

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Livogiva 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză de 80 microlitri conține teriparatid 20 micrograme*.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 2,7 ml conține teriparatid 675 micrograme (corespunzător la 250 micrograme pe ml).

*Teriparatidul, rhPTH(1-34), produs în *P.fluorescens* prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN, este identic cu secvența de 34 aminoacizi N-terminală a hormonului paratiroidian uman endogen.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Livogiva este indicat la adulți.

Tratamentul osteoporozei la femei în post-menopauză și la bărbați cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1). La femeile în post-menopauză, s-a demonstrat reducerea semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale și non-vertebrale, dar nu și a fracturilor de șold.

Tratamentul osteoporozei asociate tratamentului sistemic susținut cu glucocorticoizi, la femei și bărbați cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Livogiva este de 20 micrograme administrate o dată pe zi.

Durata totală maximă a tratamentului cu Livogiva trebuie să fie de 24 luni (vezi pct. 4.4). Tratamentul de 24 luni cu Livogiva nu trebuie repetat de-a lungul vieții unui pacient.

Pacienții trebuie să primească suplimente de calciu și vitamina D, dacă aportul prin dietă este inadecvat.

După întreruperea tratamentului cu Livogiva, pacienții pot să continue cu alte tratamente pentru osteoporoză.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Teriparatidul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență renală moderată, teriparatida trebuie utilizată cu precauție (vezi pct. 4.4). Nu sunt prevăzute precauții speciale pentru pacienții cu insuficiență renală moderată.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct 5.3). Astfel, teriparatida trebuie utilizată cu precauție.

Copii și adolescenți și adulți tineri cu epifize deschise

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea teriparatidului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Teriparatida nu trebuie utilizată la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu epifize deschise.

Mod de administrare

Livogiva trebuie administrat o dată pe zi prin injecție subcutanată la nivelul coapsei sau abdomenului.

Pacienții trebuie instruiți să utilizeze tehnici de injecție corecte (vezi pct. 6.6).

A se consulta Manualul de utilizare cu instrucțiuni privind folosirea corectă a pen-ului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți menționați la pct. 6.1.
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Hipercalcemie preexistentă
- Insuficiență renală severă
- Boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi
- Creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline
- Radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant
- Pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase trebuie excluși de la tratamentul cu teriparatid.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Calciu seric și urinar

La pacienții cu normocalcemie, după injecția cu teriparatid s-au observat creșteri ușoare și tranzitorii ale calcemiei. Concentrațiile plasmatice ale calciului ating un maximum după 4 – 6 ore și revin la valorile inițiale la 16 – 24 ore după administrarea fiecărei doze de teriparatid. Prin urmare, în cazul în care sunt recoltate probe de sânge pentru măsurarea concentrației plasmatice a calciului, acestea trebuie recoltate la cel puțin 16 ore de la injecția cea mai recentă cu Livogiva. În cursul tratamentului nu este necesară monitorizarea de rutină a concentrației plasmatice a calciului.

Teriparatidul poate să determine mici creșteri ale excreției urinare de calciu, dar studiile clinice nu au relevat o incidență a hipercalciuriei diferită față de cea de la pacienții tratați cu placebo.

Litiază renală

Teriparatidul nu a fost studiat la pacienții cu litiază renală activă. Livogiva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu litiază renală activă sau recentă datorită potențialului de exacerbare a acestei afecțiuni.

Hipotensiune arterială ortostatică

În studiile clinice pe termen scurt cu teriparatid, s-au observat episoade izolate de hipotensiune arterială ortostatică tranzitorie. Caracteristic, evenimentul a început în decurs de 4 ore de la administrare și s-a rezolvat spontan într-un interval de la câteva minute până la câteva ore. Atunci când a apărut hipotensiune arterială ortostatică tranzitorie, aceasta s-a manifestat la primele câteva doze și s-a ameliorat prin așezarea pacientului în clinostatism și nu a împiedicat continuarea tratamentului.

Insuficiență renală

Este necesară precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct 4.2).

Populația adultă tânără

Experiența la populația adultă tânără, inclusiv la femeile în pre-menopauză, este limitată (vezi pct. 5.1). La această populație tratamentul trebuie inițiat numai dacă beneficiile depășesc în mod evident riscurile.

În timpul utilizării Livogiva, femeile de vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente. Dacă rămân gravide, Livogiva trebuie întrerupt.

Durata tratamentului

Studiile efectuate la șobolan evidențiază o incidență crescută a osteosarcomelor în administrarea pe termen lung a teriparatidului (vezi pct. 5.3). Până la apariția altor date clinice, durata recomandată de 24 luni a tratamentului nu trebuie depășită.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu efectuat la 15 voluntari sănătoși cărora li s-a administrat digoxină zilnic până la starea de echilibru, o doză unică de teriparatid nu a modificat efectul cardiac al digoxinei. Totuși, raportarea unor cazuri izolate a sugerat că hipercalcemia poate predispuce pacienții la toxicitate digitalică. Deoarece teriparatidul crește tranzitoriu concentrația plasmatică a calciului, Livogiva trebuie utilizat cu prudență la pacienții care fac tratament cu digitalice.

Teriparatidul a fost evaluat în studii de interacțiune farmacodinamică cu hidroclorotiazida. Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic.

Administrarea concomitentă a raloxifenului sau a tratamentului hormonal de substituție cu teriparatid nu a modificat efectele teriparatidului asupra concentrației plasmatice sau urinare a calciului sau asupra evenimentelor clinice adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei de vârstă fertilă/Contracepția la femei

În timpul administrării Livogiva, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive

eficace. Dacă rămân gravide, Livogiva trebuie întrerupt.

Sarcina

Livogiva este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Livogiva este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă teriparatidul se elimină în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile efectuate la iepure au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiat efectul teriparatidului asupra dezvoltării fetale umane. Riscul potențial la om nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Livogiva are o influență neglijabilă sau nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți s-au observat hipotensiune arterială ortostatică sau amețeli tranzitorii. Acești pacienți nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până la remisiunea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu teriparatid sunt greață, dureri la nivelul membrelor, cefalee și amețeli.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile clinice efectuate cu teriparatid, 82,8% dintre pacienții tratați cu teriparatid și 84,5% dintre cei tratați cu placebo au raportat cel puțin 1 reacție adversă.

