

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eladynos 80 microgrammes/dose solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose (40 microlitres) contient 80 microgrammes d'abaloparatide.

Chaque stylo prérempli contient 3 mg d'abaloparatide dans 1,5 mL de solution (soit 2 milligrammes par mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fractures (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 80 microgrammes une fois par jour.

La durée totale du traitement par l'abaloparatide devra être au maximum de 18 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant.

Après l'arrêt du traitement par l'abaloparatide, les patientes peuvent recevoir d'autres traitements contre l'ostéoporose, tels que les bisphosphonates, pour prendre le relais.

Oubli d'une dose

Si la patiente oublie ou n'est pas en mesure de s'administrer une dose à l'heure habituelle, cette dose peut être injectée dans les 12 heures suivant l'heure initialement prévue. Les patientes ne doivent pas s'administrer plusieurs injections le même jour, ni essayer de compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Patientes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'abaloparatide ne doit pas être utilisé chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, y compris celles atteintes d'insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3). En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible concernant les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patientes, car il est peu probable que l'insuffisance hépatique ait un effet significatif sur l'exposition à l'abaloparatide (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'abaloparatide ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

L'administration de la ou des première(s) injection(s) par la patiente ou son aidant devra être réalisée sous la supervision d'un professionnel de santé disposant des qualifications adéquates (voir rubrique 4.4). Les patientes et/ou leurs aidants devront être formés à l'administration sous-cutanée de l'abaloparatide (voir rubrique 6.6). Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans chaque boîte afin d'expliquer aux patientes comment utiliser correctement le stylo injecteur.

L'abaloparatide doit être injecté dans la partie inférieure de l'abdomen. Un site d'injection différent doit être utilisé chaque jour. Les injections doivent être administrées tous les jours à peu près à heure fixe.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- Femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.6 et 5.3)
- Hypercalcémie préexistante
- Insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- Élévations inexplicables de la phosphatase alcaline sérique
- Patientes présentant des risques connus d'ostéosarcome, par exemple celles ayant fait l'objet précédemment d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie impliquant le squelette (voir rubrique 5.3)
- Patientes présentant des tumeurs malignes du squelette ou des métastases osseuses

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension orthostatique et augmentation du rythme cardiaque

Une hypotension orthostatique et des épisodes transitoires d'augmentation du rythme cardiaque peuvent survenir avec l'abaloparatide, le plus souvent dans les 4 heures suivant l'injection. Les symptômes peuvent inclure des sensations vertigineuses, des palpitations, une tachycardie ou des nausées, et peuvent être résolus en plaçant la patiente en position allongée. L'administration de la ou des première(s) injection(s) d'abaloparatide devra être réalisée sous la supervision d'un professionnel de santé disposant des qualifications adéquates, qui surveillera la patiente durant la première heure suivant l'injection. L'abaloparatide doit toujours être administré dans un lieu permettant à la patiente de s'asseoir ou de s'allonger, si nécessaire.

L'abaloparatide peut avoir des effets vasodilatateurs sur le muscle lisse vasculaire et des effets chronotropes/inotropes positifs sur le muscle cardiaque. L'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque est importante. La pression artérielle, le statut cardiaque et l'ECG doivent être évalués avant de débiter le traitement par l'abaloparatide. Chez les patientes atteintes d'une maladie cardiaque, l'aggravation de la maladie doit être surveillée. Si une hypotension orthostatique sévère ou des symptômes cardiovasculaires sévères surviennent, le traitement doit être arrêté.

Hypercalcémie

Chez des patientes dont la calcémie était normale, des élévations transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection d'abaloparatide. La calcémie atteint son niveau maximal au bout d'environ 4 heures et revient à son niveau initial dans un délai de 24 heures après chaque dose. Par conséquent, si des échantillons sanguins sont prélevés pour mesurer la calcémie, la prise de sang devra être effectuée environ 24 heures après la dernière injection reçue. La surveillance régulière de la calcémie durant le traitement n'est pas nécessaire chez les patientes qui ne présentent pas de facteurs de risque supplémentaires d'hypercalcémie.

Hypercalciurie et lithiase urinaire

L'abaloparatide peut provoquer une hypercalciurie. On ne sait pas si l'abaloparatide est susceptible d'exacerber la lithiase urinaire chez les patientes présentant une lithiase urinaire active ou des antécédents de lithiase urinaire. Si une lithiase urinaire active ou une hypercalciurie préexistante est suspectée, une mesure de l'excrétion urinaire du calcium devra être envisagée.

Durée du traitement

La durée totale du traitement par l'abaloparatide devra être au maximum de 18 mois. Les études effectuées chez le rat indiquent une incidence accrue des ostéosarcomes lors de l'administration au long cours d'abaloparatide (voir rubrique 5.3).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction clinique spécifique n'a été réalisée avec l'abaloparatide. Le risque d'interaction lié à l'abaloparatide est considéré comme faible compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité de l'abaloparatide chez les patientes traitées précédemment ou concomitamment par des bisphosphonates ou des glucocorticoïdes.

L'utilisation concomitante de médicaments vasoactifs pourrait prédisposer à l'hypotension orthostatique car l'effet hypotenseur de l'abaloparatide pourrait alors être amplifié (voir rubrique 4.4).

Des rapports de cas sporadiques semblent indiquer que l'hypercalcémie pourrait prédisposer les patientes à la toxicité des agents digitaliques. Dans la mesure où il a été montré que l'abaloparatide augmente la calcémie, il devra être utilisé avec prudence chez les patientes prenant des agents digitaliques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient être enceintes, ni pendant l'allaitement (voir rubriques 4.1 et 4.3).

Grossesse

Eladynos est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'abaloparatide est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Eladynos est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'abaloparatide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez le rat avec l'abaloparatide n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'abaloparatide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De façon transitoire, une hypotension orthostatique ou des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de l'abaloparatide (voir rubrique 4.8). Le cas échéant, les patientes devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patientes traitées par l'abaloparatide au cours de l'étude ACTIVE ont été : hypercalciurie (15,6 %), sensations vertigineuses (11,1 %), dorsalgies (8,6 %), nausées (8,5 %), céphalées (8,5 %), arthralgies (8,4 %), hypertension (6,8 %), réaction au site d'injection (6,2 %) et palpitations (5,6 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Parmi les patientes ayant participé à l'étude ACTIVE sur l'abaloparatide, 90,3 % des patientes sous abaloparatide et 88,4 % des patientes sous placebo ont signalé au moins 1 événement indésirable.

Les effets indésirables associés à l'utilisation de l'abaloparatide pour le traitement de l'ostéoporose au cours de l'étude ACTIVE et dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont résumés dans le tableau ci-dessous. La convention MedDRA utilisée pour la classification des effets indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 – Liste tabulée des effets indésirables

Affections du système immunitaire <i>Peu fréquent</i> : hypersensibilité <i>Fréquence indéterminée</i> : réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Fréquent</i> : hypercalcémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques <i>Fréquent</i> : insomnies
Affections du système nerveux <i>Très fréquent</i> : sensations vertigineuses <i>Fréquent</i> : céphalées
Affections cardiaques <i>Fréquent</i> : palpitations, tachycardie
Affections vasculaires <i>Fréquent</i> : hypertension <i>Peu fréquent</i> : hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent</i> : nausées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, vomissements <i>Peu fréquent</i> : distension abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquent</i> : prurit, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif <i>Fréquent</i> : dorsalgies, arthralgies, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires (dans le dos et les jambes), douleurs osseuses
Affections du rein et des voies urinaires <i>Très fréquent</i> : hypercalciurie <i>Fréquent</i> : calculs rénaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent</i> : réaction au site d'injection, fatigue, asthénie, malaise <i>Peu fréquent</i> : douleur

Description de certains effets indésirables

Augmentation du rythme cardiaque

Lors de l'étude sur l'intervalle QT, l'augmentation moyenne du rythme cardiaque ajustée en fonction du placebo a été de 14,5 battements par minute (bpm) 15 minutes après l'administration. Cette augmentation

du rythme cardiaque est survenue principalement durant la première heure suivant la dose, mais a également pu être observée jusqu'à 6 heures plus tard chez certaines patientes.

