

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Livogiva 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose da 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide*.

Ogni penna preriempita da 2,7 mL contiene 675 microgrammi di teriparatide (corrispondenti ad una concentrazione di 250 microgrammi per millilitro).

*Teriparatide, rhPTH(1-34), prodotto in *P. fluorescens* usando la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza con aminoacido 34 N-terminale dell'ormone paratiroideo umano endogeno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione incolore, limpida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Livogiva è indicato negli adulti.

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali.

Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Livogiva è di 20 microgrammi una volta al giorno.

La durata massima totale del trattamento con Livogiva deve essere di 24 mesi (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Livogiva della durata di 24 mesi non deve essere ripetuto nell'arco della vita del paziente.

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

Dopo la conclusione della terapia con Livogiva, i pazienti possono proseguire con altre terapie per

l'osteoporosi.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa, teriparatide non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale di grado moderato, teriparatide deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione renale di grado lieve, non è richiesta alcuna particolare cautela.

Compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, teriparatide deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate

La sicurezza e l'efficacia di teriparatide nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Teriparatide non deve essere usato nei pazienti pediatrici (al di sotto di 18 anni) o in giovani adulti con epifisi non saldate.

Modo di somministrazione

Livogiva deve essere somministrato una volta al giorno per iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

I pazienti devono essere istruiti a seguire tecniche d'iniezione appropriate (vedere paragrafo 6.6). Consultare il manuale per l'utilizzatore per le istruzioni sul corretto uso della penna.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipercalcemia preesistente.
- Compromissione renale severa.
- Malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.
- Aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
- Precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto).
- I pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Calcemia e calciuria

Nei pazienti con valori normali della calcemia, dopo iniezione di teriparatide sono stati osservati aumenti lievi e transitori delle concentrazioni sieriche di calcio. Dopo ogni dose di teriparatide le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo tra le 4 e le 6 ore, per tornare poi ai valori basali entro 16 - 24 ore. Pertanto, se vengono prelevati campioni di sangue per misurazioni della calcemia, questo deve essere effettuato almeno 16 ore dopo l'iniezione di Livogiva più recente.

Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

Teriparatide può determinare piccoli aumenti dell'eliminazione urinaria di calcio, ma l'incidenza dell'iper calciuria non è risultata diversa da quella riscontrata in pazienti trattati con placebo nel corso degli studi clinici.

Urolitiasi

Teriparatide non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. Livogiva deve essere usato con cautela nei pazienti con urolitiasi in fase attiva o recente perché può potenzialmente peggiorare questa condizione.

Ipotensione ortostatica

Negli studi clinici a breve termine con teriparatide, sono stati osservati episodi isolati di ipotensione ortostatica transitoria. In genere tali eventi iniziavano entro 4 ore dalla somministrazione della dose e si risolvevano spontaneamente entro un periodo di tempo variabile da alcuni minuti a poche ore. Nel caso di ipotensione ortostatica transitoria, questa si manifestava a seguito delle prime somministrazioni, si attenuava facendo assumere ai soggetti una posizione distesa e non precludeva la continuazione del trattamento.

Compromissione renale

Si deve osservare cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione adulta più giovane

Nella popolazione adulta più giovane, incluse le donne in premenopausa, l'esperienza è limitata (vedere paragrafo 5.1). In questo gruppo di popolazione il trattamento deve essere avviato solo se il beneficio è chiaramente superiore ai rischi.

Le donne in età fertile devono fare uso di contraccettivi efficaci durante l'uso di Livogiva. Se si verifica una gravidanza, l'uso di Livogiva deve essere sospeso.

Durata del trattamento

Studi condotti su ratti con somministrazione a lungo termine di teriparatide indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando ulteriori dati clinici non saranno disponibili, la durata del trattamento raccomandata di 24 mesi non deve essere superata.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio su 15 soggetti sani cui veniva somministrata giornalmente digossina fino al raggiungimento dello steady-state, una singola dose di teriparatide non ha modificato l'effetto cardiaco della digossina. Tuttavia, sporadici casi clinici hanno suggerito che l'iper calcemia può predisporre i pazienti ad una tossicità digitalica. Poiché teriparatide determina aumenti transitori della calcemia, Livogiva deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono digitalici.

Teriparatide è stato valutato in studi di interazione farmacodinamica con idroclorotiazide. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

La co-somministrazione di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con teriparatide non ha

modificato gli effetti di teriparatide sul calcio sierico od urinario o sugli eventi clinici avversi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace metodo contraccettivo durante l'uso di Livogiva. Se si verifica una gravidanza, l'uso di Livogiva deve essere sospeso.

Gravidanza

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

Allattamento

Livogiva è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se teriparatide sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Studi effettuati sui conigli hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di teriparatide sullo sviluppo del feto umano non è stato studiato. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

Livogiva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti è stata osservata ipotensione ortostatica o vertigine transitorie. Questi pazienti devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari fino a che i sintomi non saranno scomparsi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti trattati con teriparatide sono nausea, dolore a un arto, cefalea e capogiro.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8% dei pazienti trattati con teriparatide e l'84,5% di quelli trattati con placebo hanno riportato almeno 1 evento avverso.

Le reazioni avverse associate all'uso di teriparatide in studi clinici per l'osteoporosi e dopo la commercializzazione sono riassunte nella tabella sottostante. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata usata la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Anafilassi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercolesterolemia
	Non comune	Ipercalcemia maggiore di 2,76 mmol/L, iperuricemia
	Raro	Ipercalcemia maggiore di 3,25 mmol/L
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, cefalea, sciatica, sincope
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigine
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Enfisema
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, ernia dello iato, malattia da reflusso gastroesofageo
	Non comune	Emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sudorazione aumentata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore ad un arto
	Comune	Crampi muscolari
	Non comune	Mialgia, artralgia, crampo/dolore al dorso*
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza della minzione, nefrolitiasi
	Raro	Insufficienza/compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, dolore toracico, astenia, eventi lievi e transitori in sede di iniezione, compresi dolore, gonfiore, eritema, ecchimosi circoscritte, prurito e lieve sanguinamento in sede di iniezione.
	Non comune	Eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione
	Raro	Possibili eventi allergici subito dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema oro/facciale, orticaria generalizzata, dolore al petto, edema (principalmente periferico).