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea teriparatid-ului în studiile clinice privind osteoporoza și în perioada de după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercolesterolemie
	Mai puțin frecvente	Hipercalcemie mai mare de 2,76 mmol/l, hiperuricemie
	Rare	Hipercalcemie mai mare de 3,25 mmol/l

Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, cefalee, durere sciatică, sincopă
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tahicardie
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Emfizem
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături, hernie hiatală, boală de reflux gastro-esofagian
	Mai puțin frecvente	Hemoroizi
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hipersudorație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri ale membrilor
	Frecvente	Crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Mialgie, artralgie, crampe/dureri dorsale*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Incontinență urinară, poliurie, micțiuni nocturne imperioase, nefrolitiază
	Rare	Insuficiență/afectare renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, durere toracică, astenie, reacții ușoare și tranzitorii la locul injectării, inclusiv durere, edem, eritem, echimoză localizată, prurit și sângerări minore la locul injectării.
	Mai puțin frecvente	Eritem la locul injectării, reacție la locul injectării
	Rare	Posibile evenimente alergice imediat după injectare: dispnee acută, edem oro/facial, urticarie generalizată, durere toracică, edeme (în special periferice).
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere în greutate, murmur cardiac, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

*Au fost raportate cazuri grave de crampe sau dureri dorsale în interval de minute de la injectare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice au fost raportate următoarele reacții, cu o diferență de frecvență $\geq 1\%$ față de placebo: vertij, greață, dureri ale membrelor, amețeli, depresie, dispnee.

Teriparatidul crește concentrațiile plasmatiche ale acidului uric. În studiile clinice, 2,8% din pacientele tratate cu teriparatid au prezentat concentrații plasmatiche ale acidului uric peste limita superioară a normalului, în comparație cu 0,7% dintre pacientele tratate cu placebo. Totuși, hiperuricemia nu a determinat creșterea incidenței gutei, artralgiilor sau litiazei renale.

S-au observat anticorpi anti-medicament, similar altor medicamente care conțin teriparatid. În general, anticorpii au fost detectați prima oară după 12 luni de tratament și au scăzut după întreruperea tratamentului. Nu s-au evidențiat reacții de hipersensibilitate, reacții alergice, efecte asupra concentrației plasmatiche a calciului sau efecte asupra răsponului Densității Minerale Osoase (DMO).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Teriparatidul a fost administrat în doze unice de până la 100 micrograme și în doze repetate de până la 60 micrograme/zi timp de 6 săptămâni.

Efecte care pot fi așteptate în caz de supradozaj: hipercalcemie întârziată și risc de hipotensiune arterială ortostatică. De asemenea, pot să apară greață, vărsături, amețeli și cefalee.

Experiența privind supradozajul ca urmare a raportărilor spontane post-autorizare

În raportări spontane din perioada post-autorizare, au existat cazuri de administrare greșită a medicamentului, în care întregul conținut (până la 800 mcg) al stiloului injector (pen-ului) preumplut cu teriparatid a fost administrat într-o singură doză. Evenimentele tranzitorii raportate au fost greață, slăbiciune/letargie și hipotensiune arterială. În unele cazuri nu au apărut evenimente adverse în urma supradozajului. Nu au fost raportate decese ca urmare a supradozajului.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Nu există un antidot specific pentru teriparatid. Abordarea terapeutică a unui supradozaj suspectat trebuie să includă întreruperea temporară a tratamentului cu Livogiva, monitorizarea concentrației plasmatiche a calciului și aplicarea măsurilor de susținere adecvate, cum este hidratarea.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Homeostazie calcică, hormoni paratiroidieni și analogi, codul ATC: H05AA02

Livogiva este un medicament biosimilar. Sunt disponibile informații detaliate pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Hormonul paratiroidian endogen cu 84 aminoacizi (PTH) este reglatorul principal al metabolismului calciului și fosfatului la nivel osos și renal. Teriparatidul (rhPTH(1-34)) este fragmentul activ (1-34) al hormonului paratiroidian endogen uman. Acțiunile fiziologice ale PTH includ stimularea osteogenezei prin efecte directe asupra celulelor osteogene (osteoblaști), crescând indirect absorbția intestinală de calciu și amplificând reabsorbția tubulară de calciu și excreția de fosfat de către rinichi.

Efecte farmacodinamice

Teriparatidul este un medicament osteogen pentru tratamentul osteoporozei. Efectele scheletice ale teriparatidului depind de modul expunerii sistemice. Administrarea teriparatidului în priză zilnică unică crește apozitia de os nou pe suprafețele trabeculare și corticale ale osului prin stimularea preferențială a activității osteoblastice față de cea osteoclastică.

Eficacitatea și siguranța clinică

Factori de risc

Pentru a putea identifica femeile și bărbații cu risc crescut de fracturi osteoporotice și care ar putea beneficia de pe urma tratamentului, trebuie luați în considerare factorii de risc independenți, ca de exemplu, DMO scăzută, vârsta, fractură preexistentă, istoric familial de fracturi de șold, turnover osos crescut și indice de masă corporală scăzut.

Femeile în pre-menopauză, cu osteoporoză indusă de tratamentul cu glucocorticoizi trebuie considerate ca având risc crescut de fractură dacă au o fractură pre-existentă sau au o combinație de factori de risc care le încadrează la risc crescut de fractură (de ex. densitate minerală osoasă scăzută [de ex. scorul $T \leq -2$], tratament intensiv cu glucocorticoizi în doze mari [de ex. $\geq 7,5$ mg/zi pentru cel puțin 6 luni], boală de fond în puseu acut, concentrații scăzute ale steroizilor sexuali).

Osteoporoza post-menopauză

Un studiu pivot a inclus 1637 femei în post-menopauză (vârsta medie 69,5 ani). La începutul studiului, nouă zeci la sută din paciente avuseseră una sau mai multe fracturi vertebrale, și în medie, DMO vertebrală a fost de $0,82 \text{ g/cm}^2$ (echivalentă cu un scor $T = -2,6$ DS). Tuturor pacientelor li s-au administrat 1000 mg calciu pe zi și cel puțin 400 UI vitamină D pe zi. Rezultatele tratamentului cu Livogiva pentru o perioadă de până la 24 luni (în medie 19 luni) demonstrează reducerea semnificativă statistic a numărului de fracturi (Tabelul 1). Pentru a preveni una sau mai multe noi fracturi vertebrale, 11 femei au necesitat tratament, în medie, timp de 19 luni.