Au cours de l'étude ACTIVE, le rythme cardiaque a été mesuré une heure après la dose lors de toutes les visites de l'étude et l'augmentation médiane du rythme cardiaque par rapport à la mesure pré-dose a été de 14 bpm chez les patientes traitées par l'abaloparatide contre 7 bpm chez les patientes ayant reçu le placebo. Les patientes ayant présenté une augmentation du rythme cardiaque > 20 bpm 1 heure après la première dose étaient davantage susceptibles de connaître des palpitations et/ou des augmentations du rythme cardiaque > 20 bpm lors des administrations suivantes. Des effets indésirables à type de tachycardie et de tachycardie sinusale ont été signalés chez 1,6 % des patientes ayant reçu l'abaloparatide et chez 0,4 % des patientes du groupe placebo.

Hypotension orthostatique

Parmi les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, des effets indésirables à type d'hypotension orthostatique ont été signalés chez 1 % des patientes ayant reçu l'abaloparatide et chez 0,6 % des patientes du groupe placebo.

Réactions au site d'injection

L'abaloparatide peut provoquer des réactions au site d'injection, incluant : ecchymose, érythème, hémorragie, hypersensibilité, douleur, éruption cutanée et gonflement au site d'injection. L'incidence globale de ces réactions a été de 5,3 % dans le groupe abaloparatide contre 4,0 % dans le groupe placebo.

Anomalies biologiques

Calcémie

L'abaloparatide peut provoquer des augmentations transitoires de la calcémie mesurée 4 heures après la dose. L'incidence globale de l'hypercalcémie, définie comme une calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie $\geq 2,67$ mmol/L (ou $\geq 10,7$ mg/dL), a été plus élevée dans le groupe abaloparatide (3,3 %) que dans le groupe placebo (0,4 %).

Uricémie

L'abaloparatide a provoqué des augmentations de l'uricémie. Au cours de l'étude ACTIVE, une uricémie normale à l'inclusion et qui a ensuite augmenté au-delà des limites de la normale lors des visites post-inclusion a été observée chez 25 % des patientes du groupe abaloparatide, contre 5 % dans le groupe placebo.

Hypercalciurie et lithiase urinaire

Lors de l'essai clinique mené chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, l'incidence globale des rapports calciurie/créatininurie $> 0,00113$ mmol/ μ mol (ou > 400 mg/g) a été plus élevée avec l'abaloparatide qu'avec le placebo (20 % contre 15 %, respectivement). Une lithiase urinaire a été signalée chez 1,4 % des patientes traitées par l'abaloparatide et chez 1,2 % des patientes traitées par le placebo.

Immunogénicité

Parmi les patientes ayant reçu l'abaloparatide pendant 18 mois, 42,9 % ont développé des anticorps anti-abaloparatide et 28,5 % ont développé des anticorps neutralisants *in vitro*. La formation d'anticorps anti-abaloparatide est associée à une augmentation de la clairance de l'abaloparatide. Ces modifications de la clairance pourraient être liées au fait que les anticorps anti-abaloparatide interfèrent avec la mesure exacte des concentrations plasmatiques de l'abaloparatide. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patientes dont la sérologie était négative pour les anticorps et celles dont la sérologie était positive pour les anticorps anti-médicament ou les anticorps neutralisants *in vitro*.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Au cours des essais cliniques, l'abaloparatide a été administré par voie sous-cutanée à des doses uniques allant jusqu'à 320 microgrammes et à des doses répétées allant jusqu'à 120 microgrammes/jour pendant 7 jours. Le principal effet indésirable dose-limitant a été le vertige positionnel.

Les effets qui peuvent être anticipés en cas de surdosage comprennent : hypercalciurie transitoire, hypercalcémie, nausées, vomissements, sensations vertigineuses, palpitations, hypotension orthostatique et céphalées.

Lors du programme d'évaluation clinique d'une version antérieure du stylo, un surdosage accidentel a été signalé chez une patiente, qui a reçu 400 microgrammes en une journée (5 fois la dose clinique recommandée). La patiente a présenté une asthénie, des céphalées, des nausées et un vertige. La calcémie de la patiente n'a pas été mesurée le jour du surdosage mais, le lendemain, sa calcémie se situait dans les limites de la normale.

Prise en charge du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique à l'abaloparatide. En cas de suspicion d'un surdosage, le traitement pourra inclure un arrêt temporaire du traitement, une surveillance de la calcémie et la mise en œuvre de mesures de soutien adéquates, telles qu'une hydratation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : homéostasie du calcium, hormones parathyroïdiennes et analogues, code ATC : H05AA04

Mécanisme d'action

L'abaloparatide est un peptide de 34 acides aminés qui partage 41 % d'homologie avec l'hormone parathyroïdienne [PTH(1-34)] et 76 % d'homologie avec le peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne [PTHrP(1-34)], et est un activateur de la voie de signalisation du récepteur PTH1. L'abaloparatide stimule la formation de nouveau tissu osseux au niveau des surfaces osseuses trabéculaires et corticales grâce à la stimulation de l'activité ostéoblastique.

L'abaloparatide provoque des augmentations transitoires et limitées de la résorption osseuse et accroît la densité osseuse.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'abaloparatide administré une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo et contre comparateur actif en ouvert (tériparatide) (étude ACTIVE) sur 18 mois de traitement avec 1 mois de suivi, chez 2 070 femmes ménopausées âgées de 50 à 86 ans (âge moyen de 69 ans ; 15 % étaient âgées de < 65 ans, 65 % de 65 à < 75 ans et 20 % de \geq 75 ans), qui ont été incluses et randomisées en vue de recevoir 80 microgrammes d'abaloparatide (N = 696), un placebo (N = 688) ou 20 microgrammes de tériparatide (N = 686). Environ 76 % des patientes étaient caucasiennes, 19 % étaient asiatiques et 4 % étaient noires. Sur l'ensemble de la population de l'étude, 28 % étaient hispaniques. Les patientes ont pris des suppléments en calcium (500 à 1 000 mg) et en vitamine D (400 à 800 UI) quotidiennement. Le critère d'évaluation primaire de l'étude ACTIVE était l'incidence des nouvelles fractures vertébrales chez les patientes traitées par l'abaloparatide en comparaison du placebo.

À l'inclusion, les scores T moyens étaient de -2,9 pour le rachis lombaire, -2,2 pour le col du fémur et -1,9 pour la hanche totale. À l'inclusion, 42 % des patientes n'avaient aucun antécédent de fracture, 23 % des patientes avaient connu au moins une fracture vertébrale prévalente et 43 % avaient connu précédemment au moins une fracture non vertébrale.

Effet sur l'apparition de nouvelles fractures vertébrales

Au cours de l'étude ACTIVE, à 18 mois, l'abaloparatide et le tériparatide ont significativement réduit le risque absolu de nouvelles fractures vertébrales par comparaison avec placebo chez les patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose ($p < 0,0001$; voir le tableau 2).

Tableau 2 – Étude ACTIVE : effet* de l'abaloparatide sur le risque de nouvelle fracture vertébrale à 18 mois

Paramètre	PBO (N = 600)	ABL (N = 583)	TER (N = 600)
Nombre de femmes ayant présenté une fracture vertébrale, n (%)	25 (4,2)	3 (0,5)	4 (0,7)
Différence de risque absolu par rapport au placebo [†] (%) (IC à 95 %)	s.o.	3,7 (2,0 ; 5,6)	3,5 (1,8 ; 5,5)

* Sur la base de la population en intention de traiter modifiée (patientes pour lesquelles des radiographies du rachis étaient disponibles à l'inclusion et après l'inclusion).

[†] La différence de risque absolu a été calculée ainsi : (PBO – ABL) et (PBO – TER).

PBO = placebo, ABL = abaloparatide, TER = tériparatide, IC = intervalle de confiance, s.o. = sans objet

Effet sur l'apparition de fractures non vertébrales

Au cours de l'étude ACTIVE, à 19 mois, l'incidence des fractures non vertébrales a été similaire dans les groupes abaloparatide (2,7 %) et tériparatide (2,0 %), et n'a pas été statistiquement différente par rapport au placebo (3,6 %) (voir le tableau 3).