Esami diagnostici	Non comune	Peso aumentato, soffio cardiaco, fosfatasi alcalina aumentata
--------------------------	------------	---

*Casi gravi di crampo o dolore al dorso sono stati segnalati nei minuti successivi all'iniezione.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici le seguenti reazioni sono state segnalate con una differenza di frequenza $\geq 1\%$ rispetto al placebo: vertigine, nausea, dolore a un arto, capogiro, depressione, dispnea.

Teriparatide aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8% dei pazienti trattati con teriparatide presentava concentrazioni sieriche di acido urico al di sopra del limite superiore del valore normale rispetto allo 0,7% dei pazienti trattati con placebo. Ad ogni modo, l'iperuricemia non ha determinato un aumento dei casi di gotta, artralgia o urolitiasi.

Sono stati osservati anticorpi anti farmaco in linea con altri medicinali contenenti teriparatide. Non vi è stata evidenza di reazioni di ipersensibilità, di reazioni allergiche, di effetti sulla calcemia o di effetti sulla risposta della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD).

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

Teriparatide è stato somministrato in dosi singole fino a 100 microgrammi e in dosi ripetute fino a 60 microgrammi/die per 6 settimane.

Gli effetti del sovradosaggio che si potrebbero attendere comprendono una ipercalcemia ritardata ed il rischio di ipotensione ortostatica. Possono verificarsi anche nausea, vomito, vertigine e cefalea.

Esperienza di sovradosaggio basata su segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione

Fra le segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono stati registrati casi di errori nella somministrazione del medicinale in cui l'intero contenuto della penna con teriparatide (fino a 800 mcg) era stato somministrato come dose singola. Gli eventi transitori segnalati comprendevano nausea, debolezza/letargia e ipotensione. In alcuni casi, a seguito del sovradosaggio non si è verificato nessun evento avverso. Non sono stati riferiti casi mortali associati al sovradosaggio.

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per teriparatide. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di Livogiva, il monitoraggio della calcemia e l'attuazione di appropriate misure di supporto, come l'idratazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcio-omeostatici, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05AA02.

Livogiva è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'ormone paratiroideo endogeno (PTH) con 84 aminoacidi è il principale regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato nelle ossa e nei reni. Teriparatide (rhPTH(1-34)) è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano endogeno. Le azioni fisiologiche del PTH comprendono la stimolazione dell'osteogenesi mediante effetti diretti sulle cellule deputate alla formazione di osso (osteoblasti), aumentando indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando il riassorbimento tubulare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.

Effetti farmacodinamici

Teriparatide è una sostanza per la rigenerazione ossea per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di teriparatide sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di teriparatide una volta al giorno aumenta l'apposizione di nuovo osso sulle superfici trabecolari e corticali dell'osso mediante stimolazione preferenziale dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica.

Efficacia e sicurezza clinica

Fattori di rischio

Fattori di rischio indipendenti, come ad esempio una bassa BMD, l'età, l'esistenza di una precedente frattura, una storia familiare di fratture dell'estremità prossimale del femore, l'alto turnover osseo ed un basso indice di massa corporea devono essere considerati al fine di identificare le donne e gli uomini ad aumentato rischio di fratture osteoporotiche che potrebbero trarre beneficio dal trattamento.

Le donne in premenopausa con osteoporosi indotta dai glucocorticoidi devono essere considerate ad alto rischio di frattura se presentano una frattura prevalente o una combinazione di fattori di rischio che le posizionano ad alto rischio di frattura (come una bassa densità ossea [ad es., T-score ≤ -2]), una prolungata terapia con glucocorticoidi ad alte dosi [ad esempio, $\geq 7,5$ mg/die per almeno 6 mesi], marcata attività della malattia sottostante, bassi livelli di steroidi sessuali).

Osteoporosi in postmenopausa

Lo studio principale comprendeva 1.637 donne in postmenopausa (con un'età media di 69,5 anni). Al basale, il 90 % delle pazienti aveva una o più fratture vertebrali e, in media, la BMD vertebrale era di $0,82 \text{ g/cm}^2$ (equivalente ad un T-score = -2,6). Ogni giorno tutte le pazienti hanno ricevuto 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. I risultati dopo un periodo di trattamento con teriparatide fino a 24 mesi (mediamente: 19 mesi) mostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 1). Per prevenire la comparsa di una o più fratture vertebrali nuove, 11 donne sono state trattate in media per 19 mesi.

Tabella 2. Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatide (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95%) verso placebo
Nuove fratture vertebrali (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori ^c (estremità prossimale del femore, radio, omero, coste e pelvi)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17; 0,86)

Abbreviazioni: N = numero di pazienti randomizzati assegnati a ciascun gruppo di trattamento; IC = intervallo di confidenza.

^a L'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata su 448 pazienti trattati con placebo e su 444 pazienti trattati con teriparatide, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

^b $p \leq 0.001$ confrontato con placebo

^c Non è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali

^d $p \leq 0.025$ confrontato con placebo.

Dopo un periodo di trattamento (medio) di 19 mesi, la densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 9% e del 4%, rispetto al placebo ($p < 0,001$).

Efficacia sulla frattura post-trattamento: a seguito del trattamento con teriparatide, 1.262 donne in postmenopausa dello studio principale sono state arruolate in uno studio di follow-up post-trattamento. L'obiettivo primario dello studio era raccogliere dati sulla sicurezza di teriparatide. Durante questo periodo osservazionale, sono stati consentiti altri trattamenti per l'osteoporosi ed è stata effettuata una valutazione aggiuntiva delle fratture vertebrali.

Durante un periodo medio di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con teriparatide, è stata registrata una riduzione del 41% ($p = 0,004$) rispetto al placebo del numero delle pazienti con un minimo di una nuova frattura vertebrale.

In uno studio in aperto, 503 donne in postmenopausa con grave osteoporosi ed una frattura da fragilità nei 3 anni precedenti (l'83% aveva ricevuto una precedente terapia per osteoporosi) sono state trattate con teriparatide fino a 24 mesi. A 24 mesi, l'aumento medio rispetto al basale della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, nel femore in toto e nel collo femorale è stato, rispettivamente, del 10,5%, 2,6% e 3,9%. Da 18 a 24 mesi l'aumento medio della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, nel femore in toto e nel collo femorale è stato, rispettivamente, dell'1,4%, 1,2% e 1,6%.

Uno studio di Fase 4 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso comparatore, della durata di 24 mesi ha incluso 1.360 donne in postmenopausa con una osteoporosi accertata. 680 soggetti sono stati randomizzati a teriparatide e 680 soggetti sono stati randomizzati a risendronato orale 35 mg/settimana. Al basale, le donne avevano un'età media di 72,1 anni e una mediana di 2 fratture vertebrali prevalenti; il 57,9% delle pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con bifosfonati e il 18,8% assumeva glucocorticoidi in concomitanza durante lo studio. Millettedici pazienti (74,5%) hanno completato il follow-up a 24 mesi. La dose cumulativa media (mediana) di glucocorticoidi è stata di 474,3 (66,2) mg nel braccio teriparatide e 898,0 (100,0) mg nel braccio risendronato. L'assunzione media (mediana) di vitamina D nel braccio teriparatide è stata di 1.433 UI/die (1.400 UI/die) e per il braccio risendronato è stata di 1.191 UI/die (900 UI/die). Per quei soggetti che avevano radiografie della colonna vertebrale al basale e al follow-up, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata di 28/516 (5,4%) nelle pazienti in trattamento con teriparatide e 64/533 (12,0%) in quelle in trattamento con risendronato, rischio relativo (IC 95%) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. L'incidenza cumulativa dell'insieme delle fratture cliniche (fratture vertebrali cliniche e non vertebrali) è stata del 4,8% nelle pazienti in trattamento con teriparatide e del 9,8% nelle pazienti in trattamento con risendronato, rischio relativo (IC 95%) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporosi maschile

Quattrocentotrentasette pazienti maschi (età media di 58,7 anni) con osteoporosi ipogonadica (definita in base a bassi livelli mattutini di testosterone libero o a un elevato valore di FSH o di LH) o idiopatica sono stati arruolati in uno studio clinico. I valori basali medi del T-score relativo alla BMD della colonna vertebrale e del collo femorale erano rispettivamente di -2,2 e -2,1. Al basale, il 35% dei pazienti aveva avuto una frattura vertebrale e il 59% aveva avuto una frattura non vertebrale.

Tutti i pazienti hanno ricevuto ogni giorno 1.000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. La BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale è aumentata in maniera significativa entro 3 mesi. Dopo 12 mesi, la BMD è aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 5% e dell'1%, rispetto al placebo. Tuttavia, non è stato dimostrato alcun

effetto significativo sulle frequenze della frattura.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

L'efficacia di teriparatide in uomini e donne (N = 428) che ricevevano una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica (equivalente a 5 o più mg di prednisone per almeno 3 mesi) è stata dimostrata nei 18 mesi iniziali di uno studio della durata totale di 36 mesi, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso un comparatore attivo (alendronato 10 mg/die). Al basale, il 28% dei pazienti aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente. Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1.000 mg di calcio e 800 UI di vitamina D.

Questo studio includeva donne in postmenopausa (N = 277), donne in premenopausa (N = 67) ed uomini (N = 83). Al basale, le donne in postmenopausa avevano un'età media di 61 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,7, una dose mediana equivalente di prednisone di 7,5 mg/die, e il 34% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; le donne in premenopausa avevano un'età media di 37 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,5, una dose mediana equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 9% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; gli uomini avevano un'età media di 57 anni, una BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale con un T-score medio di -2,2, una dose mediana equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 24% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente.

Il 69% dei pazienti ha completato i 18 mesi relativi alla fase iniziale. Al termine dei 18 mesi, teriparatide aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatide aveva aumentato la BMD a livello del femore in toto (3,6%) rispetto all'alendronato (2,2%) ($p < 0,01$), così come a livello del collo femorale (3,7%) rispetto all'alendronato (2,1%) ($p < 0,05$).

Tra i 18 e i 24 mesi nei pazienti trattati con teriparatide, a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale la BMD è aumentata, rispettivamente, di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%.

A 36 mesi, l'analisi delle radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con teriparatide mostrava che 13 pazienti nel gruppo trattato con alendronato (7,7%) aveva avuto una nuova frattura vertebrale rispetto ai 3 pazienti del gruppo trattato con teriparatide (1,7%) ($p = 0,01$). Inoltre, 15 pazienti su 214 del gruppo trattato con alendronato (7,0%) aveva avuto una frattura non vertebrale rispetto a 16 pazienti su 214 del gruppo trattato con teriparatide (7,5%) ($p = 0,84$).

Nelle donne in premenopausa, l'aumento della BMD dal basale ai 18 mesi dell'osservazione è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con teriparatide rispetto al gruppo trattato con alendronato a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (4,2% rispetto a - 1,9%; $p < 0,001$) e a livello del femore in toto (3,8% rispetto a 0,9%; $p = 0,005$). Tuttavia, non è stato dimostrato alcun effetto significativo sull'incidenza delle fratture.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 1,7 L/kg. L'emivita di teriparatide è approssimativamente di 1 ora quando viene somministrato per via sottocutanea, e questo rispecchia il tempo richiesto per l'assorbimento dal sito di iniezione.

Biotrasformazione

Con teriparatide non sono stati effettuati studi sul metabolismo e sull'eliminazione ma si ritiene che il metabolismo periferico dell'ormone paratiroideo si svolga essenzialmente nel fegato e nei reni.

Eliminazione

Teriparatide viene eliminato mediante clearance epatica ed extra-epatica (circa 62 L/ora nelle donne e 94 L/ora negli uomini).

