

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eladynos 80 microgrammi/dose soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose (40 microlitri) contiene 80 microgrammi di abaloparatide.

Ogni penna preriempita contiene 3 mg di abaloparatide in 1,5 mL di soluzione (corrispondenti a 2 milligrammi per mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).
Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 80 microgrammi una volta al giorno.

La durata massima totale del trattamento con abaloparatide deve essere di 18 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Si raccomanda l'integrazione di calcio e vitamina D nelle pazienti in cui l'assunzione di queste sostanze con la dieta è inadeguata.

Dopo la conclusione della terapia con abaloparatide, le pazienti possono proseguire con altre terapie per l'osteoporosi, quali i bifosfonati.

Dosi mancate

Se la paziente dimentica o non può assumere la dose al momento in cui lo fa abitualmente, la dose potrà essere somministrata nelle 12 ore successive all'orario regolarmente previsto. Le pazienti non devono praticare più di un'iniezione nello stesso giorno, e non devono cercare di recuperare una dose persa.

Popolazioni particolari

Pazienti anziane

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Abaloparatide non deve essere usato in pazienti con grave compromissione renale, comprese quelle affette da malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. In queste pazienti non è richiesto alcun aggiustamento della dose, poiché è improbabile che la compromissione epatica abbia un effetto significativo sull'esposizione ad abaloparatide (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Abaloparatide non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

La prima iniezione (o le prime iniezioni) somministrata(e) dalla paziente o dal *caregiver* deve/devono essere eseguita(e) sotto la guida di un operatore sanitario adeguatamente qualificato (vedere paragrafo 4.4). Le pazienti e/o i *caregiver* devono essere istruiti riguardo alla tecnica di somministrazione sottocutanea di abaloparatide (vedere paragrafo 6.6). Ogni confezione contiene istruzioni per l'uso dettagliate per istruire le pazienti a un uso corretto della penna per iniezione.

Abaloparatide deve essere iniettato nella parte bassa dell'addome, e il sito di iniezione deve essere alternato ogni giorno. L'iniezione deve essere effettuata approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Donne in età fertile (vedere paragrafi 4.6 e 5.3)
- Ipercalcemia preesistente
- Grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Aumenti non spiegabili della fosfatasi alcalina sierica
- Pazienti con fattori di rischio noti per osteosarcoma, ad esempio quelle sottoposte a precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto) (vedere paragrafo 5.3)
- Pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione ortostatica e aumento della frequenza cardiaca

Con abaloparatide, possono verificarsi ipotensione ortostatica ed episodi transitori di aumento della frequenza cardiaca, generalmente entro 4 ore dall'iniezione. I sintomi possono comprendere capogiro, palpitazioni, tachicardia o nausea, e possono risolversi facendo assumere alla paziente una posizione distesa. La prima iniezione (o le prime iniezioni) di abaloparatide deve/devono essere eseguita(e) sotto la guida di un operatore sanitario adeguatamente qualificato che possa tenere la paziente sotto osservazione nella prima ora successiva all'iniezione. Abaloparatide deve sempre essere somministrato in un luogo in cui la paziente possa stare seduta o distesa, se necessario.

Abaloparatide può avere un effetto vasodilatatore sulla muscolatura liscia vascolare ed effetti cronotropi/inotropi positivi sul miocardio. La valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio è importante. È necessaria una valutazione della pressione arteriosa, dello stato cardiaco e dell'ECG prima dell'inizio del trattamento con abaloparatide. Le pazienti con malattia cardiaca devono essere monitorate per il possibile peggioramento della malattia. In caso di insorgenza di grave ipotensione ortostatica o di gravi sintomi cardiovascolari, il trattamento deve essere interrotto.

Ipercalcemia

In pazienti con valori di calcemia normali, sono stati osservati aumenti transitori delle concentrazioni sieriche di calcio dopo l'iniezione di abaloparatide. Le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo circa 4 ore dopo ogni dose, per tornare poi ai valori basali entro 24 ore. Pertanto, l'eventuale prelievo di campioni di sangue per la misurazione della calcemia deve essere effettuato circa 24 ore dopo l'iniezione più recente. Nelle pazienti che non presentano fattori di rischio aggiuntivi per l'ipercalcemia, non è richiesto un monitoraggio di routine del calcio durante la terapia.

Ipercalciuria e urolitiasi

Abaloparatide può causare ipercalciuria. Non è noto se abaloparatide possa peggiorare la condizione in pazienti con urolitiasi in fase attiva o recente. In caso di sospetta urolitiasi in fase attiva o ipercalciuria preesistente, deve essere presa in considerazione la misurazione dell'escrezione urinaria di calcio.

Durata del trattamento

La durata massima totale del trattamento con abaloparatide deve essere di 18 mesi. Gli studi sui ratti indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma con la somministrazione a lungo termine di abaloparatide (vedere paragrafo 5.3).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmaco-farmaco dedicati con abaloparatide. Per le sue proprietà farmacocinetiche, il potenziale d'interazione di abaloparatide è considerato basso.

Non sono disponibili dati sull'efficacia di abaloparatide in pazienti con trattamento precedente o concomitante con bifosfonati o glucocorticoidi.

L'uso concomitante di medicinali vasoattivi può predisporre all'ipotensione ortostatica, poiché l'effetto ipotensivo di abaloparatide può risultare aumentato, vedere paragrafo 4.4.

Sporadici casi clinici hanno suggerito che l'ipercalcemia può predisporre le pazienti a una tossicità da digitale. Abaloparatide ha dimostrato di aumentare i livelli sierici di calcio; pertanto, deve essere usato con cautela nelle pazienti che assumono digitale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo medicinale non è indicato nelle donne in età fertile. Non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che sospettano una gravidanza, o in quelle che allattano (vedere paragrafi 4.1 e 4.3).

Gravidanza

Eladynos è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se abaloparatide sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Eladynos è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di abaloparatide sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sui ratti non hanno mostrato alcun effetto di abaloparatide sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Abaloparatide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di abaloparatide, possono verificarsi episodi transitori di ipotensione ortostatica o capogiro (vedere paragrafo 4.8). Queste pazienti devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente in pazienti trattate con abaloparatide nel corso dello studio ACTIVE sono state ipercalcemia (15,6%), capogiro (11,1%), dolore alla schiena (8,6%), nausea (8,5%), cefalea (8,5%), artralgia (8,4%), ipertensione (6,8%), reazione nel sito di iniezione (6,2%) e palpitazioni (5,6%).

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso dello studio ACTIVE su abaloparatide, il 90,3% delle pazienti trattate con abaloparatide e l'88,4% di quelle che hanno ricevuto placebo hanno manifestato almeno 1 evento avverso.

Le reazioni avverse associate all'uso di abaloparatide per il trattamento dell'osteoporosi nel corso dello studio ACTIVE e successivamente alla commercializzazione sono riassunte nella tabella sottostante. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione MedDRA seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse

<p>Disturbi del sistema immunitario <i>Non comune:</i> ipersensibilità <i>Non nota:</i> reazione anafilattica</p>
<p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Comune:</i> ipercalcemia, iperuricemia</p>
<p>Disturbi psichiatrici <i>Comune:</i> insonnia</p>
<p>Patologie del sistema nervoso <i>Molto comune:</i> capogiro <i>Comune:</i> cefalea</p>
<p>Patologie cardiache <i>Comune:</i> palpitazioni, tachicardia</p>
<p>Patologie vascolari <i>Comune:</i> ipertensione <i>Non comune:</i> ipotensione ortostatica</p>
<p>Patologie gastrointestinali <i>Comune:</i> nausea, dolore addominale, stipsi, diarrea, vomito <i>Non comune:</i> distensione addominale</p>
<p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Comune:</i> prurito, rash</p>
<p>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo <i>Comune:</i> dolore alla schiena, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari (alla schiena e alle gambe), dolore osseo</p>
<p>Patologie renali e urinarie <i>Molto comune:</i> ipercalciuria <i>Comune:</i> nefrolitiasi</p>
<p>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione <i>Comune:</i> reazione nel sito di iniezione, affaticamento, astenia, malessere <i>Non comune:</i> dolore</p>

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento della frequenza cardiaca

Nello studio del QT, l'incremento medio della frequenza cardiaca corretto per il placebo è stato di 14,5 battiti al minuto (bpm) 15 minuti dopo la somministrazione. L'aumento della frequenza cardiaca era maggiormente evidente entro la prima ora successiva alla dose, ma in alcuni soggetti è stato osservato fino a 6 ore dalla somministrazione.