Tableau 3 – Étude ACTIVE : taux de survenue des fractures non vertébrales à 19 mois

Paramètre	PBO (N = 688)	ABL (N = 696)	TER (N = 686)
Taux d'événements estimé selon la méthode de K-M (%) (IC à 95 %)	3,6 (2,3 ; 5,4)	2,7 (1,6 ; 4,4)	2,0 (1,1 ; 3,4)
Nombre de patientes ayant connu l'événement n (%)	21 (3,1)	15 (2,2)	12 (1,7)
Différence de risque absolu par rapport au placebo* (%) (IC à 95 %)	s.o.	0,9 (-1,1 ; 2,9)	1,6 (-0,3 ; 3,5)

* La différence de risque absolu a été calculée ainsi : (PBO – ABL) et (PBO – TER).

PBO = placebo, ABL = abaloparatide, TER = tériparatide, K-M = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, s.o. = sans objet

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Au cours de l'étude ACTIVE, l'abaloparatide a significativement augmenté la DMO sur tous les sites anatomiques où elle a été mesurée, par comparaison avec le placebo à 6, 12 et 18 mois. Le pourcentage moyen de modification de la DMO à 18 mois a été de 9,1 % contre 0,5 % pour le rachis lombaire, 3,3 % contre 0 % pour la hanche totale et 2,7 % contre -0,4 % pour le col du fémur dans le groupe abaloparatide par comparaison avec le groupe placebo ($p < 0,0001$ dans tous les cas). Au niveau du radius ultra-distal, le pourcentage moyen de modification de la DMO à 18 mois a été de 1,2 % contre -1,0 % dans le groupe abaloparatide par comparaison avec le groupe placebo.

Les augmentations des mesures de la DMO associées à l'abaloparatide ont été observées de façon constante indépendamment de l'âge, des années écoulées depuis la ménopause, de l'origine ethnique, de la région géographique, de l'existence ou non d'antécédents de fracture (vertébrale, non vertébrale), de la sévérité de la maladie et de la DMO à l'inclusion.

Marqueurs du remodelage osseux

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, une augmentation de 90 % du marqueur de l'anabolisme osseux (s-PINP) a été mise en évidence à 1 mois par rapport à l'inclusion, et cet effet s'est maintenu pendant toute la durée de la période de traitement par l'abaloparatide. Pour le marqueur de la résorption osseuse (s-CTX), aucune augmentation n'a été notée à 1 mois, et une élévation transitoire de 22 % a été observée à 3 mois par rapport à l'inclusion, avec un retour aux valeurs initiales à la fin du traitement.

Prise en charge post-traitement

Étude d'extension

À l'issue de l'étude ACTIVE, 963 patientes ont été incluses dans l'étude ACTIVEExtend, une étude d'extension en ouvert durant laquelle toutes les patientes ont reçu un traitement hebdomadaire par 70 mg d'alendronate (ALN) sur une durée allant jusqu'à 24 mois, ainsi que des suppléments en calcium et en vitamine D. Parmi ces patientes, 494 avaient reçu précédemment le placebo et 469 avaient reçu précédemment l'abaloparatide. Les patientes traitées par le tériparatide au cours de l'étude ACTIVE n'étaient pas éligibles à la participation à l'étude ACTIVEExtend. Les résultats relatifs à la réduction du risque de fracture vertébrale 43 mois après la randomisation sont présentés dans le tableau 4.

Effet sur l'apparition de nouvelles fractures vertébrales – étude d'extension

Au cours de l'étude ACTIVEExtend, à 43 mois, le traitement par abaloparatide/ALN a significativement réduit le risque absolu de nouvelles fractures vertébrales par comparaison avec le traitement par placebo/ALN ($p < 0,0001$; voir le tableau 4). Le traitement par le tériparatide suivi de l'alendronate n'a pas été étudié.

Tableau 4 – Étude ACTIVEExtend : effet* du traitement abaloparatide/ALN sur le risque de nouvelle fracture vertébrale à 43 mois[†]

Paramètre	PBO/ALN (N = 489)	ABL/ALN (N = 457)
Nombre de femmes ayant présenté une fracture vertébrale, n (%)	26 (5,3)	4 (0,9)
Différence de risque absolu par rapport au traitement placebo/ALN [‡] (%) (IC à 95 %)	s.o.	4,4 (2,3 ; 6,9)

* Sur la base de la population en intention de traiter modifiée (patientes pour lesquelles des radiographies du rachis étaient disponibles à l'inclusion et après l'inclusion).

[†] Administration de l'alendronate débutée à 19 mois

[‡] La différence de risque absolu a été calculée ainsi : (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = placebo, ABL = abaloparatide, ALN = alendronate, IC = intervalle de confiance, s.o. = sans objet

Effet sur l'apparition de fractures non vertébrales – étude d'extension

Au cours de l'étude ACTIVEExtend, à 43 mois, le traitement par abaloparatide/ALN a numériquement réduit le risque de fractures non vertébrales en comparaison du traitement par placebo/ALN. L'incidence des fractures non vertébrales avec le traitement par abaloparatide/ALN (4,2 %) n'a pas été statistiquement différente de celle observée avec le placebo (6,7 %) (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Étude ACTIVEExtend : taux de survenue des fractures non vertébrales à 43 mois*

Paramètre	PBO/ALN (N = 494)	ABL/ALN (N = 469)
Taux d'événements estimé selon la méthode de K-M (%) (IC à 95 %)	6,7 (4,8 ; 9,3)	4,2 (2,7 ; 6,4)
Nombre de patientes ayant connu l'événement n (%)	32 (6,5)	19 (4,1)
Différence de risque absolu par rapport au traitement placebo/ALN [†] (%) (IC à 95 %)	s.o.	2,5 (-0,4 ; 5,4)

* Administration de l'alendronate débutée à 19 mois

[†] La différence de risque absolu a été calculée ainsi : (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = placebo, ABL = abaloparatide, ALN = alendronate, K-M = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, s.o. = sans objet

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO) – étude d'extension

Le pourcentage moyen de modification de la DMO sur 43 mois a été de 14,7 % contre 6,8 % pour le rachis lombaire, 6,3 % contre 2,9 % pour la hanche totale, 5,0 % contre 1,6 % pour le col du fémur et de 1,1 % contre 1,1 % pour le radius ultra-distal, dans le groupe abaloparatide/ALN en comparaison du groupe placebo/ALN.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'abaloparatide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée, le délai médian (intervalle) d'obtention de la concentration maximale de l'abaloparatide à 80 microgrammes a été de 0,5 h (0,25 à 0,52 h). Chez les volontaires sains, après administration sous-cutanée d'une dose de 80 microgrammes, la biodisponibilité absolue de l'abaloparatide a été d'environ 39 %.

Distribution

Le taux de liaison de l'abaloparatide avec les protéines plasmatiques *in vitro* a été d'environ 70 %. Le volume de distribution a été d'environ 45 L.

Biotransformation

Le métabolisme et l'excrétion de l'abaloparatide n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Le métabolisme de l'abaloparatide est cohérent avec une dégradation protéolytique non spécifique, conduisant à la formation de fragments peptidiques plus petits, suivie d'une élimination par clairance rénale. Les études *in vitro* ont montré que l'abaloparatide, aux concentrations cliniquement pertinentes, n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes du cytochrome P450.

Élimination

La clairance plasmatique totale apparente moyenne, lors d'une administration sous-cutanée, est de 168 L/h chez les volontaires sains et la demi-vie moyenne de l'abaloparatide est d'environ 1 h. Les fragments peptidiques sont majoritairement éliminés par excrétion rénale. Une sécrétion active de l'abaloparatide dans les reins ne peut être exclue.

L'abaloparatide n'est pas un substrat des transporteurs rénaux P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ou MATE2K. Par ailleurs, l'abaloparatide n'inhibe pas les transporteurs P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes.