Pazienti anziani

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica di teriparatide in relazione all'età (intervallo da 31 a 85 anni). Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teriparatide non è risultato genotossico in una serie standard di test, né ha prodotto effetti teratogeni su ratti, topi o conigli. Non sono stati osservati effetti importanti nei ratti e nei topi in gravidanza cui era stato somministrato teriparatide a dosi giornaliere da 30 a 1.000 µg /kg. Tuttavia, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 µg /kg si sono verificati riassorbimento fetale e riduzione della prole. L'embriotossicità che si osservava nei conigli può essere correlata alla loro maggiore sensibilità agli effetti del PTH sul calcio ionizzato ematico in confronto ai roditori.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane per un periodo di tempo approssimativamente uguale alla durata del loro ciclo vitale hanno avuto una ricostituzione eccessiva dell'osso dose-dipendente ed un'aumentata incidenza di osteosarcoma molto probabilmente dovuta ad un meccanismo epigenetico. Teriparatide non ha aumentato l'incidenza di altri tipi di neoplasia nei ratti. A causa delle differenze nella fisiologia dell'osso tra ratti ed essere umani, l'importanza clinica di queste scoperte è probabilmente minore. Nessun tumore osseo è stato osservato nelle scimmie ovariectomizzate trattate per 18 mesi o durante un periodo di follow-up di 3 anni dopo la sospensione del trattamento. In aggiunta, nessun osteosarcoma è stato osservato negli studi clinici o durante lo studio di follow-up post-trattamento.

Studi sugli animali hanno dimostrato che un flusso ematico notevolmente ridotto a livello epatico diminuisce l'esposizione del PTH al principale sistema di clivaggio (cellule epatiche del Kupffer) e, di conseguenza, la clearance del PTH (1-84).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Acetato di sodio triidrato
Mannitolo
Metacresolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica, fisica e microbiologica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2° e 8°C. Dopo il primo utilizzo, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Altre modalità e tempi di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare sempre in frigorifero (2°C-8°C). Subito dopo l'uso l'iniettore a penna deve essere riposto in frigorifero.

Non congelare.

Non conservare l'iniettore a penna con l'ago inserito.

Dopo l'uso, conservare sempre l'iniettore a penna con il cappuccio bianco inserito per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,7 mL di soluzione in cartuccia (di vetro siliconato di Tipo I) sigillata ad una estremità con un pistone in gomma bromobutilica e all'altra estremità sigillata a piega con una chiusura a disco a doppio strato (laminato in gomma poliisoprene/bromobutile con un cappuccio superiore in alluminio). Le cartucce sono parte integrante e non sostituibile dell'iniettore a penna.

L'iniettore a penna è composto da un supporto trasparente per la cartuccia, un cappuccio protettivo bianco per coprire il supporto della cartuccia e il corpo dell'iniettore con un pulsante nero per l'iniezione.

Livogiva è disponibile in confezioni da 1 e 3 penne preriempite. Ogni penna preriempita contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni penna deve essere usata da un solo paziente. Per ciascuna iniezione deve essere usato un ago nuovo, sterile. Gli aghi non sono inclusi nella confezione del medicinale. Il dispositivo può essere usato con aghi da iniezione per la penna da insulina. Dopo ogni iniezione, la penna con Livogiva deve essere riposta in frigorifero.

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

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
DO1 YE64 Dublin 1
Irlanda

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

EU/1/20/1462/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:
<http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
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 DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Cytovance Biologics Inc.
3500 North Santa Fe Ave
Oklahoma City, OK 73118
Stati Uniti

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eurofins PROXY Laboratories (PRX)
Archimedesweg 25 2333 CM Leiden
Paesi Bassi

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 dei medicinali.

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 dei 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

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Livogiva 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita teriparatide

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

Ogni mL contiene 250 microgrammi di teriparatide.
Ogni penna preriempita da 2,7 mL contiene 675 microgrammi di teriparatide (corrispondenti a 250 microgrammi per mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, acetato di sodio triidrato, mannitolo, metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 penna da 2,7 mL di soluzione.

3 penne da 2,7 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

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

Per aprire, sollevare e tirare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

La penna deve essere eliminata 28 giorni dopo il primo utilizzo.

Data del primo utilizzo:

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
DO1 YE64 Dublin 1
Irlanda

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

EU/1/20/1462/001

EU/1/20/1462/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Livogiva

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA

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

Livogiva 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita
teriparatide
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,7 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Livogiva 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita teriparatide

▼ 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 prendere 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 Livogiva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Livogiva
3. Come prendere Livogiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Livogiva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Livogiva e a cosa serve

Livogiva contiene il principio attivo teriparatide che è usato per rendere più forti le ossa e ridurre il rischio di fratture stimolando la rigenerazione delle ossa.

Livogiva viene usato per curare l'osteoporosi negli adulti. L'osteoporosi è una malattia che fa sì che le ossa diventino sottili e fragili. Questa malattia è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa, ma può verificarsi anche negli uomini. L'osteoporosi è comune anche nei pazienti in trattamento con corticosteroidi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Livogiva

Non prenda Livogiva

- se è allergico a teriparatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha alti livelli di calcio (ipercalcemia pre-esistente)
- se soffre di gravi problemi ai reni
- se le sono mai stati diagnosticati un tumore alle ossa o altri tumori che si sono diffusi alle ossa (metastasi)
- se ha altre malattie alle ossa; se ha una malattia alle ossa, lo riferisca al medico
- se ha alti livelli di fosfatasi alcalina nel sangue di natura sconosciuta, significa che potrebbe avere la malattia ossea di Paget (malattia con alterazioni ossee anormali); se non è sicuro, chiedi al medico
- se è stato sottoposto a radioterapia che ha coinvolto le ossa
- se è in gravidanza o in allattamento.

Avvertenze e precauzioni

Livogiva può causare un aumento della quantità di calcio nel sangue o nelle urine.

Si rivolga al medico o al farmacista prima o durante l'assunzione di Livogiva:

- se ha continuamente nausea, vomito, stitichezza, perdita di energia o debolezza muscolare. Questi possono essere segni di una quantità eccessiva di calcio nel sangue;
- se soffre di calcoli renali o se ha avuto calcoli renali in passato;
- se soffre di problemi ai reni (compromissione renale di grado moderato).

Alcuni pazienti avvertono un capogiro o un'accelerazione del battito del cuore dopo aver preso le prime dosi. Durante l'assunzione delle prime dosi, se avverte un capogiro si inietti Livogiva in un luogo ove possa stare seduto o disteso.

Il periodo di trattamento raccomandato di 24 mesi non deve essere superato.

Livogiva non deve essere usato nei giovani adulti.

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Livogiva

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché occasionalmente possono verificarsi interazioni (ad es. digossina/digitale, un medicinale usato per trattare malattie del cuore).

Gravidanza e allattamento

Non prenda Livogiva se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno. Se è una donna in età fertile, deve fare uso di efficaci metodi di contraccezione durante l'uso di Livogiva. In caso di gravidanza, Livogiva deve essere sospeso. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire un capogiro dopo l'iniezione di Livogiva. Se avverte capogiro non guidi veicoli e non usi macchinari fino a quando non si sente meglio.

Livogiva contiene sodio

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

3. Come prendere Livogiva

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

La dose raccomandata è di 20 microgrammi somministrati una volta al giorno tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea) nella coscia o nell'addome. Per aiutarla a ricordarsi di usare il medicinale, lo inietti ogni giorno alla stessa ora.

Inietti Livogiva ogni giorno per tutto il periodo di tempo che il medico le ha prescritto. La durata totale del trattamento con Livogiva non deve superare i 24 mesi. Non deve ricevere più di un trattamento della durata di 24 mesi nel corso della vita.

Il medico può consigliarle di usare Livogiva con calcio e vitamina D e le indicherà quanto calcio e vitamina D assumere ogni giorno.

Legga il manuale per l'utilizzatore, che è incluso nell'astuccio, per le istruzioni su come usare Livogiva.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi nella confezione della penna. Può usare aghi da iniezione per penna con calibro 29-31 (diametro 0,25-0,33 mm).

Deve procedere con l'iniezione di Livogiva entro breve tempo dopo avere preso la penna dal frigorifero, come descritto nel manuale per l'utilizzatore. Dopo l'uso, riponga immediatamente la penna nel frigorifero. Usi un ago nuovo per ogni iniezione e lo elimini ogni volta dopo l'uso. Non conservi mai la penna con l'ago inserito. Non condivida mai la sua penna Livogiva con altre persone.

Livogiva può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Se prende più Livogiva di quanto deve

Se, per errore, ha preso più Livogiva di quanto deve, contatti il medico o il farmacista.

Gli effetti previsti di un sovradosaggio includono nausea, vomito, capogiro e mal di testa.

Se dimentica o non può prendere Livogiva al momento in cui lo fa abitualmente, proceda all'iniezione durante la giornata appena possibile. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non si faccia più di un'iniezione nello stesso giorno. Non cerchi di recuperare una dose persa.

Se interrompe il trattamento con Livogiva

Se sta pensando di interrompere il trattamento con Livogiva, ne discuta prima con il medico. Il medico la consiglierà e deciderà per quanto a lungo deve seguire il trattamento con Livogiva.

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.

Gli effetti indesiderati più comuni sono dolore agli arti (la frequenza è molto comune, può interessare più di 1 persona su 10) e sensazione di nausea, mal di testa e capogiro (la frequenza è comune).

Se dopo l'iniezione avverte un giramento di testa, deve sedersi o sdraiarsi fino a che non si sente meglio. Se non si sente meglio, deve chiamare il medico prima di continuare il trattamento. Sono stati segnalati casi di svenimento con l'uso di teriparatide.

Se avverte un fastidio, così come ad esempio arrossamento della pelle, dolore, gonfiore, prurito, piccolo ematoma circoscritto o sanguinamento minimo intorno all'area dell'iniezione (la frequenza è comune), questo dovrebbe risolversi in pochi giorni o settimane. Altrimenti, avverta il medico quanto prima.

Alcuni pazienti hanno presentato reazioni allergiche entro breve tempo dopo l'iniezione, comprendenti affanno, gonfiore del viso, eruzione cutanea e dolore al petto (la frequenza è rara). In casi rari, possono verificarsi reazioni allergiche gravi e potenzialmente mortali, tra cui l'anafilassi.

Altri effetti indesiderati comprendono:

comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- depressione
- dolore nevralgico alle gambe
- sensazione di debolezza
- battiti cardiaci irregolari
- affanno
- aumentata sudorazione
- crampi muscolari
- perdita di energia
- stanchezza

- dolore al petto
- diminuzione della pressione sanguigna
- bruciore di stomaco (sensazione di dolore o di bruciore avvertita appena sotto lo sterno)
- sensazione di malessere generale (vomito)
- presenza di ernia del condotto che porta il cibo nello stomaco
- diminuzione dell'emoglobina o del numero delle cellule rosse del sangue (anemia)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- aumento della frequenza cardiaca
- anormalità dei toni cardiaci
- respiro affannoso
- emorroidi
- involontaria perdita o fuoriuscita delle urine
- aumentato bisogno di eliminare liquidi
- aumento di peso
- calcoli renali
- dolore ai muscoli e dolore alle articolazioni. Alcuni pazienti hanno avuto gravi crampi o dolore alla schiena che hanno richiesto il ricovero in ospedale
- aumento dei livelli di calcio nel sangue
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue
- aumento di un enzima chiamato fosfatasi alcalina

rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- ridotta funzionalità renale, inclusa compromissione renale
- comparsa di gonfiore, soprattutto alle mani, ai piedi e alle gambe.

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 Livogiva

Tenere 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.

Livogiva deve essere conservato sempre in frigorifero (temperatura da 2°C a 8°C). Può usare Livogiva fino a 28 giorni dopo la prima iniezione; durante tale periodo la penna viene conservata in frigorifero (temperatura da 2°C a 8°C).

Eviti di riporre le penne vicino allo scomparto del ghiaccio nel frigorifero per prevenirne il congelamento. Non usare Livogiva se è o è stato congelato.

Dopo 28 giorni, ogni penna deve essere eliminata in maniera appropriata, anche se non è completamente vuota.

Livogiva contiene una soluzione incolore e limpida. Non usi Livogiva se nota la presenza di particelle solide o se la soluzione appare torbida o colorata.

Non getti alcun medicinale 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 Livogiva

- Il principio attivo è teriparatide. Ogni millilitro di soluzione iniettabile contiene 250 microgrammi di teriparatide. Ogni penna preriempita da 2,7 mL contiene 675 microgrammi di teriparatide (corrispondenti a 250 microgrammi per mL).
- Gli eccipienti sono acido acetico glaciale, acetato di sodio triidrato, mannitolo, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Livogiva e contenuto della confezione

Livogiva è una soluzione incolore e limpida. Livogiva viene fornito in una cartuccia contenuta in una penna preriempita monouso. Ogni penna contiene 2,7 mL di soluzione sufficiente per 28 dosi. Livogiva è disponibile in confezioni contenenti una o tre penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Theramex Ireland Limited
3rd Floor Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
D01 YE64 Dublin 1
Irlanda

Produttore

Eurofins PROXY Laboratories (PRX)
Archimedesweg 25 2333 CM Leiden
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

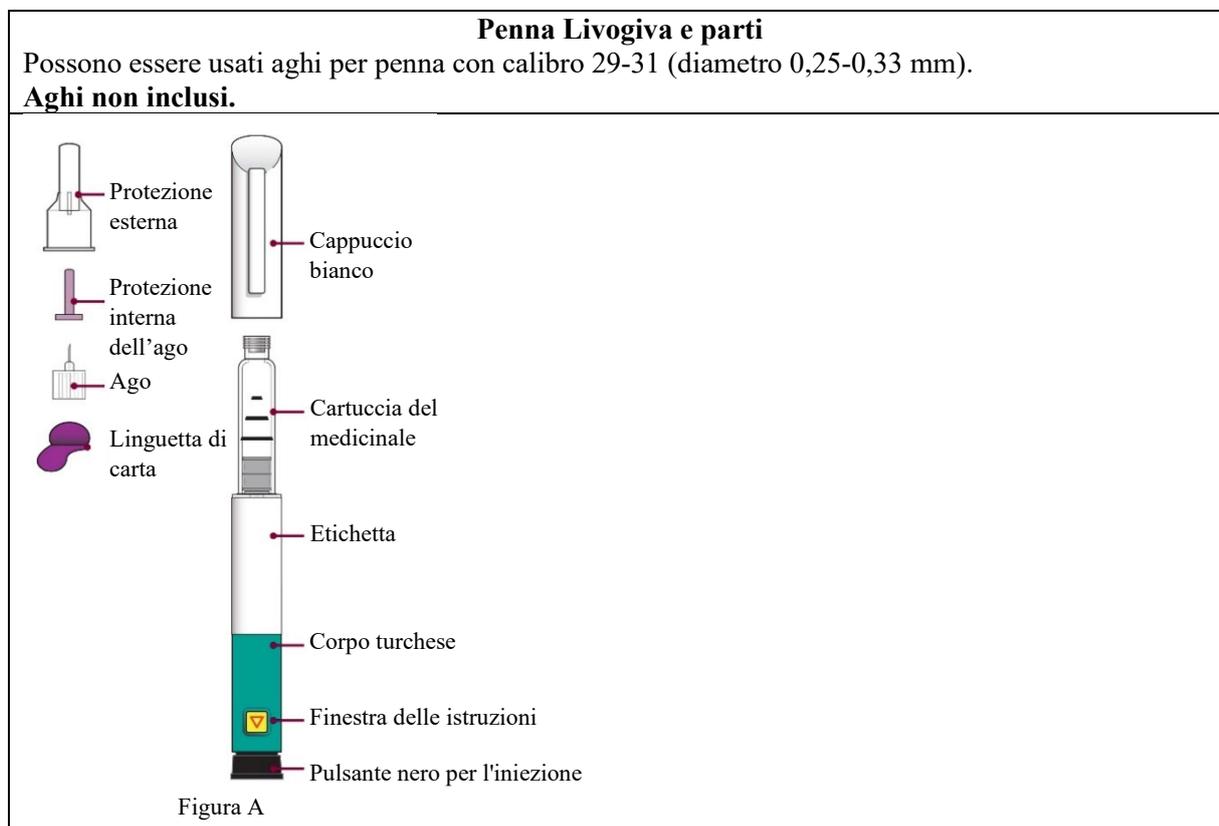
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

MANUALE PER L'UTILIZZATORE

Livogiva 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile in penna preriempita

INFORMAZIONI IMPORTANTI

NON iniziare la procedura di somministrazione prima di aver letto accuratamente il foglio illustrativo e questo manuale per l'utilizzatore contenuto nella scatola di Livogiva. Seguire attentamente le istruzioni quando si usa la penna Livogiva.



Istruzioni per l'uso

Preparazione per l'iniezione

- Fase 1**
Preparare il sito e rimuovere il cappuccio
- A) Si lavi le mani prima di ogni iniezione.
 - B) Prepari il sito di iniezione (coscia o addome) come raccomandato dal medico o dal farmacista.
 - C) Rimuova il cappuccio bianco staccandolo dal dispositivo (Figura B).

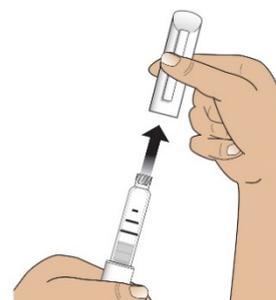


Figura B

**Fase 2
Controllare la
penna,
l'etichetta della
penna e il
medicinale**

- A) Controlli la penna. **NON** usi la penna Livogiva se è danneggiata.
- B) Controlli l'etichetta della penna. **NON** usi la penna se contiene il medicinale sbagliato o se il medicinale è scaduto (Figura C).
- C) Controlli la cartuccia del medicinale. Il medicinale liquido deve essere limpido e trasparente. **NON** usi il medicinale se è opaco, colorato o ha particelle sospese. (Figura C).

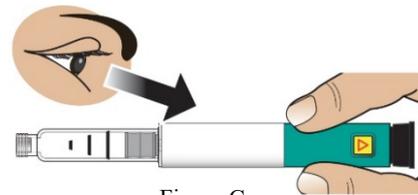


Figura C

**Fase 3
Attaccare un
ago nuovo**

- A) Stacchi la linguetta di carta (Figura D).
- B) Spinga l'ago **perpendicolarmente** nella cartuccia del medicinale (Figura E).

Avviti l'ago in senso orario fino a quando non sarà agganciato saldamente (Figura F). **Non** stringa troppo l'ago.



Figura D



Figura E

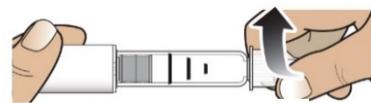


Figura F

**Fase 4
Rimuovere la
protezione
esterna dell'ago**

Rimuova la protezione esterna grande dell'ago (Figura G) e **la conservi per usarla più tardi** (vedere Fase 9).

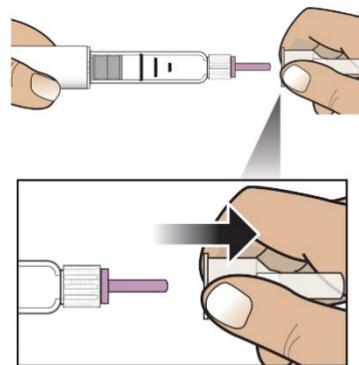


Figura G

**Fase 5
Impostare la
dose**

Spinga in fuori il pulsante nero per l'iniezione **fino a quando non si arresta**. (Figura H).

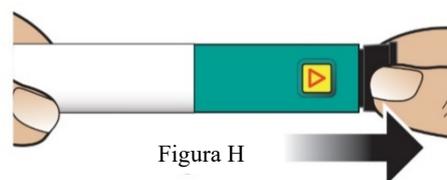


Figura H

Controlli per assicurarsi che sia visibile la linea rossa.
 Inoltre, la finestra delle istruzioni mostrerà una freccia che punta in direzione dell'estremità della penna contenente l'ago (Figura I).

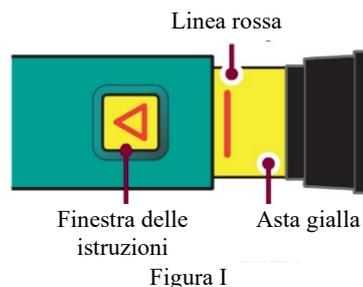


Figura I

Soluzione dei problemi nell'impostazione della dose

Se la penna non si imposta completamente o se non può tirare indietro il pulsante nero per l'iniezione, consultare la *Soluzione del problema E*.

Somministrazione dell'iniezione

Fase 6
Rimuovere la protezione interna dell'ago

Tolga la protezione interna piccola dell'ago e la getti via. (Figura J). L'ago è visibile.

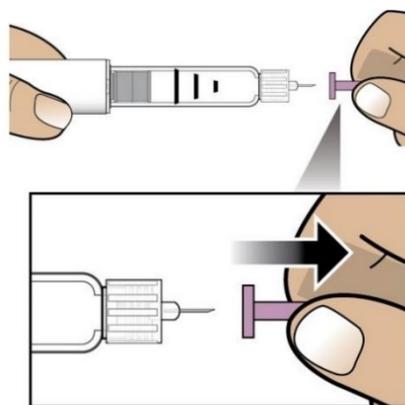


Figura J

Fase 7
Iniettare la dose

A) Prenda delicatamente una piega di pelle sulla coscia o sull'addome e inserisca l'ago perpendicolarmente sulla pelle piegata (Figura K).



Figura K

- B) Prema il pulsante nero per l'iniezione fino a quando non si ferma e lo tenga in posizione (Figura L).



Figura L

- C) Lo tenga in posizione e **conti l-e-n-t-a-m-e-n-t-e fino a 5** per assicurarsi che venga somministrata la dose intera (Figura M). Potrebbe non vedere che il pulsante nero dell'iniezione si è mosso. Per confermare che la dose è stata somministrata, consulti la Fase 8 “Conferma della dose”.

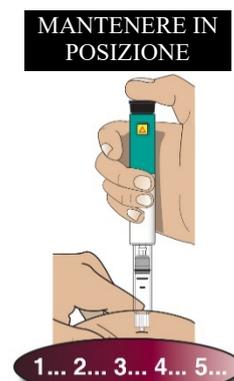


Figura M

- D) Rimuova l'ago dalla pelle (Figura N). Quando l'ago è rimosso dalla pelle, tolga il pollice dal pulsante nero per l'iniezione.

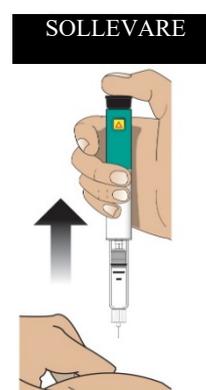


Figura N

Dopo l'iniezione

Fase 8 Conferma della dose

Controlli per assicurarsi che il pulsante nero per l'iniezione sia completamente inserito. La finestra delle istruzioni mostrerà una freccia **che punta VERSO il pulsante nero**.

Se non viene mostrata l'asta gialla, ha completato correttamente le fasi dell'iniezione. (Figura O)



Figura O

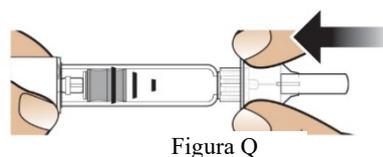
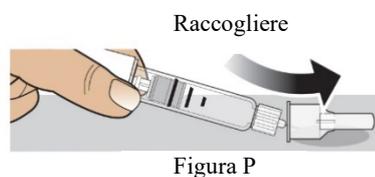
Importante

NON deve vedere nessuna parte dell'asta gialla. Se la vede e ha già iniettato il

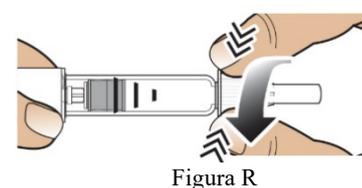
medicinale **NON** faccia una seconda iniezione lo stesso giorno. Invece, **DEVE resettare la penna**. Consulti la *Soluzione del problema A*

**Fase 9
Rimozione e
smaltimento
dell'ago**

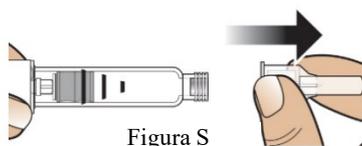
A) Metta sull'ago la protezione esterna grande raccogliendola e premendolo contro di essa (Figura P e Q). Non cerchi di rimettere la protezione dell'ago con le mani.



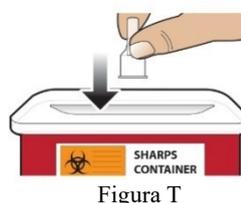
B) Sviti fino in fondo l'ago coperto girando 3-5 volte in senso antiorario la protezione esterna grande dell'ago. (Figura R)



Tiri l'ago in modo deciso (Figura S).



C) Getti l'ago nel contenitore per oggetti taglienti in base alle normative locali (Figura T). **NON** riutilizzi l'ago.

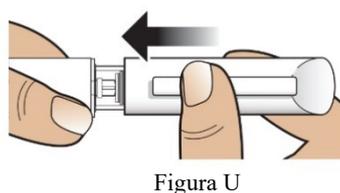


Smaltimento degli aghi

Per maggiori informazioni sul modo corretto di smaltire l'ago, fare riferimento al paragrafo *Informazioni per lo smaltimento*

**Fase 10
Ritappare e
conservare la
penna**

A) Rimetta il cappuccio bianco (Figura U).



- B)** Dopo l'uso conservi sempre la penna in frigorifero con il tappo bianco inserito. (Figura V)
NON conservi la penna con un ago attaccato.



Figura V

Soluzione dei problemi

Problema	Soluzione
<p>A L'asta bianca è ancora visibile dopo aver spinto il pulsante nero per l'iniezione. Come faccio il reset di Livogiva?</p>	<p>Per fare il reset della penna Livogiva segua i passaggi seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se ha già fatto l'iniezione NON faccia una seconda iniezione lo stesso giorno. Usi un nuovo ago per l'iniezione il giorno seguente. 2) Rimuova l'ago 3) Inserisca un nuovo ago, tolga la protezione grande dell'ago e la conservi. 4) Rimuova la protezione interna dell'ago e la getti via. 5) Punti l'ago verso il basso in un contenitore vuoto. Spinga il pulsante nero per l'iniezione fino a quando non si arresta. Lo tenga in posizione e conti l-e-n-t-a-m-e-n-t-e fino a 5. Può vedere un flusso o una perdita di liquido. Quando ha finito, il pulsante nero per l'iniezione deve essere completamente inserito. 6) Se vede ancora l'asta gialla, non usi questa penna, contatti il medico o il farmacista. 7) Metta sull'ago la protezione grande dell'ago. Sviti l'ago fino in fondo facendo girare completamente 5-3 volte la protezione dell'ago. Stacchi la protezione dell'ago e la getti come da istruzioni del medico o del farmacista. Inserisca nuovamente il cappuccio e riponga Livogiva in frigorifero. <p>Può evitare questo problema usando sempre un ago NUOVO per ogni iniezione e spingendo il pulsante nero per l'iniezione fino in fondo e contando l-e-n-t-a-m-e-n-t-e fino a 5.</p>
<p>B Come posso vedere se Livogiva funziona?</p>	<p>Livogiva è progettato per iniettare la dose completa ogni volta che viene usato seguendo le istruzioni contenute nel paragrafo <i>Istruzioni per l'uso</i>. Il pulsante nero per l'iniezione deve essere completamente all'interno per dimostrare che è stata iniettata l'intera dose di medicinale. Usi un nuovo ago ogni volta che procede all'iniezione per assicurarsi che Livogiva funzioni correttamente.</p>
<p>C Vedo una bolla d'aria all'interno di Livogiva.</p>	<p>Una piccola bolla d'aria non influenzerà la dose e non sarà pericolosa per lei. Può continuare a usare la dose normale.</p>

<p>D Non riesco a rimuovere l'ago.</p>	<p>1) Metta sull'ago la protezione grande dell'ago. 2) Usi la protezione grande dell'ago per svitare l'ago. 3) Sviti fino in fondo l'ago girando 3-5 volte in senso antiorario la protezione grande dell'ago. 4) Se non riesce ancora a togliere l'ago, chiedi aiuto a qualcuno. Veda il passaggio 9 “Rimozione e smaltimento dell’ago”.</p>
<p>E Cosa devo fare se non riesco a tirare indietro il pulsante nero per l'iniezione?</p>	<p>Usi una nuova penna Livogiva per ottenere la dose come da istruzioni del medico o dell’infermiere. Quando diventa difficile tirare indietro il pulsante nero per l'iniezione, significa che non vi è abbastanza medicinale per un'altra dose nella penna Livogiva. Potrebbe comunque notare che nella cartuccia è rimasto ancora un po' di medicinale.</p>

Pulizia e conservazione

Come pulire la penna Livogiva

- Pulisca l'esterno di Livogiva con un panno umido.
- Non metta Livogiva in acqua, né lavi o pulisca la penna con qualsiasi liquido.

Come conservare la penna Livogiva

- Legga e segua le istruzioni contenute nel *Foglio illustrativo* su come conservare la penna.
- **NON** conservi Livogiva con un ago attaccato. Facendo questo potrebbe compromettere la sterilità del medicinale per le iniezioni successive.
- Conservi Livogiva con il cappuccio bianco inserito.
- Se Livogiva è stato lasciato fuori dal frigorifero, non getti via la penna. Rimetta la penna in frigorifero e contatti il medico o il farmacista.

Informazioni per lo smaltimento

Smaltimento degli aghi della penna e della penna Livogiva

- Prima di gettare via la penna Livogiva, si assicuri di rimuovere l'ago dalla penna.
- Metta gli aghi usati in un contenitore per oggetti taglienti o in un contenitore di plastica dura con un tappo ben saldo. Non getti gli aghi direttamente nei rifiuti domestici.
- Non ricicli il contenitore per oggetti taglienti pieno.

Altre note importanti

- **NON** trasferisca il medicinale in una siringa.
- Durante l'iniezione, può udire uno o più clic - questo fa parte della normale operazione della penna.
- Livogiva non è raccomandato per l'uso da parte di persone cieche o ipovedenti senza assistenza da parte di una persona addestrata all'uso corretto della penna.

Questo manuale per l'utilizzatore è stato aggiornato il: