf Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von 4 Wochen vor dem Besuch in Woche 26.
 - ^c Durchschnittliche bestehenden Dosen an elementarem Calcium pro Tag ≤ 600 mg UND nach Bedarf Dosen an ≤ 7 Tagen innerhalb von 4 Wochen vor dem Besuch in Woche 26.
 - ^d Keine Erhöhung der Yorvipath-Dosis innerhalb von 4 Wochen vor dem Besuch in Woche 26.
- Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PRN: pro re nata.

Sekundäre Endpunkte

Anwendung einer konventionellen Therapie: Dosen von Calcium und aktivem Vitamin D

In der Phase-III-Studie PaTHway konnten 93 % (57/61) der Patienten in der Yorvipath-Gruppe in Woche 26 die konventionelle Therapie beenden (d. h. aktives Vitamin D und therapeutische Dosen von Calcium absetzen). Alle Patienten in der Yorvipath-Gruppe setzten das aktive Vitamin D in Woche 8 ab, bei anhaltender Reduzierung der therapeutischen Calciumdosen. Im Vergleich zu Placebo wurde in der Yorvipath-Gruppe die Anwendung konventioneller Therapien zwischen Baseline und Woche 26 signifikant reduziert: aktives Vitamin D (nominaler p-Wert < 0,0001), Calciumdosis (nominaler p-Wert = 0,0003) und tägliche Medikamentenlast (nominaler p-Wert < 0,0001) (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Serum-Biochemie

Bei den mit Palopegteriparatid behandelten Patienten stieg der mittlere Calciumspiegel im Serum zu Anfang an und blieb dann im normalen Bereich (Abbildung 2). Bei den Patienten in der Placebogruppe ging der Calciumspiegel im Serum leicht zurück und lag in Woche 2 (mittlerer gemessener Wert:

2,06 mmol/l) und in Woche 26 (mittlerer gemessener Wert: 2,06 mmol/l) unter dem Normalbereich. Der mittlere Behandlungsunterschied (Kleinstquadrat-Methode) zwischen Yorvipath und Placebo betrug in Woche 26 0,17 mmol/l (95 % KI: 0,100; 0,247; nominaler p-Wert < 0,0001).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 7

Die mittleren Phosphatspiegel im Serum der mit Palopegteriparatid behandelten Patienten lagen zur Baseline im Normalbereich und gingen bis Woche 26 innerhalb des Normalbereichs zurück (die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Woche 26 betrug 0,13 mmol/l). Bei den mit Yorvipath behandelten Patienten verringerte sich das mittlere Serum-Calcium-Phosphat-Produkt und blieb bis Woche 26 stabil im Normalbereich.

24-Stunden-Ausscheidung von Calcium im Urin

Die Yorvipath-Therapie führte zu einer Normalisierung der mittleren 24-Stunden-Ausscheidung von Calcium im Urin und zu einer stärkeren Verringerung des Calciums im Urin über 24 Stunden als unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Yorvipath eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu

Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Hypoparathyreoidismus entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) für die Indikation der Behandlung von Hypoparathyreoidismus gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach täglicher subkutaner Anwendung setzt Palopegteriparatid PTH über die Selbstspaltung des TransCon-Linkers mit einer Kinetik erster Ordnung frei, was zu einer kontinuierlichen Exposition über 24 Stunden im geschätzten Normalbereich führt (Abbildung 3).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 7

Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus, die Palopegteriparatid entsprechend 18 μg PTH(1-34)/Tag erhielten, betrug die vorhergesagte maximale Plasmakonzentration (C_{max}) (VK%) von Palopegteriparatid 5,18 ng/ml (36 %) und die vorhergesagte C_{max} (VK%) von freigesetztem PTH 6,9 pg/ml (22 %), bei einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen (T_{max}) von 4 Stunden. Die vorhergesagte Exposition über das 24-Stunden-Dosierungsintervall (Fläche unter der Kurve, AUC) (VK%) für freigesetztes PTH betrug 150 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (22 %).

Nach mehreren subkutanen Dosen von Palopegteriparatid im Bereich von 12 bis 24 μg PTH(1-34)/Tag stiegen die Konzentrationen von Palopegteriparatid und freigesetztem PTH dosisproportional an und erreichten innerhalb von etwa 10 bzw. 7 Tagen den Steady-State. Das Peakwert-Talwert-Verhältnis war niedrig, etwa 1,1 bei Palopegteriparatid bzw. 1,5 bei freigesetztem PTH über 24 Stunden im Steady-State. Die AUC von Palopegteriparatid erhöhte sich nach wiederholter Gabe um das bis zu 18-Fache.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (VK%) von Palopegteriparatid wird auf 4,8 l (50 %) geschätzt, das des freigesetzten PTH auf 8,7 l (18 %).

Biotransformation

Das aus Palopegteriparatid hervorgehende PTH besteht aus PTH(1-34) und dem Metaboliten PTH(1-33). PTH wird in der Niere metabolisiert und ausgeschieden.

Elimination

Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Clearance (VK%) von Palopegteriparatid im

Tabelle 4: Sekundäre Endpunkte: Anwendung einer konventionellen Therapie in Woche 26 – verblindeter Abschnitt (ITT-Kollektiv)

	Yorvipath (n/N = 60/61)^a		Placebo (n/N = 19/21)^a		Nominaler p-Wert
	Baseline	Woche 26	Baseline	Woche 26	
Dosis des aktiven Vitamin-D-Präparats (μg), Mittelwert (SA)	1,0 (0,7)	0,0 (0,0)	1,0 (0,6)	0,6 (0,7)	< 0,0001
Dosis des Calciumpräparats (mg), Mittelwert (SA)	1 737 (907)	274 (177)	2 089 (1 448)	1 847 (1 326)	0,0003
Tägliche Medikamentenlast (Anzahl der Tabletten der konventionellen Therapie), Mittelwert (SA)	6,6 (2,1)	0,5 (1,7)	6,3 (2,8)	5,4 (3,2)	< 0,0001

Nominaler p-Wert bei der Prüfung der Unterschiede in der Veränderung zwischen Baseline und Woche 26 zwischen Yorvipath und Placebo.

^a N ist die Anzahl der Patienten im ITT-Kollektiv; n ist die Anzahl der Patienten mit Daten sowohl zur Baseline als auch in Woche 26.

Steady-State schätzungsweise 0,58 l/Tag (52 %), bei einer vorhergesagten Halbwertszeit von 70 Stunden. Die scheinbare Halbwertszeit von PTH, das aus Palopegteriparatid freigesetzt wird, liegt bei etwa 60 Stunden. In der Leber wird der größte Teil von PTH durch Cathepsine gespalten. In der Niere bindet eine kleine Menge PTH an PTH1R, der größte Teil wird jedoch über glomeruläre Filtration ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Teilstudie bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus erhöhte die tägliche subkutane Anwendung von Palopegteriparatid (mittlere Dosis (Bereich): 22,3 (12–33) µg PTH(1-34)/Tag) den Calciumspiegel im Serum auf einen Wert innerhalb des Normalbereichs (siehe Abbildung 4). Der Anstieg des Calciumspiegels im Serum erfolgte dosisabhängig, was dafür spricht, dass Palopegteriparatid entsprechend den gemessenen Calciumwerten im Serum des einzelnen Patienten titriert werden kann.

Siehe Abbildung 4

Besondere Populationen

Die Pharmakokinetik von freigesetztem PTH wurde durch Geschlecht oder Körpergewicht nicht beeinflusst. Die Daten zur ethnischen Zugehörigkeit zeigten keine Trends, die auf Unterschiede hindeuteten, aber die verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um einen endgültigen Schluss zuzulassen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von freigesetztem PTH wurde durch das Alter (19 bis 76 Jahre alt) nicht beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Yorvipath wurde in klinischen Langzeitstudien bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus mit einer eGFR von ≥ 30 ml/min angewendet, ohne dass eine Dosisanpassung über den Titrationsalgorithmus der Studie hinaus erforderlich war. Es wurden keine klinischen Studien mit Patienten mit Hypoparathyreoidismus und schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (< 30 ml/min) oder Dialysepatienten durchgeführt. In einer Studie, in der Yorvipath bei Teilnehmenden ohne Hypoparathyreoidismus mit Nierenfunktionsstörung als Einzeldosis angewendet wurde, waren die Palopegteriparatid-Exposition und die resultierenden Calciumspiegel im Serum bei Teilnehmenden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit denen von Teilnehmenden ohne Nierenfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die mit Palopegteriparatid durchgeführten konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zur lokalen Verträglichkeit lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei allen untersuchten Tierarten führte die wiederholte Gabe von Palopegteriparatid zu einer unerwünschten persistierenden Hyperkalzämie, die in einigen Studien einen vorzeitigen Tod/Euthanasie, klinische Symptome, einen Körpergewichtsverlust und/oder eine Mineralisierung des Weichgewebes,

Abbildung 2: Calcium im Serum (Mittelwert \pm SF) nach Besuch – verblindeter Abschnitt (ITT-Kollektiv)

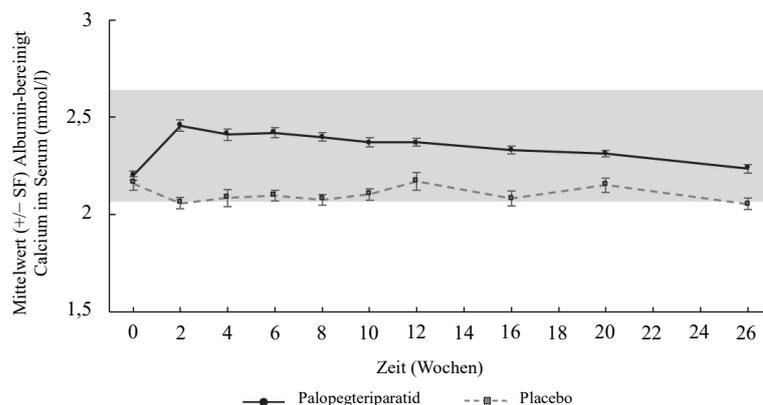
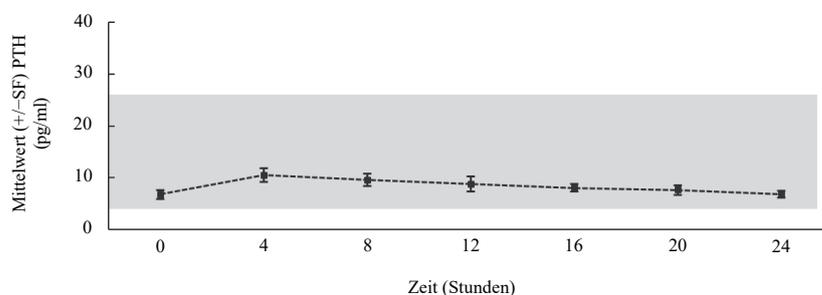


Abbildung 3: Mittlerer PTH*-Wert nach subkutaner Anwendung von Palopegteriparatid im Steady-State bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

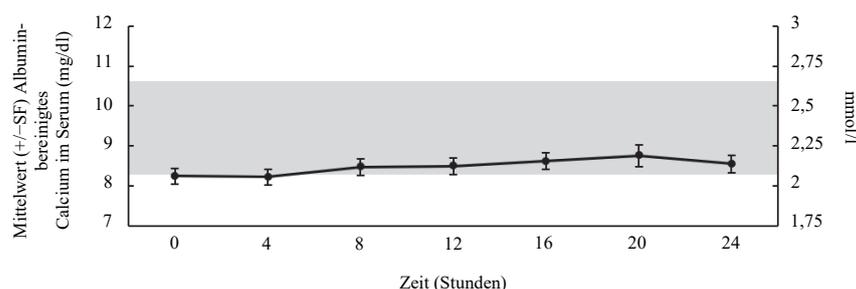


Der geschätzte Normalbereich für PTH(1-34), beträgt etwa 4 bis 26 pg/ml. Dies berechnet sich ausgehend davon, dass PTH(1-34) 40 % der Molekularmasse von PTH(1-84)** ausmacht, und dem normalen Wertebereich (10 bis 65 pg/ml) für PTH(1-84).

* Mittlere Palopegteriparatid-Dosis (Bereich): 22,3 (12–33) µg PTH(1-34)/Tag, n = 7, freigesetztes PTH; Summe von PTH(1-34) und PTH(1-33).

** PTH(1-84) = endogenes Parathormon.

Abbildung 4: Mittlere Konzentrationen Albumin-bereinigtes Calciums im Serum nach subkutaner Anwendung von Palopegteriparatid im Steady-State bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus



Der Normalbereich für Albumin-bereinigtes Calcium im Serum liegt bei 2,07 bis 2,64 mmol/l (8,3 bis 10,6 mg/dl), wie durch die graue Schattierung dargestellt. Mittlere Palopegteriparatid-Dosis (Bereich): 22,3 (12–33) µg PTH(1-34)/Tag, n = 7.P

hauptsächlich in den Nieren, zur Folge hatte. Diese Feststellungen sind als Ergebnisse einer persistierenden übersteigerten PTH-Pharmakologie einzustufen und daher im klinischen Alltag, wo Dosisanpassungen zur Normalisierung des Serum-Calcium-Spiegels vorgenommen werden, nicht relevant.

In Übereinstimmung mit den erwarteten pharmakologischen Wirkungen erhöhte die täglich wiederholte Anwendung von Palopegteriparatid bei Ratten den Knochenumsatz. Bei niedrigen Dosierungen (das 2-Fache der für den Menschen empfohlenen

Höchstdosis (maximum recommended human dose, MRHD), basierend auf der Exposition, AUC von freigesetztem PTH) bei Ratten ergaben sich durch den erhöhten Knochenumsatz insgesamt katabole Auswirkungen auf die Knochen. Bei hohen Dosierungen (das 5-Fache der MRHD, basierend auf der Exposition, AUC von freigesetztem PTH) führte der erhöhte Knochenumsatz bei Ratten insgesamt zu einem anabolen Knocheneffekt. Bei Ratten wurde bei der höchsten Dosisstufe (9-Fache der MRHD, basierend auf der Exposition, AUC

Yorvipath Injektionslösung im Fertigpen

von freigesetztem PTH) eine physäre Dysplasie beobachtet. Diese Feststellungen sind im klinischen Alltag, wo die Yorvipath Dosis individuell angepasst wird, nicht relevant.

In Studien bei Affen mit einmaliger Dosisgabe (dreifache MRHD, basierend auf der Exposition, C_{max} vom freigesetzten PTH) oder wiederholter Dosisgabe (0,98-fache MRHD, basierend auf der Exposition, C_{max} vom freigesetztem PTH) gab es bis zu und einschließlich der höchsten getesteten Dosis keine kardiovaskulären Auffälligkeiten.

In Karzinogenitätsstudien mit kurzlebigen PTH-Analoga bei Ratten wurde ein erhöhtes Auftreten von Osteosarkomen beobachtet, es gibt aber keinen Hinweis auf ein erhöhtes Osteosarkomrisiko bei Patienten, die mit kurzlebigen PTH-Analoga behandelt werden. Es wurde keine Karzinogenitätsstudie mit Palopegteriparatid durchgeführt.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktion ergaben sich bei Verabreichung von Palopegteriparatid an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese bis zu und einschließlich der höchsten getesteten Dosen (das 8- bzw. 7-Fache der MRHD, basierend auf der Exposition, AUC vom freigesetztem PTH) keine Hinweise auf embryonale Letalität, Fetotoxizität oder Dysmorphogenese. Bei den höchsten getesteten Dosen bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurden übersteigerte pharmakologische Wirkungen von PTH (erhöhtes Calcium im Serum, verringertes Körpergewicht, verringerte Futteraufnahme und/oder Auftreten klinischer Symptome) festgestellt. Die Expositionen beim NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für maternale Toxizität betragen das 2- und 3-Fache der MRHD, basierend auf der Exposition, AUC vom freigesetztem PTH) bei trächtigen Ratten bzw. Kaninchen.

Palopegteriparatid hatte keine nachteilige Wirkung auf die prä- und postnatale Entwicklung von Nachkommen trächtiger und säugender Ratten bis zu und einschließlich der höchsten getesteten Dosis (das 4-Fache der MRHD, basierend auf der Exposition, C_{max} vom freigesetzten PTH).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure
Mannitol
Metacresol
Natriumhydroxid
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Anbrechen

Nicht über 30 °C lagern.

Die Penkappe auf dem Fertigpen lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Yorvipath muss nach 14 Tagen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung mit aufgesetzter Penkappe aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Patrone (Typ-1-Glas) mit einem Kolben (Halobutyl) und einer laminierten Gummischicht (Halobutyl/Isopren) in einem Multidosis-Fertigpen aus Polypropylen.

Yorvipath ist in Packungsgrößen mit 2 Fertigpens (mit 30 Einwegkanülen oder ohne Kanülen) für eine 28-tägige Behandlung erhältlich. Jeder Fertigpen ist für eine 14-tägige Behandlung vorgesehen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Yorvipath 168 Mikrogramm/0,56 ml Injektionslösung im Fertigpen

- Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 168 µg PTH(1-34) in 0,56 ml Lösungsmittel.
- Der Fertigpen kann Dosen von 6, 9 oder 12 µg abgeben.
- Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton, dem Penetikett und der Druckknopf ist blau.

Yorvipath 294 Mikrogramm/0,98 ml Injektionslösung im Fertigpen

- Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 294 µg PTH(1-34) in 0,98 ml Lösungsmittel.
- Der Fertigpen kann Dosen von 15, 18 oder 21 µg abgeben.
- Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton, dem Penetikett und der Druckknopf ist orange.

Yorvipath 420 Mikrogramm/1,4 ml Injektionslösung im Fertigpen

- Jeder Fertigpen enthält Palopegteriparatid entsprechend 420 µg PTH(1-34) in 1,4 ml Lösungsmittel.
- Der Fertigpen kann Dosen von 24, 27 oder 30 µg abgeben.
- Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton, dem Penetikett und der Druckknopf ist dunkelrot.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dosiszubereitung

Ein neuer Yorvipath-Pen sollte 20 Minuten vor dem Anbrechen aus dem Kühlschrank genommen werden.

Die Lösung sollte klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein. Das Arzneimittel nicht injizieren, wenn es trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Jeder Fertigpen ist für die Verwendung durch einen einzelnen Patienten bestimmt. Ein Fertigpen darf auf keinen Fall von mehreren Patienten verwendet werden, auch nicht, wenn die Kanüle gewechselt wird.

Wenn ein Fertigpen eingefroren oder Hitze ausgesetzt wurde, muss er entsorgt werden.

Jedes Mal, wenn ein Fertigpen für die Verabreichung vorbereitet wird, muss eine neue Kanüle aufgesetzt werden.

Kanülen dürfen nicht wiederverwendet werden, um eine Verstopfung der Kanüle, eine Kontamination, eine Infektion, ein Auslaufen der Lösung und Dosierungsungenauigkeiten zu verhindern. Die Injektionsnadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen sollte ohne aufgesetzte Kanüle aufbewahrt werden. Die Kanülen nach jeder Injektion entsorgen.

Bezüglich einer Anleitung zur Zubereitung und Anwendung von Yorvipath sind die Packungsbeilage und die Anwendungshinweise zu beachten.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1766/001
EU/1/23/1766/002
EU/1/23/1766/003
EU/1/23/1766/004
EU/1/23/1766/005
EU/1/23/1766/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.11.2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE

Anschrift für Deutschland und Österreich:

Ascendis Pharma Endocrinology GmbH
Im Neuenheimer Feld 584
D-69120 Heidelberg
Deutschland

Medizinische Information für Deutschland

medinfo-de@ascendispharma.com
0800 0011 166 (gebührenfrei)

Medizinische Information für Österreich

medinfo-at@ascendispharma.com
+43 1 205 636 7700