Tabelul 2. Incidența fracturilor la femei în post-menopauză

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Riscul relativ (Î 95%) comparativ cu placebo
Fractură vertebrală nouă (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22, 0,55)
Fracturi vertebrale multiple (≥ 2) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09, 0,60)
Fracturi non-vertebrale de fragilitate ^c	5,5%	2,6% ^d	0,47 (0,25, 0,87)
Fracturi non-vertebrale de fragilitate majore ^c (șold, radius, humerus, coaste și pelvis)	3,9%	1,5% ^d	0,38 (0,17, 0,86)

Abrevieri: N = numărul de paciente repartizate aleator fiecărui grup de tratament; Î = Interval de Încredere

^aIncidența fracturilor vertebrale a fost evaluată la 448 paciente tratate cu placebo și la 444 paciente tratate cu teriparatid,

căroră li s-au efectuat radiografiile vertebrale atât la intrarea în studiu cât și ulterior

^b $p \leq 0,001$ în comparație cu placebo

^c Nu a fost demonstrată o reducere semnificativă a incidenței fracturilor de șold.

^d $p \leq 0,025$ în comparație cu placebo.

După un tratament de 19 luni (în medie), densitatea minerală osoasă (DMO) a crescut la nivelul coloanei lombare și șoldului cu 9%, respectiv 4% în comparație cu placebo ($p < 0,001$).

Abordarea terapeutică post-tratament: În urma tratamentului cu teriparatid, 1262 femei în post-menopauză din studiul pivot s-au înrolat într-un studiu de urmărire post-tratament. Obiectivul principal al acestui studiu a fost colectarea de date cu privire la siguranța utilizării teriparatidului. În timpul acestei perioade de observație au fost permise alte tratamente pentru osteoporoză și, în plus, s-a efectuat evaluarea fracturilor vertebrale.

Timp de 18 luni în medie, după întreruperea teriparatidului, a existat o reducere de 41% ($p = 0,004$) a numărului de pacienți cu cel puțin o nouă fractură vertebrală, în comparație cu placebo.

Într-un studiu deschis, 503 femei cu osteoporoză severă aflate în post-menopauză și o fractură de fragilitate în cursul ultimilor 3 ani (83% au primit anterior un tratament pentru osteoporoză) au primit tratament cu teriparatid până la 24 luni. La 24 luni, creșterea medie a DMO față de momentul inițial la nivelul coloanei vertebrale lombare, șoldului și a colului femural a fost de 10,5%, 2,6% și respectiv de 3,9%. Creșterea medie a DMO de la 18 la 24 de luni a fost de 1,4%, 1,2% și de 1,6% la nivelul coloanei vertebrale lombare, șoldului și respectiv a colului femural.

Un studiu randomizat de fază 4, dublu-orb, controlat cu un comparator, desfășurat pe o perioadă 24 de luni, a inclus 1360 de femei aflate în post-menopauză, cu diagnostic stabilit de osteoporoză. 680 de subiecți au fost randomizați cu teriparatid iar 680 de subiecți au fost randomizați cu risendronat 35 mg/săptămână, administrat pe cale orală. La începutul studiului, vârsta medie a femeilor a fost de 72,1 ani, cu o medie prevalentă de 2 fracturi vertebrale; 57,9% dintre pacienți primiseră anterior tratament cu bifosonați și 18,8% au primit, concomitent, glucocorticoizi, pe durata studiului. 1013 (74,5%) dintre pacienți au terminat cele 24 de luni ale studiului. Mediana cumulată a dozei de glucocorticoid a fost de 474,3 (66,2) mg în brațul cu teriparatid și 898,0 (100,0) mg în brațul cu risendronat. Pacienților li s-a administrat o medie de 1433 UI/zi (1400 UI/zi) de vitamină D în brațul cu teriparatid și 1191 UI/zi (900 UI/zi) în brațul cu risendronat. La pacienții care au avut radiografiile făcute atât inițial și pe parcursul studiului, incidența de noi fracturi vertebrale a fost de 28/516 (5,4%) la pacienții tratați cu teriparatid și 64/533 (12,0%) la pacienții tratați cu risendronat, cu un risc relativ (ÎI 95%) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. Incidența cumulativă a fracturilor clinice (fracturi vertebrale și non-vertebrale) a fost de 4,8% la pacienții tratați cu teriparatid și de 9,8% la pacienții tratați cu risendronat, risc relativ (ÎI 95%) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporoză la bărbați

Într-un studiu clinic, au fost înrolați 437 bărbați (vârsta medie 58,7 ani) cu osteoporoză hipogonadală (definită ca valoare matinală de testosteron liber scăzută sau FSH sau LH crescute) sau osteoporoză idiopatică. Scorurile medii T inițiale ale densității minerale osoase vertebrale și la nivelul colului femural au fost de -2,2 DS și respectiv de -2,1 DS. La momentul inițial 35% dintre pacienți aveau o fractură vertebrală și 59% aveau o fractură non-vertebrală.

Tuturor pacienților li s-au administrat 1000 mg calciu pe zi și cel puțin 400 UI vitamină D pe zi. DMO la nivelul coloanei lombare a crescut semnificativ după 3 luni. După 12 luni, DMO a crescut la nivelul coloanei lombare și șoldului cu 5%, respectiv 1%, în comparație cu placebo. Totuși, nu s-a demonstrat un efect semnificativ asupra frecvenței fracturilor.

Osteoporoză indusă de tratamentul cu glucocorticoizi

Eficacitatea teriparatidului la bărbații și femeile (N=428) care au primit tratament sistemic susținut cu glucocorticoizi (echivalent cu 5 mg prednison sau mai mult, timp de cel puțin 3 luni) a fost

demonstrată într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu un comparator (alendronat 10 mg/zi) desfășurat pe prima perioadă de 18 luni a unui studiu de 36 luni. La începerea studiului, douăzeci și opt la sută dintre pacienți aveau una sau mai multe fracturi vertebrale evidențiate radiografic. Toți pacienții au primit 1000 mg calciu pe zi și 800 UI vitamina D pe zi.

Acest studiu a inclus femei în post-menopauză (N=277), femei în pre-menopauză (N=67) și bărbați (N=83). La începerea studiului, femeile în post-menopauză aveau vârsta medie de 61 ani, DMO medie la nivelul coloanei lombare cu scor T de -2,7, o doză mediană echivalentă de prednison de 7,5 mg/zi, iar 34% aveau una sau mai multe fracturi vertebrale evidențiate radiografic; femeile în pre-menopauză aveau vârsta medie de 37 ani, DMO medie la nivelul coloanei lombare cu scor T de -2,5, o doză mediană echivalentă de prednison de 10 mg/zi, iar 9% aveau una sau mai multe fracturi vertebrale evidențiate radiografic; bărbații aveau o vârstă medie de 57 ani, DMO medie la nivelul coloanei lombare cu scor T de -2,2, o doză mediană echivalentă de prednison de 10 mg/zi, iar 24% aveau una sau mai multe fracturi vertebrale evidențiate radiografic.

Șaizeci și nouă la sută dintre pacienți au terminat cele 18 luni ale primei perioade de studiu. La finalul celor 18 luni, teriparatidul a determinat o creștere semnificativă a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (7,2%) față de alendronat (3,4%) ($p<0,001$). Teriparatidul a crescut DMO totală la nivelul șoldului (3,6%) față de alendronat (2,2%) ($p<0,01$), precum și la nivelul colului femural (3,7%) față de alendronat (2,1%) ($p<0,05$). La pacienții tratați cu teriparatid, DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, șoldului și colului femural a crescut suplimentar, de la 18 la 24 luni, cu 1,7%, 0,9 și respectiv 0,4%.

La 36 luni, analiza radiografiilor de coloană vertebrală a 169 de pacienți din grupul tratat cu alendronat și a 173 de pacienți din grupul tratat cu teriparatid a arătat că 13 pacienți din grupul tratat cu alendronat (7,7%) au avut o nouă fractură vertebrală față de 3 pacienți din grupul tratat cu teriparatid (1,7%) ($p=0,01$). În plus, 15 din 214 pacienți din grupul tratat cu alendronat (7,0%) au înregistrat o fractură non-vertebrală față de 16 din 214 pacienți din grupul tratat cu teriparatid (7,5%) ($p=0,84$).

La femeile în pre-menopauză, creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare de la începutul până la sfârșitul primelor 18 luni de tratament a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu teriparatid față de grupul tratat cu alendronat (4,2% față de -1,9%, $p<0,001$), precum și a DMO totală la nivelul șoldului (3,8% față de 0,9%, $p=0,005$). Cu toate acestea, nu a fost demonstrat un efect semnificativ asupra ratei de apariție a fracturilor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este aproximativ 1,7 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică al teriparatidului este de aproximativ o oră atunci când se administrează subcutanat, ceea ce reflectă timpul necesar pentru absorbția de la locul injectării.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii privind metabolizarea sau excreția teriparatidului dar se consideră că metabolizarea periferică a hormonului paratiroidian are loc predominant în ficat și în rinichi.

Eliminare

Teriparatidul se elimină prin clearance hepatic și extrahepatic (aproximativ 62 l/oră la femei și 94 l/oră la bărbați).

Vârșnici

Nu au fost evidențiate diferențe ale parametrilor farmacocinetici ai teriparatidului determinate de vârstă (între 31 și 85 ani). Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste, teriparatidul nu a fost genotoxic. El nu a produs efecte teratogene la șobolan, șoarece sau iepure. Nu s-au observat efecte importante la femelele de șobolan sau șoarece gestante cărora li s-au administrat doze zilnice de 30 până la 1000 µg/kg teriparatid. Totuși, la doze zilnice de 3 până la 100 µg/kg, la femelele gestante de iepure au apărut resorbție fetală și resturi fetale de dimensiuni reduse. Embriotoxicitatea observată la iepure poate fi în legătură cu sensibilitatea mult mai mare a iepurilor la efectele PTH asupra calciului sanguin ionizat față de cea a rozătoarelor.

Șobolanii tratați zilnic cu injecții aproape pe tot parcursul vieții au prezentat osteogeneză exagerată dependentă de doză și o incidență crescută a osteosarcomelor, datorată probabil unui mecanism epigenetic. Teriparatidul nu a crescut incidența nici unui alt tip de neoplazie la șobolan. Datorită diferențelor fiziologiei osului la șobolan și la om, relevanța clinică a acestor date este probabil minoră. Nu s-au observat tumori osoase la maimuțele ovariectomizate tratate timp de 18 luni precum și timp de 3 ani după încetarea tratamentului. În plus, nu au fost observate cazuri de osteosarcom în studiile clinice sau în timpul studiului de urmărire post-tratament.

Studiile la animale au arătat că reducerea marcată a fluxului sanguin hepatic descrește expunerea PTH la principalul sistem de metabolizare (celulele Kupffer) și, prin urmare, clearance-ul PTH(1-84).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Acetat de sodiu (anhidru) trihidrat
Manitol
Metacrezol
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte produse medicamentoase.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a fost demonstrată pe durata utilizării timp de 28 de zile la 2-8°C. După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat maxim 28 de zile la 2°C-8°C. Orice alte perioade sau condiții de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra permanent la frigider (2°C-8°C). Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie pus la frigider imediat după fiecare utilizare.

A nu se congela.

A nu se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut cu acul atașat.

După utilizare, a se păstra întotdeauna stiloul injector acoperit cu capacul de culoare albă, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartuș (sticlă tip I siliconată) care conține 2,7 ml soluție, sigilat la un capăt cu un piston din cauciuc bromobutilic și la celălalt capăt sigilat cu un sigiliu combi sertizat, cu dublu strat (cauciuc poliizoprenic/bromobutilic laminat cu capac din aluminiu). Cartușurile sunt părți integrale și care nu pot fi înlocuite ale stiloului injector (pen).

Stiloul injector (pen) este format dintr-un suport de cartuș transparent, capac protector de culoare albă care acoperă suportul cartușului și corp injector cu un buton de injectare de culoare neagră.

Livogiva este disponibil în cutii cu 1 sau 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 28 de doze a câte 20 micrograme (în 80 microlitri).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat utilizării numai de către un singur pacient. La fiecare injecție trebuie folosit un ac nou, steril. Medicamentul este distribuit fără ace. Dispozitivul poate fi utilizat cu ace pentru stilourile injectoare (pen-urile) preumplute cu insulină. După fiecare injecție, stiloul injector (pen-ul) preumplut Livogiva trebuie pus din nou la frigider.

Livogiva nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbure, colorată sau conține particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1462/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Cytovance Biologics Inc.
3500 North Santa Fe Ave
Oklahoma City, OK 73118
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului (lor) responsabili pentru eliberarea seriei

Eurofins PROXY Laboratories (PRX)
Archimedesweg 25 2333 CM Leiden
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Livogiva 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut teriparatid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml conține teriparatid 250 micrograme

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 2,7 ml conține teriparatid 675 micrograme (care corespunde la 250 micrograme per ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat, manitol, metacrezol, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 stilou injector (pen) preumplut a 2,7 ml soluție.

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, a 2,7 ml soluție.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 28 de doze a câte 20 micrograme (per 80 microlitri).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru deschidere, ridicați și trageți.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie aruncat după 28 de zile de la prima sa utilizare.

Data primei utilizări:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra permanent la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1462/001
EU/1/20/1462/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Livogiva

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Livogiva 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut teriparatid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Livogiva 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut teriparatid

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Livogiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Livogiva
3. Cum să utilizați Livogiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Livogiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Livogiva și pentru ce se utilizează

Livogiva conține substanța activă teriparatid care este utilizată pentru a face oasele mai rezistente și pentru a reduce riscul de apariție a fracturilor prin stimularea formării oaselor.

Livogiva se utilizează pentru a trata osteoporoza la adulți. Osteoporoza este o boală care face ca oasele dumneavoastră să devină subțiri și fragile. Această boală este deosebit de frecventă la femei după menopauză, dar poate apare și la bărbați. De asemenea, osteoporoza este frecventă la pacienții care primesc corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Livogiva

Nu utilizați Livogiva:

- dacă sunteți alergic la teriparatid sau la oricare dintre componentele acestui medicament (menționate la pct. 6).
- dacă aveți o valoare crescută a calciului din sânge (hipercalcemie preexistentă).
- dacă aveți probleme cu grave cu rinichii.
- dacă ați fost diagnosticat vreodată cu cancer osos sau alte tipuri de cancer care s-au răspândit (metastazat) la nivelul oaselor dumneavoastră.
- dacă aveți anumite boli ale oaselor. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o boală osoasă.
- dacă aveți valori crescute, inexplicabile, ale fosfatazei alcaline din sângele dumneavoastră, ceea ce înseamnă că suferiți de boala Paget a oaselor (o boală cu modificări anormale ale oaselor). Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- dacă ați făcut radioterapie a scheletului.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții.

Livogiva poate determina creșterea cantității de calciu din sângele sau urina dumneavoastră. Spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte sau în timp ce luați Livogiva:

- dacă aveți constant greață, vărsături, constipație, energie scăzută sau slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne că în sângele dumneavoastră este prea mult calciu.
- dacă suferiți de pietre la rinichi sau dacă aveți un istoric de pietre la rinichi.
- dacă suferiți de probleme la rinichi (insuficiență renală moderată).

Unii pacienți pot să prezinte amețeli sau să aibă bătăi accelerate ale inimii după primele câteva doze. Pentru primele doze, injectați Livogiva astfel încât să vă puteți așeza sau să vă întindeți imediat dacă aveți amețeli.

Perioada recomandată de 24 luni de tratament nu trebuie depășită.

Livogiva nu trebuie utilizat la adulți aflați în timpul perioadei de creștere.

Copii și adolescenți

Livogiva nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Alte medicamente și Livogiva

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente, deoarece, ocazional, acestea pot interacționa (de exemplu digoxină/digitalice, medicamente utilizate în tratamentul bolilor de inimă).

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Livogiva dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă sunteți o femeie de vârstă fertilă trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu Livogiva. Dacă rămâneți gravidă, Livogiva trebuie întrerupt. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți pot să prezinte amețeli după injectarea Livogiva. Dacă simțiți amețelă nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Livogiva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Livogiva

Utilizați întotdeauna Livogiva exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este 20 micrograme o dată pe zi prin injecție sub piele (injecție subcutanată) la nivelul coapsei sau abdomenului. Pentru a vă aminti să utilizați medicamentul dumneavoastră, administrați-vă injecția cam la aceeași oră în fiecare zi.

Faceți injecția cu Livogiva în fiecare zi, atât timp cât medicul dumneavoastră vi l-a prescris. Durata totală a tratamentului cu Livogiva nu trebuie să depășească 24 luni. Pe parcursul vieții nu trebuie să primiți decât o singură dată o cură de tratament de 24 luni.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să utilizați Livogiva împreună cu calciu și vitamina D. Medicul dumneavoastră vă va spune ce doze trebuie să utilizați în fiecare zi.

Citiți Manualul de utilizare care este inclus în cutie, pentru instrucțiuni privind modul în care să utilizați stiloul injector (pen) Livogiva.

Acele pentru injecție nu sunt furnizate împreună cu stiloul injector (pen-ul). Puteți să utilizați acele de injecție de calibru 29-31 (cu diametrul de 0,25 - 0,33 mm).

Injecția cu Livogiva trebuie făcută la scurt timp după ce ați scos stiloul injector (pen-ul) preumplut din frigider, așa cum este descris în manual. Puneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la loc în frigider imediat după ce l-ați utilizat. Utilizați un ac de injecție nou pentru fiecare injecție și aruncați-l după fiecare utilizare. Nu păstrați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut cu acul atașat. Nu dați niciodată pen-ul preumplut Livogiva altor persoane.

Livogiva se poate administra cu sau fără alimente.

Dacă utilizați mai mult Livogiva decât trebuie

Dacă, din greșeală, ați utilizat mai mult Livogiva decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Efectele supradozajului care pot fi întâlnite includ greață, vărsături, amețeli și dureri de cap.

Dacă uitați sau nu puteți să administrați Livogiva la ora obișnuită, administrați-vă injecția cât mai curând posibil în ziua respectivă. Nu vă faceți mai mult de o singură injecție în aceeași zi. Nu încercați să compensați doza uitată.

Dacă încetați să mai luați Livogiva

Dacă vă gândiți să opriți tratamentul cu Livogiva, vă rugăm discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui și va decide cât timp trebuie să fiți tratat cu Livogiva.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate să aibă reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt dureri la nivelul membrelor (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori) și stare de rău, dureri de cap și amețeli (frecvente). Dacă deveniți amețit (senzație de cap ușor) după injectare trebuie să stați jos sau să vă întindeți până vă simțiți mai bine. Dacă nu vă simțiți mai bine trebuie să sunați medicul înainte de a continua tratamentul. Cazuri de leșin au fost raportate în asociere cu utilizarea de teriparatid.

Dacă aveți disconfort, cum sunt înroșire a pielii, durere, tumefiere, mâncărime, sângerări sau vânătăi ușoare în jurul zonei de injectare (frecvente), acesta ar trebui să treacă în câteva zile sau săptămâni. În caz contrar, spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Unii pacienți au avut reacții alergice la scurt timp după injectare, constând în lipsă de aer, umflare a feței, erupții trecătoare pe piele și durere în piept (frecvența este rară). În cazuri rare, pot apărea reacții alergice grave și care pot pune viața în pericol, cum este anafilaxia.

Alte reacții adverse includ:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- creșteri ale cantității colesterolului din sânge
- depresie
- durere de tip nevralgic la nivelul piciorului
- senzație de slăbiciune
- bătăi neregulate ale inimii
- dificultăți de respirație
- transpirație abundentă
- crampe musculare

- pierdere a energiei
- oboseală
- dureri în piept
- tensiune arterială scăzută
- arsuri la stomac (senzație de durere sau arsură în capul pieptului)
- greață (vărsături)
- o hernie a tubului care transportă mâncare în stomac
- scădere a hemoglobinei sau a numărului de celule roșii (anemie).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 pacienți

- creștere a numărului de bătăi ale inimii
- sunet anormal al inimii
- dificultate în respirație
- hemoroizi
- pierdere accidentală sau scurgeri de urină
- nevoie imperioasă de a urina
- creștere în greutate
- pietre la rinichi
- dureri la nivelul mușchilor și dureri la nivelul articulațiilor. Unii pacienți au avut crampe sau dureri de spate severe, care au necesitat spitalizare.
- creștere a cantității calciului din sânge
- creștere a cantității acidului uric din sânge
- creștere a concentrațiilor din sânge a unei enzime denumită fosfatază alcalină

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- reducere a funcției rinichilor, inclusiv insuficiență renală
- umflături în special la nivelul mâinilor, tălpilor și picioarelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

5. Cum se păstrează Livogiva

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj și pe stiloul injector (pen-ul) preumplut după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Livogiva trebuie păstrat permanent la frigider (2°C până la 8°C). Livogiva poate fi utilizat cel mult 28 zile după prima injectare, dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut este păstrat la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela Livogiva. Evitați păstrarea stilourilor injectoare (pen-urilor) preumplute în apropierea congelatorului, ca să preveniți înghețarea. Nu utilizați Livogiva dacă este sau a fost congelat.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut trebuie aruncat în mod corespunzător după 28 de zile, chiar dacă nu este gol în întregime.

Livogiva conține o soluție limpede și incoloră. Nu utilizați Livogiva dacă observați apariția unor particule solide sau dacă soluția este turbure sau colorată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la

protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Livogiva

- Substanța activă este teriparatidul. Fiecare mililitru de soluție injectabilă conține 250 micrograme teriparatid. Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 2,7 ml conține teriparatid 675 micrograme (care corespunde la 250 micrograme per ml).
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat, manitol, metacrezol și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2.

Cum arată Livogiva și conținutul ambalajului

Livogiva este o soluție incoloră și limpede. Aceasta se furnizează într-un cartuș conținut într-un stilou injector (pen) preumplut care se aruncă după terminare. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 2,7 ml soluție injectabilă, suficientă pentru 28 doze. Livogiva este disponibil în ambalaje care conțin unul sau trei stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Eurofins PROXY Laboratories (PRX)
Archimedesweg 25 2333 CM Leiden
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

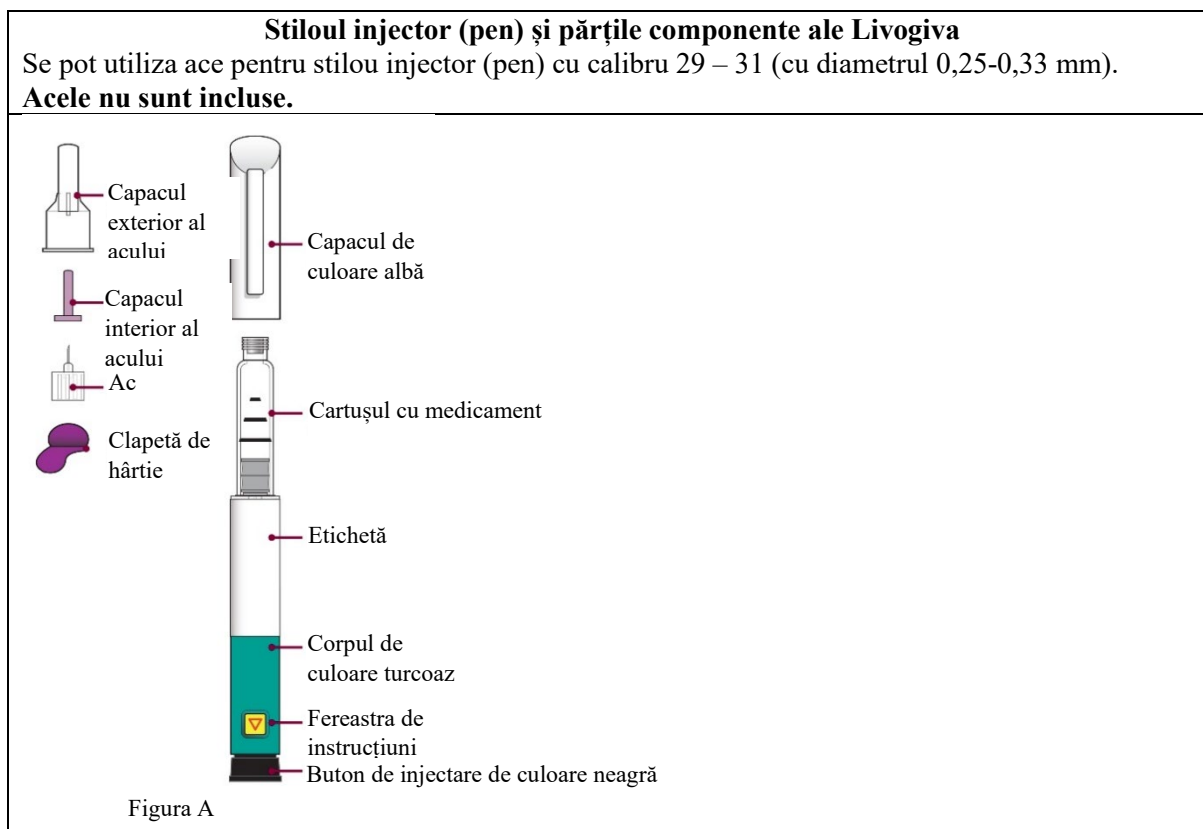
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

MANUAL DE UTILIZARE

Livogiva 20 micrograme/80 microlitri soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

INFORMAȚII IMPORTANTE

NU începeți procedura de administrare înainte de a citi Prospectul și acest Manual de utilizare conținut în cutia dumneavoastră de Livogiva. Urmați instrucțiunile cu atenție ori de câte ori utilizați stiloul injector (pen) Livogiva.



Instrucțiuni de utilizare

Pregătirea injecțiilor

Pasul 1
Pregătiți locul și scoateți capacul de culoare albă

- A) Spălați-vă mâinile înaintea fiecărei injectări.
- B) Pregătiți locul injectării (coapsă sau abdomen) așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul.
- C) Scoateți capacul de culoare albă trăgându-l direct de pe dispozitiv (Figura B).

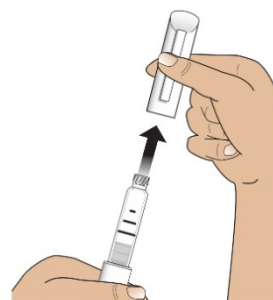


Figure B

Figura B

Pasul 2
Controlați
stiloul injector
(pen), eticheta
stiloului
injector (pen)
și
medicamentul

- A) Controlați stiloul injector (pen). **NU** utilizați stiloul injector (pen) Livogiva dacă acesta este deteriorat.
- B) Controlați eticheta stiloul injector (pen). **NU** utilizați dacă stiloul injector (pen) conține medicamentul incorect sau dacă medicamentul a expirat (Figura C).
- C) Verificați cartușul medicamentului. Soluția de medicament trebuie să fie limpede și incoloră. **NU** utilizați medicamentul dacă este tulbure, colorat sau prezintă particule materiale care plutesc (Figura C).

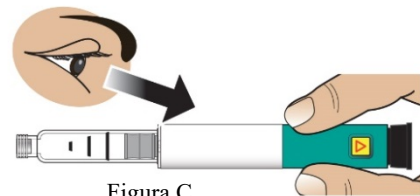


Figura C

Pasul 3
Atașați un ac
nou

- A) Detașați clapeta de hârtie (Figura D).
- B) Împingeți acul **direct** în cartușul cu medicament. (Figura E).

Înșurubați acul în sensul acelor de ceasornic până când este atașat strâns (Figura F).
Nu strângeți acul excesiv.

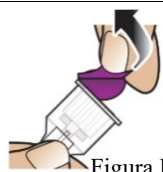


Figura D

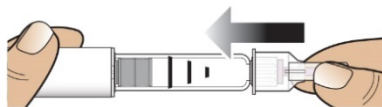


Figura E



Figura F

Pasul 4
Scoateți
capacul extern
al acului

Scoateți capacul mare extern al acului (Figura G) și **salvați-l pentru mai târziu** (vezi Pasul 9).

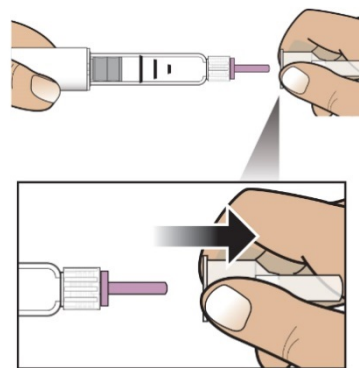


Figura G

Pasul 5
Setați
doza

Trageți de butonul de injectare de culoare neagră **până când se oprește** (Figura H).



Figura H

Controlați pentru a fi sigur că apare linia roșie. În plus, fereastra de instrucțiuni va indica o săgeată orientată către capătul cu ac al stiloului injector (pen) (Figura I).

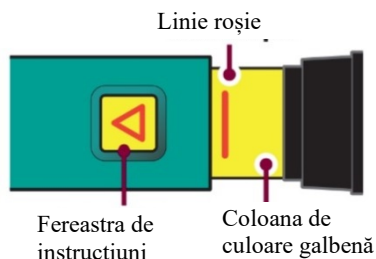


Figura I

Probleme tehnice când se setează doza

Dacă stiloul injector (pen) nu este setat complet sau dacă nu puteți trage de butonul de injectare de culoare neagră, consultați *Probleme tehnice Problema E*.

Administrați injectia

Pasul 6
Scoateți
capacul intern
al acului

Trageți de capacul mic intern protector al acului și aruncați-l. (Figura J). Acul va fi expus.

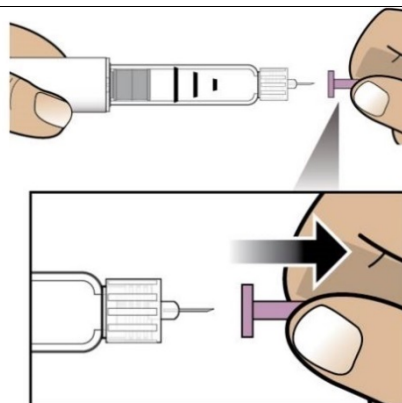


Figura J

Pasul 7
Injectați
doza

A) Apucați ușor un pli de piele de pe coapsă sau abdomen și introduceți acul direct în pliul pielii (Figura K).

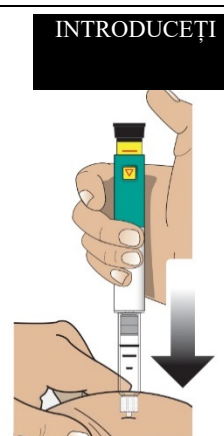


Figura K

- B)** Apăsați butonul de injectare de culoare neagră până când se oprește și mențineți poziția (Figura L).

INTRODUCEȚI



Figura L

- C)** Mențineți poziția și **numărați până la 5 î-n-c-e-t** pentru a fi sigur că a fost administrată întreaga doză (Figura M). Este posibil să nu observați că butonul de injectare de culoare neagră se mișcă. Pentru a confirma că doza dumneavoastră a fost administrată, vezi Pasul 8 „Confirmați doza”.

ȚINEȚI

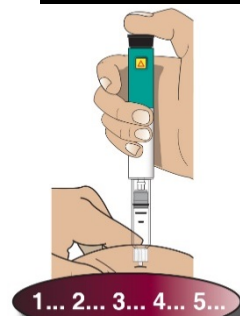


Figura M

- D)** Scoateți acul din piele (Figura N). Când acul este scos din piele, rețineți degetul mare de pe butonul de injectare de culoare neagră.

RIDICAȚI



Figura N

După injectare

Pasul 8 Confirmați doza

Controlați pentru a fi sigur că butonul de injectare de culoare neagră este împins până la capăt. Fereastra de instrucțiuni va arăta o săgeată **orientată CĂTRE butonul de culoare neagră**.

Dacă nu apare coloana de culoare galbenă, ați terminat pașii de injectare în mod corect. (Figura O)



Figura O

Important

NU trebuie să vedeți coloana galbenă. Dacă o vedeți și ați injectat deja

medicamentul, **NU** vă injectați a doua oară în aceeași zi.
În schimb, **TREBUIE să resetați stiloul injector (pen)**. Consultați *Probleme tehnice Problema A*

Pasul 9
Scoateți și aruncați acul

- A) Puneți capacul mare extern al acului pe acesta, scoțându-l și apăsându-l (Figura P și Q). Nu încercați să puneți înapoi capacul acului cu mâinile.

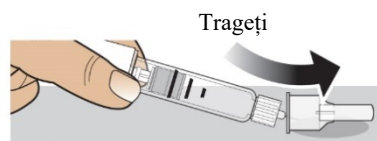


Figura P

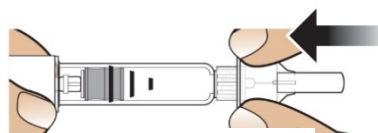


Figura Q

- B) Deșurubați acul acoperit cu capac până la capăt, răsucind capacul mare al acului de 3-5 ori în sens orar. (Figura R)



Figura R

Scoateți acul direct. (Figura S)

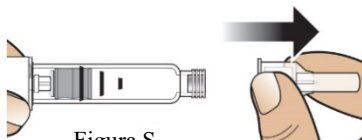


Figura S

- C) Aruncați acul într-un recipient pentru obiecte ascuțite rezistent la înțepături, conform reglementărilor locale (Figura T).
NU reutilizați acul.