Nello studio ACTIVE, la frequenza cardiaca è stata misurata un'ora dopo la dose a ogni visita dello studio. L'incremento mediano della frequenza cardiaca rispetto al valore pre-dose era pari a 14 bpm nelle pazienti trattate con abaloparatide contro 7 bpm in quelle trattate con placebo. Le pazienti con un aumento della frequenza cardiaca > 20 bpm un'ora dopo la prima dose avevano maggiori probabilità di manifestare

palpitazioni e/o aumenti della frequenza cardiaca > 20 bpm nel corso dei trattamenti successivi. Tachicardia e tachicardia sinusale sono state riferite come reazioni avverse dall'1,6% delle pazienti trattate con abaloparatide e dallo 0,4% delle pazienti nel gruppo placebo.

Ipotensione ortostatica

Nelle donne con osteoporosi post-menopausale, è stata riferita ipotensione ortostatica come reazione avversa dall'1% delle pazienti trattate con abaloparatide e dallo 0,6% delle pazienti nel gruppo placebo.

Reazioni nel sito di iniezione

Abaloparatide può causare reazioni nel sito di iniezione, quali lividura, eritema, emorragia, ipersensibilità, dolore, rash e tumefazione in corrispondenza del sito di iniezione. L'incidenza complessiva è stata pari a 5,3% nel braccio di trattamento con abaloparatide rispetto a 4,0% nel gruppo placebo.

Parametri di laboratorio

Calcemia

Abaloparatide può causare aumenti transitori dei livelli sierici di calcio misurati 4 ore dopo la somministrazione della dose. L'incidenza complessiva di ipercalcemia, definita come calcemia corretta per i valori di albumina $\geq 2,67$ mmol/L ($\geq 10,7$ mg/dL), è risultata superiore (3,3%) nel braccio di trattamento con abaloparatide rispetto al gruppo placebo (0,4%).

Uricemia

Abaloparatide aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Nello studio ACTIVE, il 25% delle pazienti nel gruppo abaloparatide presentava concentrazioni normali di acido urico al basale che sono risultate aumentate in misura superiore all'intervallo di normalità alla valutazione post-basale, rispetto al 5% delle pazienti del gruppo placebo.

Ipercalciuria e urolitiasi

Nello studio clinico condotto su donne con osteoporosi post-menopausale, l'incidenza complessiva di rapporto urinario calcio/creatinina $> 0,00113$ mmol/ μ mol (> 400 mg/g) è risultata superiore con abaloparatide rispetto al placebo (20% vs 15%, rispettivamente). È stata riferita urolitiasi nell'1,4% delle pazienti trattate con abaloparatide e nell'1,2% delle pazienti trattate con placebo.

Immunogenicità

Tra le pazienti trattate con abaloparatide per 18 mesi, il 42,9% ha sviluppato anticorpi anti-abaloparatide, e il 28,5% ha sviluppato anticorpi neutralizzanti *in vitro*. La formazione di anticorpi anti-abaloparatide è associata all'aumento della clearance di abaloparatide. Tali variazioni della clearance possono essere correlate agli anticorpi anti-abaloparatide che interferiscono con la misurazione accurata delle concentrazioni plasmatiche di abaloparatide. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti in termini di sicurezza o efficacia per le pazienti positive agli anticorpi o positive agli anticorpi neutralizzanti *in vitro*, rispetto alle pazienti negative agli anticorpi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

In studi clinici, abaloparatide è stato somministrato per via sottocutanea in dosi singole fino a 320 microgrammi e in dosi ripetute fino a 120 microgrammi/die per 7 giorni. Il capogiro posturale rappresenta la principale reazione avversa dose-limitante.

I possibili effetti attesi del sovradosaggio comprendono ipercalciuria transitoria, ipercalcemia, nausea, vomito, capogiro, palpitazioni, ipotensione ortostatica e cefalea.

Nel corso del programma clinico con un modello precedente della penna, è stato riferito sovradosaggio accidentale in una paziente che ha ricevuto 400 microgrammi in un giorno (5 volte la dose clinica raccomandata). La paziente ha manifestato astenia, cefalea, nausea e vertigini. La calcemia non è stata valutata nel giorno in cui si è verificato il sovradosaggio; tuttavia, il giorno successivo, la calcemia della paziente era risultata all'interno del *range* normale.

Gestione del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per abaloparatide. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio può prevedere la sospensione temporanea del trattamento, il monitoraggio della calcemia e l'attuazione di adeguate misure di supporto, come l'idratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcio omeostatici, ormoni paratiroidei ed analoghi, codice ATC: H05AA04

Meccanismo d'azione

Abaloparatide è un peptide costituito da 34 aminoacidi, che mostra un'omologia del 41% con l'ormone paratiroideo [PTH(1-34)] e un'omologia del 76% con il peptide correlato al paratormone [PTHrP(1-34)], ed è un attivatore della via di segnalazione del recettore PTH1. Abaloparatide promuove l'osteogenesi sulle superfici dell'osso trabecolare e dell'osso corticale tramite stimolazione dell'attività osteoblastica.

Abaloparatide determina aumenti transitori e limitati del riassorbimento osseo, e un aumento della densità ossea.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di abaloparatide somministrato una volta al giorno sono state valutate nel corso di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso comparatore attivo in aperto (teriparatide) (studio ACTIVE), per 18 mesi di trattamento e 1 mese di *follow-up*, in 2 070 donne in post-menopausa di età compresa fra 50 e 86 anni (età media: 69 anni; il 15% delle pazienti era di età < 65 anni, il 65% di età compresa fra 65 e < 75 anni, e il 20% di età ≥ 75 anni) arruolate e randomizzate a ricevere 80 microgrammi di abaloparatide (N = 696), placebo (N = 688), oppure 20 microgrammi di teriparatide (N = 686). Le pazienti erano per il 76% circa caucasiche, 19% asiatiche e 4% nere. Il 28% della popolazione totale dello studio era costituito da pazienti ispaniche. Le

partecipanti assumevano un'integrazione giornaliera di calcio (500-1 000 mg) e vitamina D (400-800 UI). L'endpoint primario dello studio ACTIVE era l'incidenza di nuove fratture vertebrali nelle pazienti trattate con abaloparatide rispetto a quelle trattate con placebo.

Al basale, i valori medi del *T-score* erano di -2,9 a livello della colonna lombare, -2,2 a livello del collo femorale, e -1,9 per l'anca *in toto*. Al basale, il 42% delle pazienti non presentava fratture precedenti, il 23% aveva avuto almeno una frattura vertebrale prevalente, e il 43% aveva avuto almeno una precedente frattura non vertebrale.

Effetto sulle nuove fratture vertebrali

Nello studio ACTIVE a 18 mesi, abaloparatide e teriparatide hanno ridotto significativamente il rischio assoluto di nuove fratture vertebrali rispetto al placebo nelle pazienti in post-menopausa con osteoporosi ($p < 0,0001$; vedere Tabella 2).

Tabella 2. Studio ACTIVE: effetto* di abaloparatide sul rischio di nuove fratture vertebrali a 18 mesi

Parametro	PBO (N = 600)	ABL (N = 583)	TER (N = 600)
Numero di donne con fratture vertebrali, n (%)	25 (4,2)	3 (0,5)	4 (0,7)
Differenza in termini di rischio assoluto vs placebo [†] (%) (IC 95 %)	n/d	3,7 (2,0; 5,6)	3,5 (1,8; 5,5)

*Basato sulla popolazione *intent-to-treat* modificata (pazienti a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente).

[†]La differenza in termini di rischio assoluto è stata calcolata come (PBO - ABL) e (PBO - TER).

ABL = abaloparatide, IC = intervallo di confidenza, PBO = placebo, TER = teriparatide

Effetto sulle fratture non vertebrali

Nello studio ACTIVE a 19 mesi, l'incidenza di fratture non vertebrali è risultata simile nei gruppi di trattamento con abaloparatide (2,7%) e teriparatide (2,0%), senza differenze statistiche rispetto al placebo (3,6%) (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Studio ACTIVE: tempo all'evento delle fratture non vertebrali a 19 mesi

Parametro	PBO (N = 688)	ABL (N = 696)	TER (N = 686)
Stima K-M del tasso dell'evento (%) (IC 95 %)	3,6 (2,3; 5,4)	2,7 (1,6; 4,4)	2,0 (1,1; 3,4)
Numero di pazienti con eventi n (%)	21 (3,1)	15 (2,2)	12 (1,7)
Differenza in termini di rischio assoluto vs placebo* (%) (IC 95 %)	n/d	0,9 (-1,1; 2,9)	1,6 (-0,3; 3,5)

*La differenza in termini di rischio assoluto è stata calcolata come (PBO - ABL) e (PBO - TER).

ABL = abaloparatide, IC = intervallo di confidenza, K-M = Kaplan Meier, PBO = placebo, TER = teriparatide

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

Nello studio ACTIVE, abaloparatide ha determinato un aumento significativo della BMD a livello di tutti i siti anatomici misurati rispetto al placebo a 6, 12 e 18 mesi. La variazione percentuale media in termini di BMD a 18 mesi è risultata pari a 9,1% vs 0,5% a livello della colonna lombare, 3,3% vs 0% relativamente all'anca *in toto*, e 2,7% vs -0,4% a livello del collo femorale, rispettivamente per

abaloparatide e placebo (tutti $p < 0,0001$). A livello del radio ultradistale, la variazione percentuale media in termini di BMD a 18 mesi è risultata pari a 1,2% vs -1,0% rispettivamente per abaloparatide e placebo.

Abaloparatide ha dimostrato aumenti costanti dei valori di BMD indipendentemente da età, anni dall'inizio della menopausa, razza, regione geografica, presenza o assenza di fratture precedenti (vertebrali, non vertebrali), gravità della malattia e BMD al basale.

Marcatore di turnover osseo

In donne in post-menopausa con osteoporosi, è stato osservato un aumento del 90% rispetto al basale del marcatore di formazione ossea (s-PINP) dopo un mese. L'effetto si è mantenuto per tutta la durata del periodo di trattamento con abaloparatide. Il marcatore di riassorbimento osseo (s-CTX) non ha mostrato alcun aumento a un mese, ma un aumento transitorio del 22% rispetto al basale dopo 3 mesi, con ritorno ai livelli basali al termine del trattamento.

Gestione post-trattamento

Studio di estensione

Al completamento dello studio ACTIVE, 963 pazienti sono state arruolate nello studio ACTIVEExtend, uno studio di estensione in aperto durante il quale tutte le pazienti hanno ricevuto fino a 24 mesi di trattamento con alendronato (ALN) 70 mg/settimana, insieme a un'integrazione di calcio e vitamina D. Di queste pazienti, 494 erano state trattate in precedenza con placebo e 469 erano state trattate in precedenza con abaloparatide. Le pazienti che avevano ricevuto teriparatide nel corso dello studio ACTIVE non erano idonee a partecipare allo studio ACTIVEExtend. I risultati in termini di riduzione del rischio di frattura vertebrale a 43 mesi dalla randomizzazione sono illustrati nella Tabella 4.

Effetto sulle nuove fratture vertebrali – Studio di estensione

Nello studio ACTIVEExtend a 43 mesi, abaloparatide/ALN hanno ridotto significativamente il rischio assoluto di nuove fratture vertebrali rispetto a placebo/ALN ($p < 0,0001$; vedere Tabella 4). Teriparatide seguito da alendronato non è stato studiato.

Tabella 4. Studio ACTIVEExtend: effetto* di abaloparatide/ALN sul rischio di nuove fratture vertebrali a 43 mesi[†]

Parametro	PBO/ALN (N = 489)	ABL/ALN (N = 457)
Numero di donne con fratture vertebrali, n (%)	26 (5,3)	4 (0,9)
Differenza in termini di rischio assoluto vs placebo/ALN [‡] (%) (IC 95 %)	n/d	4,4 (2,3; 6,9)

*Basato sulla popolazione *intent-to-treat* modificata (pazienti a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente).

[†]Alendronato iniziato a 19 mesi

[‡]La differenza in termini di rischio assoluto è stata calcolata come (PBO/ALN - ABL/ALN).

ABL = abaloparatide, ALN = alendronato, IC = intervallo di confidenza, PBO = placebo

Effetto sulle fratture non vertebrali – Studio di estensione

Nello studio ACTIVEExtend a 43 mesi, abaloparatide/ALN hanno ridotto numericamente il rischio di fratture non vertebrali rispetto a placebo/ALN. L'incidenza di fratture non vertebrali con abaloparatide/ALN (4,2%) non ha mostrato differenze statistiche rispetto al placebo (6,7%) (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Studio ACTIVEExtend: tempo all'evento delle fratture non vertebrali a 43 mesi*

Parametro	PBO/ALN (N = 494)	ABL/ALN (N = 469)
Stima K-M del tasso dell'evento (%) (IC 95 %)	6,7 (4,8; 9,3)	4,2 (2,7; 6,4)
Numero di pazienti con eventi n (%)	32 (6,5)	19 (4,1)
Differenza in termini di rischio assoluto vs placebo/ALN [†] (%) (IC 95 %)	n/d	2,5 (-0,4; 5,4)

*Alendronato iniziato a 19 mesi

[†]La differenza in termini di rischio assoluto è stata calcolata come (PBO/ALN - ABL/ALN).

ABL = abaloparatide, ALN = alendronato, IC = intervallo di confidenza, K-M = Kaplan Meier, PBO = placebo

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD) – Studio di estensione

La variazione percentuale media in termini di BMD al termine dei 43 mesi è risultata pari a 14,7% vs 6,8% a livello della colonna lombare, 6,3% vs 2,9% relativamente all'anca *in toto*, 5,0% vs 1,6% a livello del collo femorale, e pari a 1,1% vs 1,1% a livello del radio ultradistale, rispettivamente per abaloparatide/ALN e placebo/ALN.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con abaloparatide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano (*range*) alla concentrazione massima di abaloparatide 80 microgrammi è risultato pari a 0,5 h (0,25-0,52 h) dopo somministrazione sottocutanea. La biodisponibilità assoluta di abaloparatide in soggetti sani dopo somministrazione sottocutanea di una dose da 80 microgrammi è risultata pari al 39% circa.

Distribuzione

In vitro, abaloparatide mostra un legame alle proteine plasmatiche pari all'incirca al 70%. Il volume di distribuzione è di circa 45 L.

Biotrasformazione

Non sono stati effettuati studi specifici sul metabolismo o l'escrezione di abaloparatide. Abaloparatide è metabolizzato mediante degradazione proteolitica aspecifica in frammenti di peptidi più piccoli, e successivamente eliminato tramite *clearance* renale. Studi *in vitro* hanno dimostrato che abaloparatide, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non inibisce né induce gli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

La *clearance* totale plasmatica apparente media dopo somministrazione sottocutanea è pari a 168 L/h in soggetti sani, e l'emivita media abaloparatide è di circa 1 ora. I frammenti peptidici sono eliminati

principalmente tramite escrezione renale. Non può essere esclusa la secrezione attiva di abaloparatide da parte dei reni.

Abaloparatide non è un substrato dei trasportatori renali P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2K. Inoltre, abaloparatide non inibisce i trasportatori P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Linearità

In generale, l'esposizione sistemica ad abaloparatide aumentava all'aumentare delle dosi sottocutanee, da 5 microgrammi fino a 240 microgrammi. È stata rilevata una tendenza generale all'aumento in misura inferiore rispetto alla proporzionalità della dose, e non è stato osservato un ulteriore aumento dell'esposizione sistemica ad abaloparatide all'aumentare della dose fino a 280 microgrammi e a 320 microgrammi.

Compromissione renale

L'esposizione ad abaloparatide aumentava al diminuire della CrCl. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, l'aumento di C_{max} era pari, rispettivamente, a 3%, 28% e 44%, e l'aumento dell'AUC era pari, rispettivamente, a 17%, 68% e 113%, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Non sono stati effettuati studi in pazienti sottoposte a dialisi per insufficienza renale cronica.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con compromissione epatica. Abaloparatide è un peptide, e non un inibitore né un induttore degli enzimi epatici che metabolizzano i medicinali. L'eliminazione avviene tramite degradazione proteolitica ed escrezione renale, ed è improbabile che la compromissione epatica abbia qualsiasi effetto significativo sull'esposizione ad abaloparatide. In queste pazienti non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica di abaloparatide correlate all'età in studi clinici su donne in post-menopausa di età compresa fra 49 e 86 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di uno studio di carcinogenesi a 2 anni nei ratti, abaloparatide ha mostrato un aumento dell'incidenza complessiva di osteosarcoma a dosi 4 volte superiori all'esposizione sistemica nell'uomo dopo una dose sottocutanea di 80 microgrammi, in base al confronto dell'AUC. Le alterazioni neoplastiche correlate al trattamento con abaloparatide erano rappresentate da un aumento dose-dipendente dell'incidenza di osteosarcoma e osteoblastoma. L'incidenza e la prima comparsa di tumori sono risultate simili nei ratti di sesso maschile e femminile. La rilevanza per l'uomo dei risultati emersi nel ratto non è chiara; pertanto, l'uso di abaloparatide in pazienti ad aumentato rischio di osteosarcoma deve essere evitato.

Studi di tossicologia in ratti e scimmie hanno evidenziato mineralizzazione dei tessuti molli a dosi pari, rispettivamente, a circa 2 e 3 volte l'esposizione nell'uomo a dosi sottocutanee giornaliere di 80 microgrammi.

In cani coscienti, la somministrazione sottocutanea di abaloparatide a dosi pari a circa 0,3, 2,4 e 3,8 volte l'esposizione nell'uomo a dosi sottocutanee giornaliere di 80 microgrammi ha determinato un aumento transitorio dose-dipendente della frequenza cardiaca della durata di circa 3 ore, con effetti marginali sulla pressione arteriosa media. Inoltre, abaloparatide ha dimostrato effetti marginali sull'intervallo QTc, con una tendenza non significativa alla riduzione di QTc all'aumentare della dose, il che è coerente con i suoi effetti minimi sulle correnti di potassio mediate dal canale hERG e sulle fibre del Purkinje a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Abaloparatide non ha evidenziato attività mutagena o genotossica in una batteria standard di test.

Non sono stati condotti studi sullo sviluppo embriofetale o sullo sviluppo pre/postnatale in femmine di animali, poiché abaloparatide è destinato all'uso in donne in post-menopausa. Gli effetti sulla fertilità maschile sono stati valutati nei ratti, e non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile a dosi pari a 27 volte l'esposizione nell'uomo a dosi sottocutanee giornaliere di 80 microgrammi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio acetato triidrato (per la regolazione del pH)

Acido acetico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo il primo utilizzo o una volta estratta dal frigorifero, conservare la penna a temperatura inferiore a 25 °C. La penna deve essere usata entro 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo l'estrazione del medicinale dal frigorifero vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia (in vetro siliconato di tipo I) con stantuffo (in gomma clorobutilica) e ghiera in alluminio (con sigillo in gomma bromobutilica), assemblati in una penna usa e getta.

Ogni penna preriempita contiene 1,5 mL di soluzione (30 dosi).

Confezione da 1 penna preriempita

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni penna deve essere usata da una sola paziente. Per ogni iniezione deve essere usato un nuovo ago sterile. La penna deve essere usata solo con aghi da 8 mm, 31 G. Gli aghi non sono forniti con il medicinale. Non conservare la penna con un ago inserito.

Eladynos non deve essere usato se la soluzione appare torbida, colorata, o se contiene particelle.

Prima di usare il dispositivo per la prima volta, è necessario che la paziente abbia letto e compreso le istruzioni per l'uso della penna. Nella confezione della penna sono contenute istruzioni per l'uso dettagliate.

Come iniettare Eladynos

<p>Passaggio 1 Controllo della penna Eladynos</p> <ul style="list-style-type: none">• Prima di usare la penna, controllare sempre l'etichetta per accertarsi che si tratti della penna corretta.• Annotare la data del giorno 1 nell'apposito spazio sulla scatola. Non usare la penna per più di 30 giorni consecutivi. Eliminare la penna dopo 30 giorni dal primo utilizzo.• Togliere il cappuccio dalla penna.• Controllare la cartuccia Eladynos. Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle. In caso contrario, non deve essere usato. È normale che nel liquido possano essere presenti piccole bolle d'aria.
<p>Passaggio 2 Inserimento dell'ago sulla penna Eladynos</p> <ul style="list-style-type: none">• Rimuovere la carta protettiva da un nuovo ago.• Inserire l'ago, ancora con il copriago, in posizione dritta sulla penna, e avvitare fino a quando sarà ben fissato. Accertarsi che l'ago sia dritto, in modo che non si pieghi quando viene inserito. La penna non funziona se l'ago non è correttamente inserito. Non stringere eccessivamente; ciò potrebbe rendere difficoltosa la rimozione dell'ago.• Sfilare il cappuccio copriago e conservarlo per riutilizzarlo dopo l'iniezione.• Sfilare con cautela la protezione interna dell'ago e gettarla via.
<p>Passaggio 3 Solo il giorno 1 – Verifica della penna Eladynos prima della prima iniezione</p> <ul style="list-style-type: none">• La penna contiene medicinale per 30 giorni, e una piccola quantità per testare ogni penna una volta per confermarne il corretto funzionamento.• Attenzione: se la paziente testa la penna prima di ogni iniezione, il medicinale nella penna terminerà prima del previsto. Pertanto, il passaggio 3 dovrà essere eseguito una volta per ogni penna, solo il giorno 1, prima della prima iniezione.• Dal giorno 2 al giorno 30, la penna non dovrà essere testata nuovamente. Andare direttamente al passaggio 4 per impostare la dose per l'iniezione.• Ruotare la manopola di impostazione della dose sulla penna in avanti (in senso orario) fino al punto di arresto. La finestra di visualizzazione della dose indicherà “•80”.• Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.• Premere il pulsante verde di iniezione fino in fondo. Dalla punta dell'ago devono fuoriuscire una o più gocce di liquido. Se non c'è fuoriuscita di liquido, fare riferimento alla “Risoluzione dei problemi” nelle “Istruzioni per l'uso” alla fine del foglio illustrativo.• La finestra di visualizzazione della dose indicherà “•0”.
<p>Passaggio 4 Impostazione della dose sulla penna Eladynos</p> <ul style="list-style-type: none">• Ruotare la manopola bianca sulla penna in avanti (in senso antiorario) fino al punto di arresto, e finché la finestra di visualizzazione non indicherà “•80”. Ora la penna è pronta per l'iniezione.

<p>Passaggio 5 Scelta e detersione del sito di iniezione</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'iniezione deve essere praticata nell'addome inferiore, evitando l'area di 5 cm intorno all'ombelico. • Per ogni iniezione, scegliere ogni giorno un sito di iniezione diverso sull'addome. Praticare l'iniezione solo su cute pulita. Non praticare l'iniezione in aree dell'addome in cui la cute è dolorante, con lividi, arrossata, squamosa o indurita. Evitare le aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature. • Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lasciare asciugare. • Non toccare, ventilare o soffiare sul sito di iniezione dopo averlo pulito. • Nota: è consigliabile sollevare una piega di cute in corrispondenza del sito dove sarà praticata l'iniezione. Dopo avere inserito l'ago, rilasciare la pelle.
<p>Passaggio 6 Somministrazione dell'iniezione con la penna Eladyns</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserire l'ago in maniera perpendicolare nella cute. • Premere e TENERE PREMUTO il pulsante verde finché non sono stati completati TUTTI i passaggi seguenti e la finestra indica "●0". • Tenere premuto per 10 secondi per somministrare la dose completa, sollevare la penna dalla cute, e POI rilasciare il pulsante.
<p>Passaggio 7 Rimozione dell'ago dalla penna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con attenzione, riposizionare sull'ago il cappuccio copriago. Quindi, premere con cautela sul cappuccio copriago per farlo scattare e fissarlo in posizione. • Dopo aver rimesso il cappuccio copriago, svitare l'ago (come per rimuovere un tappo da una bottiglia). Per svitare l'ago, stringere il cappuccio alla base, verso l'ago, e ruotarlo per almeno 8 giri completi, quindi tirare delicatamente fino a rimuovere l'ago con il copriago. • Nota: non premere sul cappuccio copriago mentre si svita l'ago. • Nota: la distanza tra il cappuccio copriago e la penna dovrebbe aumentare mentre si svita l'ago.
<p>Passaggio 8 Dopo l'iniezione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ricollocare saldamente il cappuccio sulla penna. • Fra un'iniezione e l'altra, tenere il cappuccio della penna sulla penna Eladyns. • È normale che si verifichi un leggero sanguinamento. Non sfregare il sito di iniezione. Se si verifica un leggero sanguinamento, esercitare pressione con un batuffolo di cotone o una garza per arrestarlo. La paziente può inoltre coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1706/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eladynos 80 microgrammi/dose soluzione iniettabile in penna preriempita
abaloparatide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni dose da 40 microlitri contiene 80 microgrammi di abaloparatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: fenolo, acqua per preparazioni iniettabili, sodio acetato triidrato (per la regolazione del pH), acido acetico (per la regolazione del pH). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Una penna preriempita con 30 dosi in 1,5 mL di soluzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo il primo utilizzo, conservare a temperatura inferiore a 25 °C ed eliminare dopo 30 giorni.

Data di apertura (giorno 1): _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1706/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eladynos

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eladynos 80 mcg/dose iniettabile
abaloparatide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL
30 dosi

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eladynos 80 microgrammi/dose soluzione iniettabile in penna preriempita abaloparatide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Eladynos e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Eladynos
3. Come usare Eladynos
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eladynos
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Eladynos e a cosa serve

Eladynos contiene il principio attivo abaloparatide, che è usato per curare l'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa.

L'osteoporosi è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa. È una malattia che fa sì che le ossa divengano sottili e fragili. Se soffre di osteoporosi, è maggiormente predisposta alle fratture, specialmente a carico della colonna vertebrale, dei femori e dei polsi.

Questo medicinale viene usato per rendere le ossa più forti e ridurre il rischio di fratture.

2. Cosa deve sapere prima di usare Eladynos

Non usi Eladynos

- se è allergica ad abaloparatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in gravidanza o se sta allattando
- se è ancora possibile che possa avere una gravidanza
- se ha alti livelli di calcio nel sangue
- se ha una funzione renale gravemente ridotta

- se ha nel sangue alti livelli dell'enzima fosfatasi alcalina di natura sconosciuta
- se è stata sottoposta a terapia radiante che ha coinvolto le ossa
- se le sono mai stati diagnosticati un tumore alle ossa o altri tumori che si sono diffusi alle ossa

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Eladynos, o durante il trattamento:

- se avverte capogiro quando sta in piedi, che potrebbe essere causato da un abbassamento della pressione sanguigna. Alcune pazienti possono avvertire un capogiro o un'accelerazione del battito del cuore entro 4 ore dall'iniezione di Eladynos. La/e prima/e iniezione/i deve/devono essere sempre eseguita/e sotto la supervisione di un operatore sanitario che può monitorarla nella prima ora dopo l'iniezione. Si inietta sempre Eladynos in un luogo dove possa sedersi o distendersi immediatamente in caso di capogiro;
- se ha una malattia cardiaca o se soffre di pressione alta. Il medico potrebbe decidere di monitorarla più strettamente;
- se ha continuamente nausea, vomito, costipazione, bassa energia o debolezza muscolare. Questi possono essere segni che c'è troppo calcio nel sangue;
- se ha alti livelli di calcio nelle urine, se soffre di calcoli renali o se ha avuto calcoli renali in passato. Eladynos può peggiorare la sua condizione.

Prima di iniziare il trattamento con Eladynos verranno esaminate la sua pressione sanguigna e le condizioni del suo cuore.

Il periodo di trattamento raccomandato di 18 mesi non deve essere superato.

Bambini e adolescenti

Eladynos non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali ed Eladynos

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- digossina o digitale, medicinali usati per trattare la debolezza cardiaca, perché i livelli di calcio nel sangue potrebbero aumentare con l'uso di abaloparatide
- medicinali usati per controllare la pressione sanguigna elevata, perché potrebbero peggiorare i sintomi della pressione bassa, fra cui il capogiro

Gravidanza e allattamento

Non usi Eladynos se è una donna in età fertile o in stato di gravidanza, o se sta allattando con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune pazienti possono avvertire un capogiro dopo l'iniezione del medicinale. Se avverte un capogiro, non guidi e non usi macchinari fino a quando non si sente meglio.

Eladynos contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Eladynos

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è **un'iniezione** (80 microgrammi) **una volta al giorno** sotto la pelle, nella parte bassa dell'addome (pancia). Vedere la zona di colore grigio nella prima figura al passaggio 5 delle "Istruzioni per l'uso" al termine del foglio illustrativo.

Per aiutarla a ricordarsi di assumere il medicinale, si inietti preferibilmente Eladynos ogni giorno alla stessa ora.

Non si inietti Eladynos nello stesso punto dell'addome in giorni consecutivi. Alterni ogni giorno il punto di iniezione del medicinale per ridurre il rischio di reazioni nel sito di iniezione. Pratichi l'iniezione solo su cute pulita. Non pratici l'iniezione in aree in cui la cute è dolorante, con lividi, arrossata, squamosa o indurita. Eviti le aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.

Segua attentamente le "**Istruzioni per l'uso**" alla fine del foglio illustrativo.

Il medico potrebbe consigliarle di assumere un'integrazione di calcio e vitamina D. Il medico le dirà la quantità da prenderne ogni giorno.

Durata dell'uso

Si inietti Eladynos ogni giorno per tutto il periodo di tempo che il medico le ha prescritto. La durata massima totale del trattamento con Eladynos non deve superare i 18 mesi.

Se usa più Eladynos di quanto deve

Se, per errore, usa più Eladynos di quanto deve, contatti il medico o il farmacista. I possibili effetti attesi di un sovradosaggio comprendono nausea, vomito, capogiro (soprattutto quando si alza rapidamente), battito cardiaco accelerato e mal di testa.

Se dimentica di usare Eladynos

Se dimentica una dose, la prenda il prima possibile entro 12 ore dal momento in cui lo fa abitualmente. Quindi, si inietti la dose successiva all'orario abituale il giorno seguente.

Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui avrebbe dovuto usare Eladynos, salti la dose dimenticata. Quindi, si inietti la dose successiva come di consueto, nel successivo giorno programmato.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non faccia più di un'iniezione nello stesso giorno.

Se interrompe il trattamento con Eladynos

Non interrompa il trattamento senza averne prima parlato con il medico. Il medico la consiglierà e deciderà per quanto tempo lei dovrà essere trattata con Eladynos.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa il trattamento con Eladynos e contatti immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso se manifesta i seguenti sintomi (reazione allergica grave):

gonfiore del viso o della lingua, sibilo e difficoltà respiratorie, orticaria, prurito e arrossamento della pelle, vomito o diarrea gravi, capogiro o perdita di coscienza (frequenza non nota). Questi sintomi possono essere seri e potenzialmente a rischio di vita.

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- aumento del livello di calcio osservato negli esami delle urine
- capogiro, vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- aumento del livello di calcio osservato negli esami del sangue
- aumento del livello di acido urico osservato negli esami del sangue
- mal di testa
- palpitazioni, accelerazione del battito cardiaco
- aumento della pressione sanguigna
- dolore addominale
- costipazione, diarrea
- nausea, vomito
- debolezza, stanchezza, malessere
- reazioni nel sito di iniezione, quali lividi, eruzione cutanea e dolore
- dolore alle ossa, alle articolazioni, alle mani, ai piedi o alla schiena
- spasmi muscolari (alla schiena e alle gambe)
- difficoltà a dormire
- calcoli renali
- prurito, eruzione cutanea

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- reazioni allergiche
- sensazione di gonfiore
- dolore
- sensazione di capogiro o stordimento in posizione eretta o seduta a causa di un calo della pressione sanguigna

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eladynos

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla penna dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima dell'uso, conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Eviti di riporre le penne vicino allo scomparto del ghiaccio nel frigorifero per prevenirne il congelamento. Non usi Eladynos se è o è stato congelato.

Dopo il primo utilizzo, conservare a temperatura inferiore a 25 °C e smaltire dopo 30 giorni.

Eladynos può essere conservato solo a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per 30 giorni. Annoti la data del giorno 1 nell'apposito spazio sulla scatola. Il giorno 1 indica la data del primo utilizzo o la data in cui la penna è stata estratta dal frigorifero. Questo garantisce che lei non utilizzi la penna per più di 30 giorni consecutivi o la conservi per oltre 30 giorni. Dopo 30 giorni, la penna deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente, anche se contiene ancora del medicinale non utilizzato.

- Getti via la vecchia penna prima di aprire una nuova penna Eladynos, per evitare qualsiasi confusione.
- Non conservi la penna con un ago inserito.
- Non usi questo medicinale se la soluzione appare torbida, colorata, o se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale né gli aghi nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eladynos

- Il principio attivo è abaloparatide.
Ogni dose da 40 microlitri contiene 80 microgrammi di abaloparatide.
Ogni penna preriempita contiene 3 mg di abaloparatide in 1,5 mL di soluzione (corrispondenti a 2 milligrammi per mL).
- Gli altri componenti sono:
 - fenolo
 - acqua per preparazioni iniettabili
 - sodio acetato triidrato (vedere paragrafo 2 "Eladynos contiene sodio") e acido acetico (entrambi per la regolazione del pH)

Descrizione dell'aspetto di Eladynos e contenuto della confezione

Eladynos è una soluzione iniettabile (iniettabile) limpida e incolore. Viene fornita in una scatola contenente una penna multidose preriempita con 30 dosi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Radius Health (Ireland) Ltd.
13 Classon House
Dundrum Business Park, Dundrum

Dublin D14 W9Y3
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l’uso

Non si inietti Eladynos finché il medico, l’infermiere o il farmacista non le abbiano insegnato, o abbiano insegnato al suo *caregiver*, come usare la penna Eladynos.

NON inizi la procedura di somministrazione finché non avrà letto attentamente il foglio illustrativo e queste istruzioni per l’uso contenute nella scatola di Eladynos. Segua attentamente le istruzioni ogni volta che usa la penna Eladynos.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso della penna Eladynos, contatti il medico, l’infermiere o il farmacista.

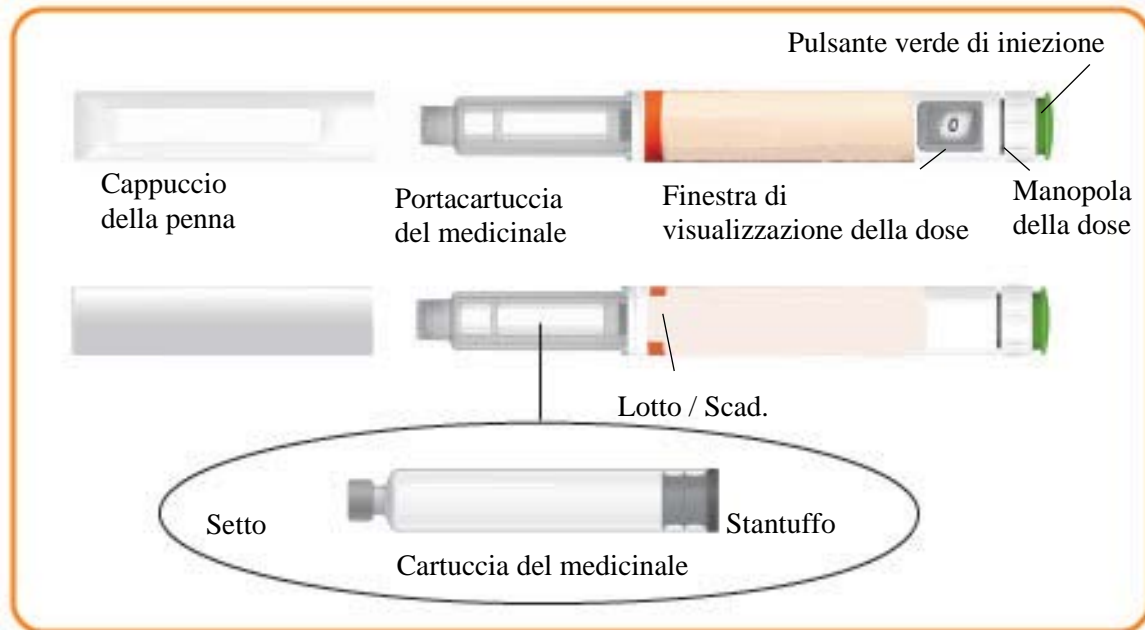
Informazioni importanti prima dell’uso della penna Eladynos

- Non condivida gli aghi con altre persone: esiste il rischio di trasmissione di gravi infezioni. Non condivida mai la sua penna Eladynos, anche se l’ago è stato sostituito.
- Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione.

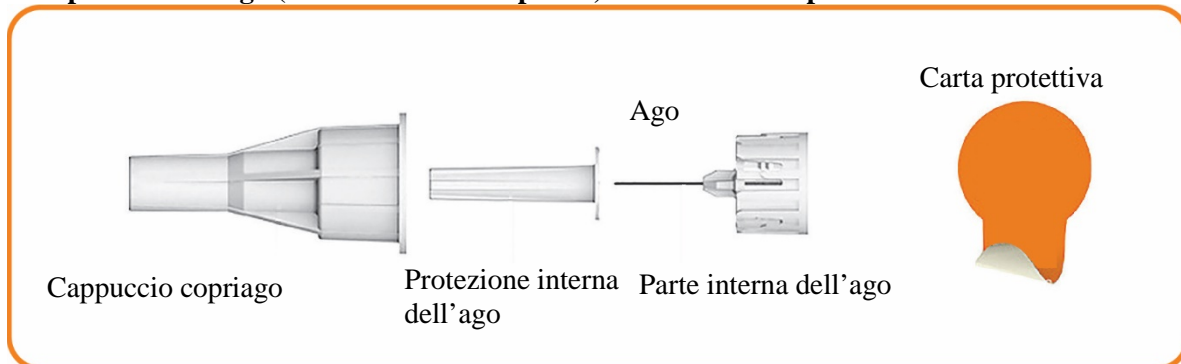
Materiali necessari per ogni iniezione con la penna Eladynos

- 1 ago
Gli aghi non sono inclusi con la penna Eladynos. Gli aghi adatti da usare con la penna Eladynos sono da 8 mm, 31 G.
- 1 tampone imbevuto di alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza
- 1 contenitore per lo smaltimento di materiale tagliente per gettare gli aghi e le penne Eladynos. Vedere paragrafo 5 del foglio illustrativo per informazioni sullo smaltimento.

Componenti della penna Eladynos



Componenti dell'ago (non incluso con la penna) da usare con la penna



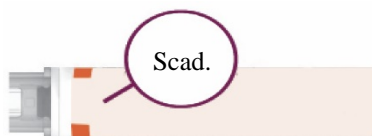
Come iniettare Eladynos

Passaggio 1 Controllo della penna Eladynos

Si lavi le mani.

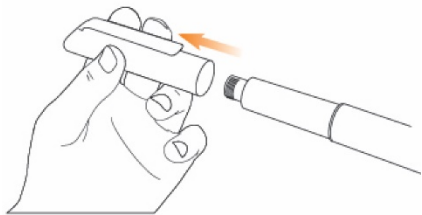
Controlli l'etichetta della penna per accertarsi che si tratti del medicinale corretto.

Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sulla penna per accertarsi che non sia stata superata.



Annoti la data del giorno 1 per accertarsi di non usare la penna per più di 30 giorni consecutivi.

Tolga il cappuccio dalla penna.



Controlli che la penna e la cartuccia del medicinale non siano danneggiate.

Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle. In caso contrario, non deve essere usato.

È normale che nel liquido possano essere presenti piccole bolle d'aria.

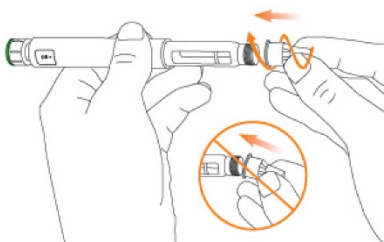
Passaggio 2 Inserimento dell'ago sulla penna Eladynos

Rimuova la carta protettiva da un nuovo ago.

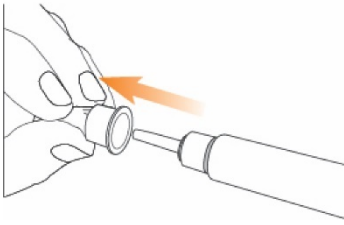


Inserisca l'ago, ancora con il copriago, in posizione dritta sulla penna, e lo avviti fino a quando sarà ben fissato. Si accerti che l'ago sia dritto, in modo che non si pieghi quando viene inserito. La penna non funziona se l'ago non è correttamente inserito. Non stringa eccessivamente; ciò potrebbe rendere difficoltosa la rimozione dell'ago.

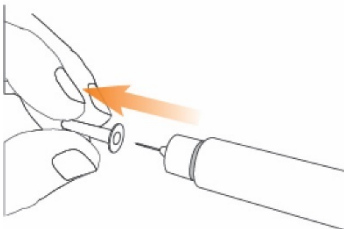
Se l'ago si piega, faccia riferimento alla “Risoluzione dei problemi”, più avanti.



Sfilì il **cappuccio copriago** e lo conservi per riutilizzarlo dopo l'iniezione.



Sfili con cautela la **protezione interna dell'ago** e la getti via.



Passaggio 3 Solo il giorno 1 – Verifica della penna Eladynos prima della prima iniezione

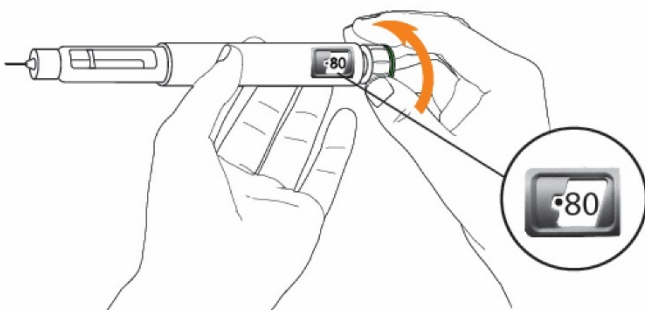
La penna contiene medicinale per 30 giorni, più una piccola quantità per testare ogni penna una volta per confermarne il corretto funzionamento.

Attenzione: se testa la penna prima di ogni iniezione, il medicinale nella penna terminerà prima del previsto. Pertanto, **il passaggio 3 dovrà essere eseguito solo il giorno 1**, prima della prima iniezione con ogni penna.

Dal giorno 2 al giorno 30, la penna non dovrà essere testata nuovamente. Vada direttamente al passaggio 4 per impostare la dose per l'iniezione.

Impugnando la penna come illustrato, ruoti la manopola di impostazione della dose sulla penna in avanti fino al punto di arresto.

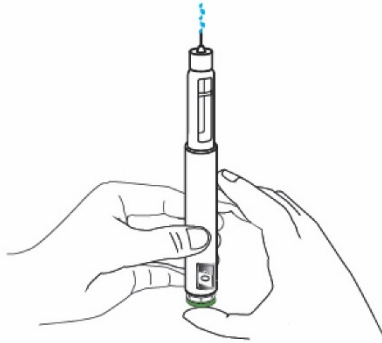
Nella finestra di visualizzazione della dose **vedrà indicato “•80”**.



Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

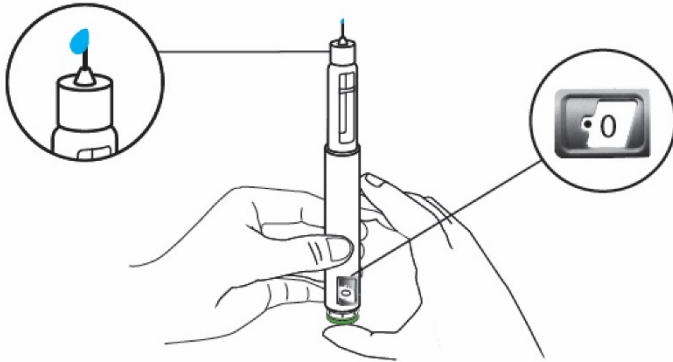
Prema il pulsante verde di iniezione fino in fondo.

Dovrebbe vedere fuoriuscire dalla punta dell'ago una o più gocce di liquido.



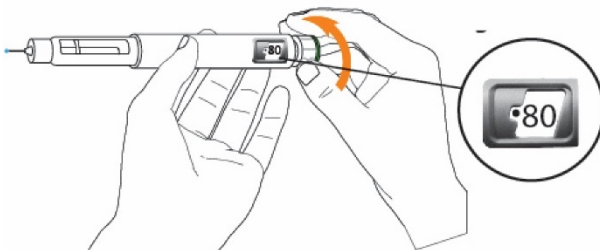
La finestra di visualizzazione della dose dovrebbe **indicare “●0”**.

Nota: se non c'è fuoriuscita di liquido dalla punta dell'ago, faccia riferimento alla “Risoluzione dei problemi”.



Passaggio 4 Impostazione della dose sulla penna Eladynos

Ruota la manopola bianca sulla penna in avanti fino al punto di arresto, e finché la **finestra di visualizzazione non indicherà “●80”**. Ora la penna è pronta per l'iniezione.



Nota: se non riesce a impostare la penna su “●80”, faccia riferimento alla “Risoluzione dei problemi”, più avanti.

Passaggio 5 Scelta e detersione del sito di iniezione

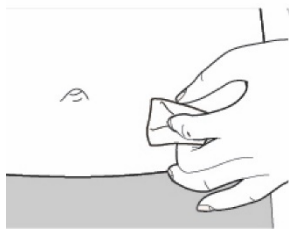
L’iniezione deve essere praticata nella parte bassa dell’addome, come indicato dalla zona di colore grigio, evitando l’area di 5 cm intorno all’ombelico.



Scelga ogni giorno un sito di iniezione diverso sull’addome. Pratici l’iniezione solo su cute pulita. Non pratici l’iniezione in aree in cui la cute è dolorante, con lividi, arrossata, squamosa o indurita. Eviti le aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.

Pulisca il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lo lasci asciugare.

Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

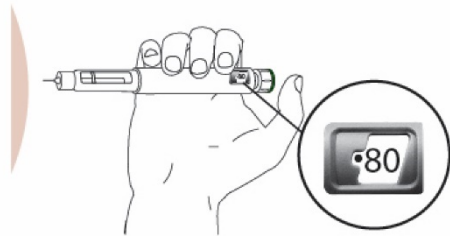


Nota: il medico, l’infermiere o il farmacista potrebbero consigliarle di sollevare una piega di pelle in corrispondenza del sito di iniezione.

Dopo avere inserito l’ago, può rilasciare la pelle.

Passaggio 6 Somministrazione dell’iniezione con la penna Eladynos

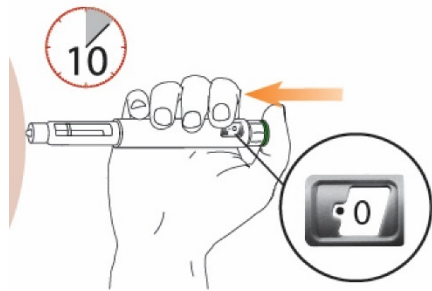
Inserisca l’ago in maniera perpendicolare nella cute.



Prema e TENGA PREMUTO il pulsante verde finché non sono stati completati **TUTTI** i passaggi seguenti

- viene visualizzato “●0”
 - tenga premuto per 10 secondi per somministrare la dose completa
 - sollevi la penna dalla pelle
- e POI rilasci il pulsante.

Non prema il pulsante verde se non è stato inserito un ago.



Nota: non muova la penna dopo l’inserimento. Se il pulsante verde di iniezione non può essere premuto fino in fondo, o se si arresta prima che sia indicato “●0”, faccia riferimento alla “Risoluzione dei problemi”, più avanti.

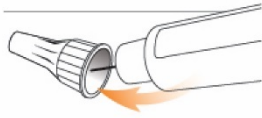
Rimuova lentamente la penna dal sito di iniezione, estraendo l’ago in posizione dritta.

È normale che si verifichi un leggero sanguinamento. Non sfregi il sito di iniezione. Se si verifica un leggero sanguinamento, preme un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione, al bisogno. Può anche coprire la zona con un piccolo cerotto.

Passaggio 7 Rimozione dell’ago dalla penna

Attenzione: per evitare ferite da puntura, seguire attentamente questo passaggio.

Con attenzione, **riposizioni sull’ago il cappuccio copriago**. Quindi, preme con cautela sul cappuccio copriago per farlo scattare e fissarlo in posizione.

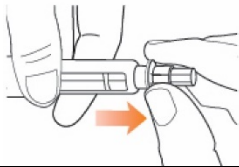


Dopo aver rimesso il cappuccio copriago, sviti l'ago. Per svitare l'ago, stringa il cappuccio alla base, verso l'ago, e lo ruoti per almeno 8 volte, prima di tirare delicatamente fino a rimuovere l'ago con il copriago.

Nota: non preme sul cappuccio copriago mentre svita l'ago.

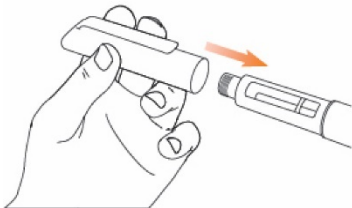


Nota: la distanza tra il cappuccio copriago e la penna dovrebbe aumentare mentre svita l'ago.



Passaggio 8 Dopo l'iniezione

Ricollochi saldamente il cappuccio sulla penna Eladynos. Fra un'iniezione e l'altra, tenga il cappuccio della penna sulla penna.



Risoluzione dei problemi

Cosa devo fare se l'ago è piegato?

- Rimuova con attenzione l'ago piegato, e inserisca un nuovo ago sulla penna seguendo il passaggio 2. L'ago della penna è composto da una parte visibile che entra nella pelle e da una parte nascosta che entra nel setto della penna.
- Esamini i componenti dell'ago della penna, facendo particolare attenzione alla parte di ago

nascosta. Anche se parte visibile dell'ago può sembrare dritta, è possibile che la parte interna si pieghi quando si fissa l'ago alla penna.

- Si assicuri di mantenere tutto l'ago dritto quando lo fissa alla penna, per evitare di piegare la parte interna dell'ago.

Cosa devo fare se non c'è fuoriuscita di liquido dalla punta dell'ago durante la verifica della penna il giorno 1?

- Se non c'è fuoriuscita di liquido dall'ago, la preparazione della penna non è completa. L'ago può essere bloccato, piegato o non correttamente fissato.
- Inserisca un nuovo ago sulla penna seguendo il passaggio 2, quindi ripeta il passaggio 3 “Verifica della penna Eladynos prima della prima iniezione”.
- Se continua a non vedere una goccia di liquido, contatti il farmacista, il medico o l'infermiere.

Cosa devo fare se non riesco a ruotare la manopola bianca della dose per impostare “●80” sulla penna Eladynos?

- La penna non contiene medicinale sufficiente a somministrare una dose completa. Dovrà procurarsi una nuova penna.

Cosa devo fare se il pulsante verde di iniezione è difficile da premere?

- Se il pulsante verde di iniezione non può essere premuto fino in fondo, o se si arresta prima che la finestra di visualizzazione della dose indichi “●0”, il test della nuova penna non è completo. L'ago può essere bloccato o non correttamente fissato.
- Inserisca un nuovo ago sulla penna seguendo il passaggio 2.
- Se il pulsante verde di iniezione non può comunque essere premuto fino in fondo, o se continua ad arrestarsi prima che la finestra di visualizzazione della dose indichi “●0”, contatti il farmacista, il medico o l'infermiere.