Linéarité

De façon générale, l'exposition systémique à l'abaloparatide a augmenté parallèlement à l'augmentation des doses sous-cutanées administrées, dans un intervalle de 5 microgrammes à 240 microgrammes maximum. Lorsque des doses plus élevées, de 280 microgrammes et 320 microgrammes, ont été utilisées, une tendance générale dans le sens d'une augmentation moins que proportionnelle à la dose a été notée, et aucune augmentation supplémentaire de l'exposition systémique à l'abaloparatide n'a été observée.

Insuffisance rénale

L'exposition à l'abaloparatide a d'autant plus augmenté que la ClCr était réduite. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, la C_{max} a augmenté respectivement de 3 %, 28 % et 44 % et l'ASC de 17 %, 68 % et 113 %, en comparaison des sujets présentant une fonction rénale normale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients traités par dialyse en raison d'une insuffisance rénale chronique.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'abaloparatide est un peptide et n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes hépatiques du métabolisme des médicaments. Son élimination se fait par dégradation protéolytique et excrétion rénale, et il est peu probable que l'insuffisance hépatique ait un effet significatif sur l'exposition à l'abaloparatide. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées

Aucune différence liée à l'âge n'a été détectée au niveau de la pharmacocinétique de l'abaloparatide durant les études cliniques, qui portaient sur des femmes ménopausées âgées de 49 à 86 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'une étude de cancérogénicité sur 2 ans chez le rat avec l'abaloparatide, une augmentation de l'incidence globale des ostéosarcomes a été constatée à des doses correspondant à une exposition 4 fois supérieure à l'exposition systémique observée chez l'être humain après administration d'une dose sous-cutanée de 80 microgrammes, sur la base de la comparaison des ASC. Les modifications néoplasiques liées au traitement par l'abaloparatide consistaient en une augmentation dose-dépendante de l'incidence des ostéosarcomes et des ostéoblastomes. L'incidence et l'apparition précoce des tumeurs ont été similaires chez les rats mâles et femelles. La pertinence pour l'être humain de ces observations faites chez le rat est incertaine ; par conséquent, l'utilisation de l'abaloparatide devra être évitée chez les patientes présentant un risque accru d'ostéosarcome.

Lors des études de toxicologie chez le rat et le singe, les observations ont inclus une minéralisation du tissu mou à des doses correspondant respectivement à environ 2 et 3 fois l'exposition atteinte chez l'être humain aux doses sous-cutanées de 80 microgrammes par jour.

Chez le chien conscient, l'administration sous-cutanée d'abaloparatide, à des doses correspondant à environ 0,3, 2,4 et 3,8 fois l'exposition atteinte chez l'être humain aux doses sous-cutanées de 80 microgrammes par jour, a induit une augmentation transitoire et dose-dépendante du rythme cardiaque sur une durée d'environ 3 heures, ainsi que des effets marginaux sur la pression artérielle moyenne. En outre, l'abaloparatide a produit des effets marginaux sur l'intervalle QTc, avec une tendance non significative dans le sens d'une réduction de l'intervalle QTc à mesure que la dose augmente, ce qui est cohérent avec ses effets minimes sur le courant potassique hERG et les fibres de Purkinje aux concentrations cliniquement pertinentes.

Soumis à une batterie de tests standard, l'abaloparatide n'a pas montré de potentiel génotoxique ou mutagène.

L'abaloparatide étant destiné à être utilisé chez des femmes ménopausées, aucune étude sur le développement embryo-fœtal ou sur le développement pré/postnatal n'a été réalisée chez les animaux femelles. Les effets sur la fertilité masculine ont été évalués chez le rat et aucun impact sur la fertilité masculine n'a été observé à des doses correspondant à 27 fois l'exposition atteinte chez l'être humain aux doses sous-cutanées de 80 microgrammes par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phénol

Eau pour préparations injectables

Acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH)

Acide acétique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première utilisation ou une fois sorti du réfrigérateur, conserver le stylo à une température ne dépassant pas 25 °C. Il doit être utilisé dans un délai de 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament une fois sorti du réfrigérateur, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo jetable constitué d'une cartouche (verre de type I siliconé) avec un piston (caoutchouc chlorobutyle) et un couvercle serti (joint en caoutchouc bromobutyle)/aluminium.

Chaque stylo prérempli contient dans 1,5 mL de solution (30 doses).

Présentation : 1 stylo prérempli

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque stylo doit être utilisé par une seule patiente. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée lors de chaque injection. Le stylo doit être utilisé uniquement avec des aiguilles de 8 mm, de calibre 31 G. Aucune aiguille n'est fournie avec le médicament. Ne pas conserver le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus.

Eladynos ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, colorée ou si elle contient des particules.

Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, la patiente doit lire et comprendre les instructions d'utilisation du stylo. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la boîte, avec le stylo.

Injection d'Eladynos

Étape 1 Contrôlez le stylo d'Eladynos
<ul style="list-style-type: none">• Avant d'utiliser le stylo, vérifiez toujours l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon stylo.• Notez la date du jour 1 à l'endroit prévu sur la boîte. N'utilisez pas le stylo pendant plus de 30 jours consécutifs. Jetez le stylo 30 jours après la première utilisation.• Retirez le capuchon du stylo en tirant dessus.• Inspectez la cartouche d'Eladynos. Le liquide doit être limpide, incolore et ne doit pas contenir de particules ; dans le cas contraire, ne l'utilisez pas. De petites bulles d'air peuvent être présentes dans le liquide ; cela est normal.
Étape 2 Fixez l'aiguille sur le stylo d'Eladynos
<ul style="list-style-type: none">• Retirez la languette de protection en papier de la nouvelle aiguille.• Enfoncez l'aiguille avec son capuchon tout droit sur le stylo et faites-la tourner jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée. Assurez-vous que l'aiguille est bien droite afin qu'elle ne se torde pas au moment de l'insertion. Le stylo ne fonctionnera pas si l'aiguille n'est pas correctement fixée. Ne serrez pas trop fort car il pourrait alors être difficile de retirer l'aiguille.• Retirez le capuchon externe de l'aiguille en tirant dessus et mettez-le de côté ; vous en aurez besoin après l'injection.• Tirez avec précaution sur le capuchon interne de l'aiguille pour le retirer et jetez-le.
Étape 3 Jour 1 uniquement – testez le stylo d'Eladynos avant la première injection
<ul style="list-style-type: none">• Le stylo contient le volume de médicament nécessaire pour 30 jours de traitement et une petite quantité supplémentaire permettant de tester chaque stylo une fois afin de vérifier qu'il fonctionne correctement.• Attention : si le stylo est testé avant chaque injection, le médicament viendra à manquer plus vite que prévu. Veillez donc à ne procéder à l'étape 3 qu'une seule fois pour chaque stylo, uniquement le jour 1, avant la première injection.• Du jour 2 au jour 30, ne testez plus le stylo et passer directement à l'étape 4 pour régler la dose à injecter.• Tournez la bague de réglage de la dose sur le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre (vers l'avant) jusqu'à ce qu'elle se bloque. L'indication « •80 » sera alors visible dans la fenêtre d'affichage de la dose.• Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.• Enfoncez le bouton d'injection vert en appuyant à fond. Du liquide doit alors sortir à l'extrémité de l'aiguille, sous la forme de gouttes ou d'un jet. Si vous ne voyez apparaître aucun liquide, reportez-vous à la rubrique « Dépannage » dans les Instructions d'utilisation fournies à la fin de la notice.• L'indication « •0 » sera alors visible dans la fenêtre d'affichage de la dose.
Étape 4 Réglez la dose sur le stylo d'Eladynos
<ul style="list-style-type: none">• Tournez la bague de réglage blanche sur le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre (vers l'avant) jusqu'à ce qu'elle se bloque et que l'indication « •80 » apparaisse dans la fenêtre d'affichage. Le stylo est maintenant prêt pour l'injection.

<p>Étape 5 Choisir et nettoyer le site d'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les injections doivent être administrées dans la partie inférieure de l'abdomen. Évitez la zone de 5 cm entourant le nombril. • À chaque injection, choisissez chaque jour un site d'injection différent sur l'abdomen. N'effectuez l'injection que sur une zone de peau intacte. N'injectez pas le médicament dans des régions de l'abdomen où la peau présente une sensibilité, un bleu, une rougeur, une desquamation ou un durcissement. Évitez les zones porteuses de cicatrices ou de vergetures. • Essuyez le site d'injection à l'aide d'un coton imprégné d'alcool et laissez-le sécher. • Une fois le site d'injection nettoyé, veillez à ne pas le toucher, le ventiler et à ne pas souffler dessus. • Remarque : il peut être conseillé de pincer la peau au niveau du site où l'injection sera réalisée. Une fois l'aiguille insérée, la peau peut être relâchée.
<p>Étape 6 Administrez l'injection avec le stylo d'Eladynos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insérez l'aiguille tout droit dans la peau. • Appuyez sur le bouton vert et <u>MAINTENEZ-LE ENFONCÉ</u> jusqu'à ce que vous ayez terminé TOUT ce qui est indiqué ci-dessous et que l'indication « ●0 » soit affichée. • Maintenez-le pendant 10 secondes pour administrer la dose complète, retirez le stylo de la peau et <u>ALORS SEULEMENT</u> relâchez le bouton.
<p>Étape 7 Retirez l'aiguille du stylo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remettez le capuchon externe de l'aiguille en place sur l'aiguille avec précaution. Enfoncez ensuite le capuchon externe de l'aiguille avec précaution jusqu'à ce qu'il s'enclenche et soit solidement fixé. • Dévissez l'aiguille encapuchonnée du stylo (comme si vous dévissiez le bouchon d'une bouteille). Pour dévisser l'aiguille encapuchonnée, serrez le capuchon entre vos doigts au niveau de la base de l'aiguille et faites-le tourner au moins 8 fois, puis tirez délicatement jusqu'à ce que l'aiguille avec son capuchon se détache. • Remarque : veillez à ne pas pousser le capuchon externe de l'aiguille vers le bas en dévissant l'aiguille. • Remarque : un écart croissant devrait apparaître entre le capuchon externe de l'aiguille et le stylo au fur et à mesure que vous dévissez l'aiguille.
<p>Étape 8 Après l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remettez le capuchon du stylo fermement en place sur le stylo. • Le capuchon du stylo doit rester sur le stylo d'Eladynos entre les injections. • Un léger saignement peut survenir ; cela est normal. Ne frottez pas le site d'injection. Si un léger saignement se produit, appuyez au besoin avec une boule de coton ou une compresse de gaze pour arrêter le saignement. Il est également possible de recouvrir le site d'injection à l'aide d'un petit pansement adhésif.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Radius Health (Ireland) Ltd.
13 Classon House
Dundrum Business Park, Dundrum
Dublin D14 W9Y3
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1706/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Cilatus Manufacturing Services Ltd
Pembroke House, 28-32 Pembroke Street
Dublin, D02 EK84, Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eladynos 80 microgrammes/dose solution injectable en stylo prérempli
abaloparatide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose de 40 microlitres contient 80 microgrammes d'abaloparatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phénol, eau pour préparations injectables, acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH), acide acétique (pour l'ajustement du pH). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli contient dans 30 doses dans 1,5 mL de solution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première utilisation, conserver le médicament à une température inférieure à 25 °C et l'éliminer au bout de 30 jours.

Date d'ouverture (jour 1) : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Radius Health (Ireland) Ltd.
13 Classon House
Dundrum Business Park, Dundrum
Dublin D14 W9Y3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1706/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eladynos

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eladynos 80 microgrammes/dose injection
abaloparatide
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 mL
30 doses

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Eladynos 80 microgrammes/dose solution injectable en stylo prérempli abaloparatide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Eladynos et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eladynos
3. Comment utiliser Eladynos
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eladynos
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Eladynos et dans quels cas est-il utilisé

Eladynos contient une substance active appelée abaloparatide. Il est utilisé pour traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

L'ostéoporose est particulièrement courante chez les femmes ménopausées. La maladie rend les os fins et fragiles. Lorsque vous souffrez d'ostéoporose, le risque de fracture osseuse est plus important, en particulier au niveau de la colonne vertébrale, des hanches et des poignets.

Ce médicament est utilisé pour solidifier les os et réduire le risque de fracture.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eladynos

N'utilisez jamais Eladynos

- si vous êtes allergique à l'abaloparatide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez ;
- si vous pouvez encore être enceinte ;
- si les taux de calcium dans votre sang sont élevés ;
- si votre fonction rénale est sévèrement dégradée ;

- si vous présentez une augmentation inexpliquée des taux sanguins de l'enzyme appelée phosphatase alcaline ;
- si vous avez reçu une radiothérapie au cours de laquelle vos os ont été exposés ;
- si un cancer des os ou un autre cancer qui s'est propagé à vos os a déjà été diagnostiqué chez vous.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant ou pendant l'utilisation d'Eladynos :

- si vous ressentez des vertiges quand vous vous relevez, ceux-ci pouvant être dus à une chute de la pression artérielle. Chez certaines patientes, des vertiges ou une accélération des battements du cœur peuvent survenir dans les 4 heures suivant l'injection d'Eladynos. La ou les premières injections devront être réalisées sous la supervision d'un professionnel de santé, qui pourra vous surveiller pendant la première heure suivant l'injection. Veillez à toujours injecter Eladynos dans un lieu où vous pourrez vous asseoir ou vous allonger immédiatement en cas de vertiges.
- si vous avez une maladie cardiaque ou une pression artérielle élevée. Votre médecin pourra alors décider de vous surveiller plus étroitement.
- si vous présentez des nausées, des vomissements, une constipation, une baisse d'énergie ou une faiblesse musculaire qui persistent dans le temps. Il pourrait s'agir des signes d'un excès de calcium dans votre sang.
- si vous avez un taux élevé de calcium dans les urines et avez ou avez eu des calculs rénaux. Eladynos pourrait aggraver votre maladie.

Avant le début de votre traitement par Eladynos, votre pression artérielle et l'état de votre cœur seront contrôlés.

La durée de traitement recommandée de 18 mois ne devra pas être dépassée.

Enfants et adolescents

Eladynos ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Eladynos

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :

- de la digoxine ou un digitalique (des médicaments utilisés pour traiter la faiblesse cardiaque), car les taux de calcium dans votre sang pourraient augmenter en cas d'utilisation de l'abaloparatide ;
- des médicaments utilisés pour contrôler l'hypertension artérielle, car cela pourrait aggraver les symptômes d'hypotension, notamment les vertiges.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Eladynos si vous êtes enceinte, pourriez le devenir, ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines patientes peuvent ressentir des vertiges après l'injection de ce médicament. Si vous ressentez des vertiges, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Eladynos contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Eladynos

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'**une injection** (80 microgrammes) **une fois par jour** administrée sous la peau dans la partie inférieure de l'abdomen (bas du ventre). Voir la zone colorée en gris sur la première image présentée à l'étape 5 des « Instructions d'utilisation » fournies à la fin de la notice.

Injectez Eladynos de préférence à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous souvenir d'utiliser votre médicament.

N'injectez pas Eladynos au même endroit de votre ventre plusieurs jours d'affilée. Choisissez chaque jour un site différent pour l'injection de ce médicament afin de réduire le risque de réactions au site d'injection. N'effectuez l'injection que sur une zone de peau intacte. N'injectez pas le médicament dans des régions où la peau présente une sensibilité, un bleu, une rougeur, une desquamation ou un durcissement. Évitez les zones porteuses de cicatrices ou de vergetures.

Veillez à suivre soigneusement les « **Instructions d'utilisation** » fournies à la fin de la notice.

Votre médecin pourra vous conseiller de prendre des suppléments en calcium et en vitamine D. Votre médecin vous indiquera quelle dose prendre chaque jour.

Durée d'utilisation

Injectez Eladynos chaque jour aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. La durée totale du traitement par Eladynos ne devra pas dépasser un maximum de 18 mois.

Si vous avez utilisé plus d'Eladynos que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement utilisé plus d'Eladynos que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien. Les effets qui peuvent être attendus en cas de surdosage comprennent : nausées, vomissements, vertiges (en particulier lorsque vous vous relevez rapidement), accélération des battements de cœur et maux de tête.

Si vous oubliez d'utiliser Eladynos

Si vous avez oublié une dose, injectez-la dès que possible dans les 12 heures suivant l'heure initialement prévue, puis injectez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû utiliser Eladynos, ne prenez pas la dose oubliée. Contentez-vous alors d'injecter la dose suivante comme d'habitude, à l'heure prévue le lendemain.

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'utiliser. Ne faites pas plus d'une injection le même jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Eladynos

Discutez-en avec votre médecin avant d'arrêter le traitement. Votre médecin vous conseillera et déterminera pendant combien de temps vous devez être traitée par Eladynos.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Eladynos et contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences si vous présentez les symptômes suivants (réaction allergique sévère) :

Gonflement du visage ou de la langue, respiration sifflante et difficultés à respirer, urticaire, démangeaisons et rougeurs sur la peau, vomissements ou diarrhée sévères, étourdissements ou perte de conscience (fréquence indéterminée). Ces symptômes peuvent être graves et engager le pronostic vital.

D'autres effets indésirables peuvent survenir aux fréquences indiquées ci-dessous :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- augmentation du taux de calcium détectée par les analyses d'urine
- vertiges – voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation du taux de calcium détectée par les analyses de sang
- augmentation du taux d'acide urique détectée par les analyses de sang
- maux de tête
- palpitations, accélération des battements de cœur
- augmentation de la pression artérielle
- douleurs abdominales
- constipation, diarrhée
- envie de vomir (nausées), vomissements
- faiblesse, fatigue, sensation de malaise
- réactions au site d'injection telles qu'un bleu, une éruption ou une douleur
- douleur au niveau des os, des articulations, des mains, des pieds ou du dos
- spasmes musculaires (dans le dos et les jambes)
- difficultés à dormir
- calculs rénaux
- démangeaisons, éruption cutanée

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- réactions allergiques
- sensation de ballonnement
- douleur
- vertiges ou étourdissements au moment de se relever en position debout ou assise, en raison d'une chute de la pression artérielle

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en](#)

Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eladynos

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le stylo après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation, à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne placez pas les stylos à proximité du compartiment à glaçons du réfrigérateur afin d'éviter qu'ils ne gèlent. N'utilisez pas Eladynos s'il est ou a été congelé.

Après la première utilisation, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à éliminer au bout de 30 jours.

Eladynos peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25 °C) pendant 30 jours uniquement.

Notez la date du jour 1 à l'endroit prévu sur la boîte. Le jour 1 correspond à la date de la première utilisation ou la date à laquelle le stylo a été sorti du réfrigérateur. Cela vous permettra de vous assurer de ne pas utiliser le stylo pendant plus de 30 jours consécutifs ou de ne pas le conserver pendant plus de 30 jours. Au bout de 30 jours, éliminez le stylo conformément à la réglementation locale en vigueur, même s'il contient encore des doses de médicament inutilisées.

- Éliminez votre ancien stylo avant d'ouvrir un nouveau stylo d'Eladynos afin d'éviter une possible confusion.
- Ne pas conserver le stylo en laissant l'aiguille fixée dessus.
- N'utilisez pas ce médicament si la solution est trouble, colorée ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament ni aucune aiguille au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eladynos

- La substance active est l'abaloparatide.
Chaque dose de 40 microlitres contient 80 microgrammes d'abaloparatide.
Chaque stylo prérempli contient 3 mg d'abaloparatide dans 1,5 mL de solution (soit 2 milligrammes par mL).
- Les autres composants sont :
 - phénol
 - eau pour préparations injectables
 - acétate de sodium trihydraté (voir rubrique 2 « Eladynos contient du sodium ») et acide acétique (tous deux utilisés pour l'ajustement du pH)

Comment se présente Eladynos et contenu de l'emballage extérieur

Eladynos est une solution injectable limpide et incolore. Il est fourni dans un stylo prérempli multidose contenant 30 doses, conditionné dans une boîte.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Radius Health (Ireland) Ltd.
13 Classon House
Dundrum Business Park, Dundrum
Dublin D14 W9Y3
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation

N'injectez pas Eladynos tant que vous ou votre aidant n'avez pas été formés à l'utilisation du stylo d'Eladynos par un médecin, un(e) infirmier/ère ou un pharmacien.

NE commencez PAS la procédure d'administration avant d'avoir lu l'intégralité de la notice fournie dans la boîte d'Eladynos, y compris ces instructions d'utilisation. Suivez soigneusement les instructions lors de chaque utilisation du stylo d'Eladynos.

Contactez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien si vous avez des questions concernant l'utilisation du stylo d'Eladynos.

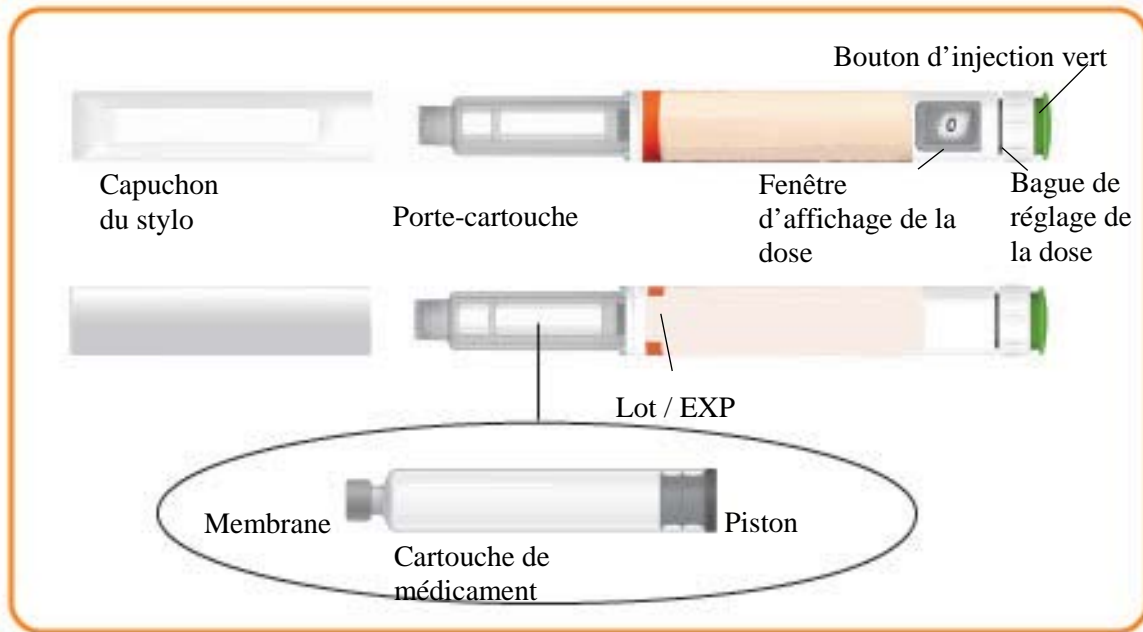
Informations importantes à connaître avant d'utiliser le stylo d'Eladynos

- Ne partagez pas les aiguilles avec d'autres personnes. Vous pourriez transmettre une grave infection. Ne partagez jamais votre stylo d'Eladynos, même si l'aiguille a été remplacée.
- Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection.

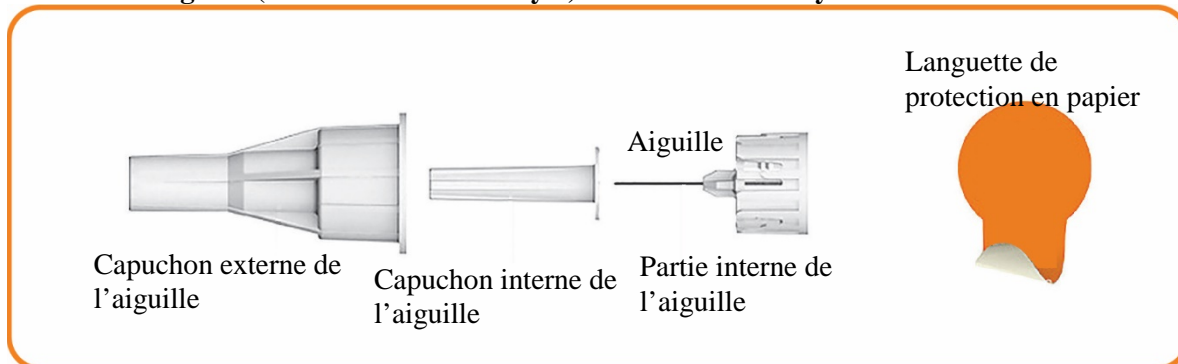
Matériel dont vous aurez besoin pour chaque injection à l'aide du stylo d'Eladynos

- 1 aiguille
Les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo d'Eladynos. Les aiguilles adaptées, à utiliser avec le stylo d'Eladynos, sont des aiguilles de 8 mm, de calibre 31 G.
- 1 coton imprégné d'alcool
- 1 boule de coton ou compresse de gaze
- 1 collecteur d'aiguilles pour l'élimination des aiguilles et des stylos d'Eladynos. Voir la rubrique 5 de la notice pour les informations relatives à l'élimination du produit.

Parties du stylo d'Eladynos



Parties de l'aiguille (non fournie avec le stylo) à utiliser avec le stylo



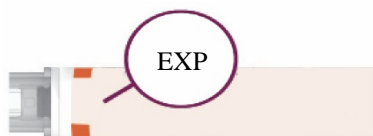
Injection d'Eladynos

Étape 1 Contrôlez le stylo d'Eladynos

Lavez-vous les mains.

Vérifiez l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit du bon médicament.

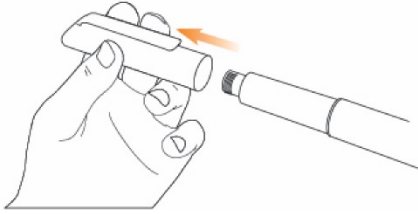
Vérifiez la date de péremption (EXP) sur le stylo pour vous assurer qu'elle n'est pas dépassée.



Notez la date du jour 1 pour vous assurer de ne pas utiliser le stylo pendant plus de 30 jours

consécutifs.

Retirez le capuchon du stylo en tirant dessus.



Vérifiez que le stylo, y compris la cartouche de médicament, n'est pas endommagé.

Le liquide doit être limpide, incolore et ne doit pas contenir de particules ; dans le cas contraire, ne l'utilisez pas.

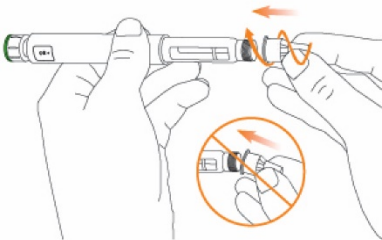
De petites bulles d'air peuvent être présentes dans le liquide. Cela est normal.

Étape 2 Fixez l'aiguille sur le stylo d'Eladynos

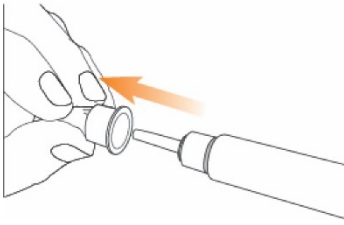
Retirez la languette de protection en papier de la nouvelle aiguille.



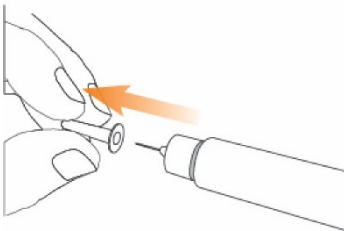
Enfoncez l'aiguille avec son capuchon tout droit sur le stylo et faites-la tourner jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée. Assurez-vous que l'aiguille est bien droite afin qu'elle ne se torde pas au moment de l'insertion. Le stylo ne fonctionnera pas si l'aiguille n'est pas correctement fixée. Ne serrez pas trop fort car il pourrait alors être difficile de retirer l'aiguille. Si l'aiguille se tord, reportez-vous à la rubrique « Dépannage » ci-dessous.



Retirez le **capuchon externe de l'aiguille** en tirant dessus et mettez-le de côté ; vous en aurez besoin après l'injection.



Tirez avec précaution sur le **capuchon interne de l'aiguille** pour le retirer et jetez-le.



Étape 3 Jour 1 uniquement – testez le stylo d'Eladynos avant la première injection

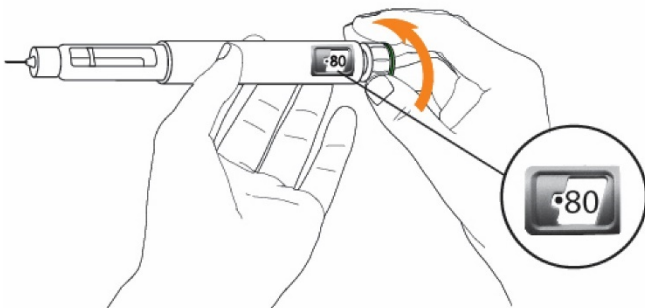
Le stylo contient le volume de médicament nécessaire pour 30 jours de traitement, plus une petite quantité supplémentaire permettant de tester chaque stylo une fois afin de vérifier qu'il fonctionne correctement.

Attention : si vous testez le stylo avant chaque injection, le médicament viendra à manquer plus vite que prévu. Veillez donc à **procéder à l'étape 3 uniquement le jour 1**, avant la première injection réalisée avec chaque stylo.

Du jour 2 au jour 30, ne testez plus le stylo et passez directement à l'étape 4 pour régler la dose à injecter.

En tenant le stylo comme montré sur l'image, tournez la bague de réglage de la dose sur le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre (vers l'avant) jusqu'à ce qu'elle se bloque.

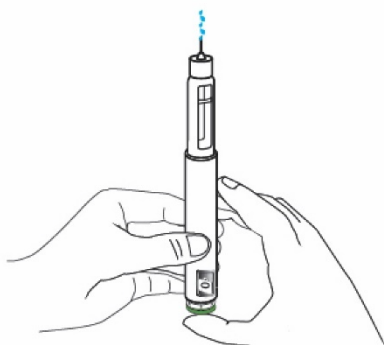
L'indication « 80 » apparaîtra alors dans la fenêtre d'affichage de la dose.



Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.

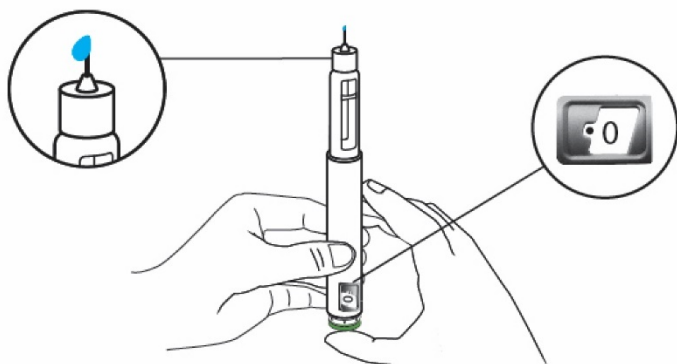
Enfoncez le bouton d'injection vert en appuyant à fond.

Vous devriez alors voir du liquide sortir à l'extrémité de l'aiguille, sous la forme de gouttes ou d'un jet.



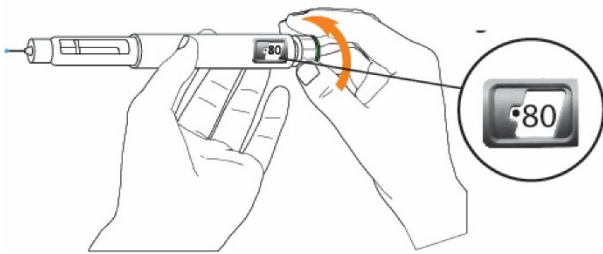
L'indication « •0 » doit ensuite apparaître dans la fenêtre d'affichage de la dose.

Remarque : si aucun liquide ne sort à l'extrémité de l'aiguille, reportez-vous à la rubrique « Dépannage ».



Étape 4 Réglez la dose sur le stylo d'Eladynos

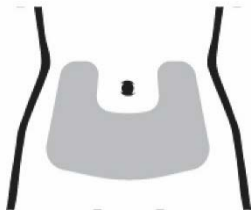
Tournez la bague de réglage blanche sur le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre (vers l'avant) jusqu'à ce qu'elle se bloque et que l'indication « •80 » apparaisse dans la fenêtre d'affichage. Le stylo est maintenant prêt pour l'injection.



Remarque : si vous ne parvenez pas à régler le stylo sur « ●80 », reportez-vous à la rubrique « Dépannage » ci-dessous.

Étape 5 Choisissez et nettoyez le site d'injection

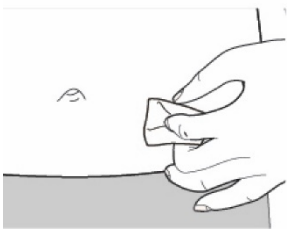
Les injections doivent être administrées dans la partie inférieure de l'abdomen, illustrée en gris sur l'image. Évitez la zone de 5 cm entourant le nombril.



Choisissez chaque jour un site d'injection différent sur l'abdomen. N'effectuez l'injection que sur une zone de peau intacte. N'injectez pas le médicament dans des régions où la peau présente une sensibilité, un bleu, une rougeur, une desquamation ou un durcissement. Évitez les zones porteuses de cicatrices ou de vergetures.

Essayez le site d'injection à l'aide d'un coton imprégné d'alcool et laissez-le sécher.

Une fois le site d'injection nettoyé, veillez à ne pas le toucher, le ventiler et à ne pas souffler dessus.

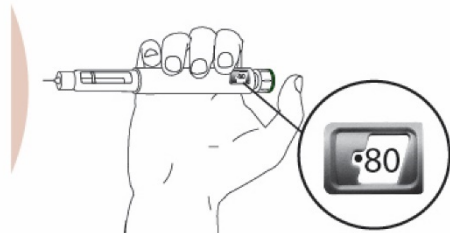


Remarque : votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien pourra vous recommander de pincer la peau au niveau du site d'injection.

Une fois l'aiguille insérée, la peau peut être relâchée.

Étape 6 Procédez à l'injection avec le stylo d'Eladynos

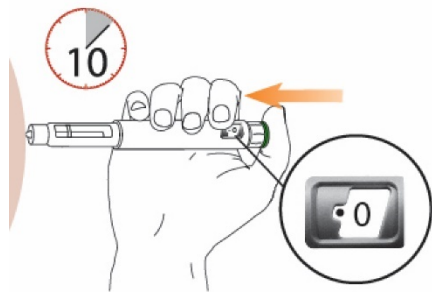
Insérez l'aiguille tout droit dans la peau.



Appuyez sur le bouton vert et MAINTENEZ-LE ENFONCÉ jusqu'à ce que vous ayez terminé TOUT ce qui est indiqué ci-dessous :

- l'indication « ●0 » est affichée
 - vous avez maintenu le bouton enfoncé pendant 10 secondes pour administrer la dose complète
 - vous avez retiré le stylo de la peau
- et **ALORS SEULEMENT** relâchez le bouton.

N'appuyez pas sur le bouton vert lorsqu'il n'y a pas d'aiguille fixée sur le stylo.



Remarque : ne déplacez pas le stylo après avoir inséré l'aiguille. Si le bouton d'injection vert ne s'enfonce pas ou se bloque avant que ne s'affiche l'indication « ●0 », reportez-vous à la rubrique « Dépannage » ci-dessous.

Retirez doucement le stylo du site d'injection en sortant l'aiguille tout droit.

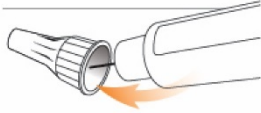
Un léger saignement peut survenir ; cela est normal. Ne frottez pas le site d'injection. Si un léger saignement se produit, appuyez sur le site d'injection avec une boule de coton ou une compresse de gaze au besoin. Vous pouvez également recouvrir le point d'injection à l'aide d'un petit pansement adhésif.

Étape 7 Retirez l'aiguille du stylo

Attention : procédez à cette étape avec précaution afin d'éviter de vous blesser en vous piquant avec l'aiguille.

Remettez le **capuchon externe de l'aiguille en place sur l'aiguille** avec précaution. Enfoncez

ensuite le capuchon externe de l'aiguille avec précaution jusqu'à ce qu'il s'enclenche et soit solidement fixé.

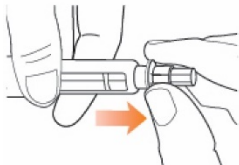


Dévissez l'aiguille encapuchonnée. Pour dévisser l'aiguille encapuchonnée, serrez le capuchon entre vos doigts au niveau de la base de l'aiguille, puis faites-le tourner au moins 8 fois avant de tirer délicatement jusqu'à ce que l'aiguille avec son capuchon se détache.

Remarque : veillez à ne pas pousser le capuchon externe de l'aiguille vers le bas en dévissant l'aiguille.

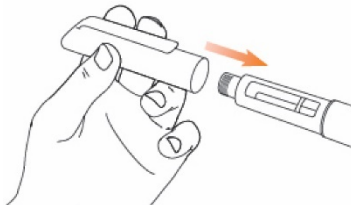


Remarque : un écart croissant devrait apparaître entre le capuchon externe de l'aiguille et le stylo au fur et à mesure que vous dévissez l'aiguille.



Étape 8 Après l'injection

Remettez le capuchon du stylo fermement en place sur le stylo d'Eladynos. Laissez le capuchon sur le stylo entre les injections.



Dépannage

Que dois-je faire si l'aiguille est tordue ?

- Retirez l'aiguille tordue avec précaution et suivez l'étape 2 pour fixer une nouvelle aiguille sur le stylo. L'aiguille du stylo comporte une partie visible qui sera insérée dans votre peau et une partie interne cachée qui traverse la membrane du stylo.
- Examinez toutes les parties de l'aiguille, en prêtant une attention particulière à la partie interne de l'aiguille. La partie visible de l'aiguille peut paraître droite, mais la partie interne de l'aiguille pourrait se tordre lorsque l'aiguille est fixée sur le stylo.
- Veillez à tenir la totalité de l'aiguille bien droite au moment de la fixer sur le stylo afin d'éviter de tordre la partie interne de l'aiguille.

Que dois-je faire si le liquide ne sort pas à l'extrémité de l'aiguille lors du test du stylo le jour 1 ?

- Si vous ne voyez pas de liquide sortir de l'aiguille, la préparation du stylo n'est pas terminée. Il est possible que l'aiguille soit bouchée, tordue ou mal fixée.
- Suivez l'étape 2 pour fixer une nouvelle aiguille sur le stylo et recommencez l'étape 3 intitulée « Testez le stylo d'Eladynos avant la première injection ».
- Si vous ne voyez toujours aucune goutte de liquide, contactez votre pharmacien, infirmier/ère ou médecin.

Que dois-je faire si je n'arrive pas à tourner la bague blanche de réglage de la dose pour régler le stylo d'Eladynos sur « ●80 » ?

- Il n'y a plus assez de médicament dans le stylo pour administrer une dose complète. Vous devrez vous procurer un nouveau stylo.

Que dois-je faire si le bouton d'injection vert est difficile à enfoncer ?

- Si le bouton d'injection vert ne s'enfonce pas ou se bloque avant que l'indication « ●0 » n'apparaisse dans la fenêtre d'affichage de la dose, le test du nouveau stylo n'est pas terminé. Il est possible que l'aiguille soit bouchée ou mal fixée.
- Suivez l'étape 2 pour fixer une nouvelle aiguille sur le stylo.
- Si vous ne parvenez toujours pas à enfoncer le bouton d'injection vert ou qu'il continue de se bloquer avant que l'indication « ●0 » n'apparaisse dans la fenêtre d'affichage, contactez votre pharmacien, infirmier/ère ou médecin.