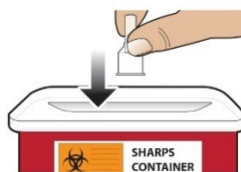


Figura T

Eliminarea acelor

Pentru mai multe informații privind modul corect de eliminare a acului, consultați pct. *Informații privind eliminarea*

Pasul 10
Repuneți capacul stiloului injector (pen) și păstrați-l

- A) Puneți capacul de culoare albă (Figura U).

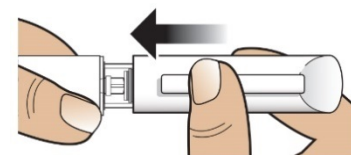


Figura U

- B)** După utilizare, păstrați întotdeauna dispozitivul la frigider, acoperit cu capacul de culoare albă. (Figura V)
NU păstrați stiloul injector (pen) cu acul atașat.

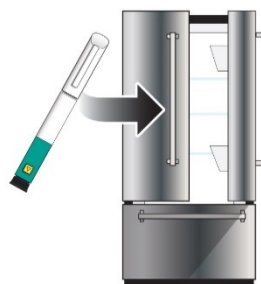


Figura V

Probleme tehnice

Problemă	Soluție
<p>A Coloana galbenă este încă vizibilă după apăsarea butonului de injectare de culoare neagră. Cum resetez Livogiva?</p>	<p>Pentru a reseta stiloul injector (pen) Livogiva urmați pașii de mai jos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dacă v-ați efectuat injecția, NU vă injectați a doua oară în aceeași zi. Utilizați un ac nou pentru injecție în ziua următoare. 2) Scoateți acul 3) Atașați un ac nou, scoateți capacul mare al acului și păstrați-l. 4) Scoateți capacul intern al acului și aruncați-l. 5) Orientați acul cu vârful în jos într-un recipient gol. Apăsați butonul de injectare de culoare neagră până când se oprește. Țineți-l și numărați î-n-c-e-t până la 5. Puteți vedea o cantitate mică sau o picătură de lichid. Când ați terminat, butonul de injectare de culoare neagră trebuie să fie împins complet. 6) Dacă vedeți încă o coloană galbenă, nu utilizați acest stilou injector (pen); adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. 7) Puneți capacul mare al acului pe acesta. Deșurubați acul până la capăt, răsucind capacul de 3-5 ori. Scoateți capacul acului și aruncați-l conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului. Puneți la loc capacul alb și păstrați Livogiva la frigider. <p>Puteți preveni această problemă utilizând întotdeauna un ac NOU pentru fiecare injecție și apăsând butonul de injectare de culoare neagră până la capăt, în timp ce numărați î-n-c-e-t până la 5.</p>
<p>B Cum pot să îmi dau seama că Livogiva funcționează?</p>	<p>Livogiva este conceput pentru a injecta doza completă ori de câte ori este utilizat, conform instrucțiunilor de la pct. <i>Instrucțiuni de utilizare</i>. Butonul de injectare de culoare neagră trebuie apăsat până la capăt pentru a arăta că s-a injectat întreaga doză de medicament din Livogiva. Utilizați un ac nou ori de câte ori vă efectuați injecția, pentru a fi sigur că Livogiva funcționează corespunzător.</p>
<p>C Văd o mica bulă de aer în dispozitivul meu Livogiva.</p>	<p>O mică bulă de aer nu va afecta administrarea dozei dumneavoastră și nu vă poate vătăma. Puteți continua să vă administrați doza ca de obicei.</p>

<p>D Nu pot scoate acul.</p>	<p>1) Puneți capacul mare al acului peste ac. 2) Utilizați capacul mare al acului pentru a deșuruba acul. 3) Deșurubați acul până la capăt, răsucind capacul mare al acului de 3-5 ori în sens orar. 4) Dacă nu reușiți încă să scoateți acul, solicitați ajutor. Vezi Pasul 9 „Scoateți și aruncați acul”.</p>
<p>E Ce trebuie să fac dacă nu reușesc să trag de butonul de injectare de culoare neagră?</p>	<p>Utilizați un alt stilou injector (pen) Livogiva pentru a vă administra doza, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului. Când butonul de injectare de culoare neagră este greu de scos, acest lucru înseamnă că nu există destul medicament în stiloul dumneavoastră injector (pen) Livogiva pentru o altă doză. Este posibil să vedeți încă o cantitate de medicament în cartuș.</p>

Curățare și păstrare

Curățarea stiloului dumneavoastră injector (pen) Livogiva

- Ștergeți exteriorul Livogiva cu o țesătură umedă.
- Nu puneți Livogiva în apă și nu îl spălați sau curățați în niciun alt lichid.

Păstrarea stiloului dumneavoastră injector (pen) Livogiva

- Citiți și urmați instrucțiunile din *Informații din Prospectul pacientului privind modul* în care trebuie păstrat stiloul dumneavoastră injector (pen).
- **NU** păstrați Livogiva cu acul atașat. Făcând acest lucru, puteți afecta sterilitatea medicamentului în timpul injectărilor ulterioare.
- Păstrați Livogiva cu capacul de culoare albă.
Dacă Livogiva a fost păstrat scos din frigider, nu aruncați dispozitivul. Puneți stiloul injector (pen) înapoi în frigider și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Informații privind eliminarea

Eliminarea acelor stiloului injector (pen) și a stiloului injector (pen) Livogiva

- Înainte de a elimina stiloul injector (pen) Livogiva, asigurați-vă că ați scos acul din stiloul injector
- Puneți acele utilizate într-un recipient pentru obiecte ascuțite sau într-un recipient din plastic cu capac de siguranță. Nu aruncați acele direct în deșeurile menajere.
- Nu reciclați recipientul pentru obiecte ascuțite plin.

Alte note importante

- **NU** transferați medicamentul în seringă.
- În timpul injectării, este posibil să auziți unul sau mai multe clicuri – este modul corect de funcționare a stiloului injector (pen)
- Livogiva nu este recomandat pentru utilizare de către persoane cu cecitate sau cu tulburări vizuale, fără asistență din partea unei persoane instruite în utilizarea adecvată a stiloului injector (pen).

Acest manual de utilizator a fost revizuit pentru ultima dată în: