

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Eladynos 80 mikrograma/dozi otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (40 mikrolitara) sadrži 80 mikrograma abaloparatida.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 mg abaloparatida u 1,5 mL otopine (što odgovara 2 miligrama po mL).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u postmenopauzalnih žena s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 80 mikrograma jedanput dnevno.

Maksimalno ukupno trajanje liječenja abaloparatidom je 18 mjeseci (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako unos prehranom nije odgovarajući, potrebno je da bolesnice primaju dodatni kalcij i vitamin D.

Nakon prestanka terapije abaloparatidom, bolesnice mogu nastaviti s drugim terapijama za osteoporozu kao što su to bifosfonati.

Propuštena doza

Ako bolesnica zaboravi ili ne može primijeniti svoju dozu u uobičajeno vrijeme, doza se može injicirati unutar 12 sati od normalnog rasporeda. Bolesnice ne smiju primijeniti više od jedne injekcije u istom danu i ne smiju pokušati nadoknaditi propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije bolesnice

Prilagodba doze na temelju dobi nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Abaloparatid se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnice s bolešću bubrega u završnom stadiju (vidjeti dio 4.3). U bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, prilagodba na temelju doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre. Prilagodba doze nije potrebna za te bolesnice, jer nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre imati značajan učinak na izloženost abaloparatidu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Abaloparatid se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog sigurnosnih pitanja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

Davanje prve(ih) injekcije(a) od strane bolesnice ili njegovatelja mora biti provedeno pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog zdravstvenog radnika (vidjeti dio 4.4). Bolesnice i/ili njegovatelji moraju biti osposobljeni za supkutanu primjenu abaloparatida (vidjeti dio 6.6). Detaljne upute za uporabu uključene su u svakom pakiranju radi upućivanja bolesnica u pravilnu primjenu brizgalice za injekciju.

Abaloparatid je potrebno injicirati u donji dio abdomena. Svaki dan je potrebno rotirati mjesto injekcije. Injekcije je potrebno primjenjivati u približno isto vrijeme svakog dana.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Žene reproduktivne dobi (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3)
- Prethodno postojeća hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)
- Neobjašnjena povišenja alkalne fosfataze u serumu
- Bolesnice s poznatim rizicima od osteosarkoma poput onih koje su prethodno primile terapiju vanjskim zračenjem ili zračenjem putem implantata koja je uključivala zračenje koštanog sustava (vidjeti dio 5.3)
- Bolesnice s malignim bolestima kostiju ili metastazama na kostima

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ortostatska hipotenzija i povišena srčana frekvencija

Uz primjenu abaloparatida, obično unutar 4 sata od injekcije, mogu se javiti ortostatska hipotenzija i prolazne epizode povišene srčane frekvencije. Simptomi mogu uključivati omaglicu, palpitacije, tahikardiju ili mučninu te se mogu povući nakon što bolesnica legne. Davanje prve(ih) injekcije(a) od strane bolesnice ili njegovatelja mora biti provedeno pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog

zdravstvenog radnika koji može motriti bolesnicu tijekom prvog sata nakon injekcije. Abaloparatid je uvijek potrebno primjenjivati u prostoriji gdje bolesnica može sjesti ili leći, ako je potrebno.

Abaloparatid može imati vazodilatirajući učinak na vaskularne glatke mišiće i pozitivne kronotropske/inotropske učinke na srčani mišić. Važna je individualna ocjena koristi i rizika. Prije započinjanja liječenja abaloparatidom potrebno je ocijeniti krvni tlak, srčani status i EKG. Potrebno je pratiti bolesnice sa srčanom bolešću radi otkrivanja pogoršanja njihove bolesti. Ako se javi teška ortostatska hipotenzija ili teški kardiovaskularni simptomi, liječenje se mora prekinuti.

Hiperkalcijemija

Nakon injekcije abaloparatida u normokalcemičnih bolesnica opažena su prolazna povišenja serumskih koncentracija kalcija. Serumске koncentracije kalcije postižu maksimum za približno 4 sata i vraćaju se na početne vrijednosti za 24 sata nakon svake doze. Stoga se u slučaju uzimanja krvnih uzoraka za mjerenje kalcija u serumu, uzorci moraju uzeti približno 24 sata nakon posljednje primljene injekcije. U bolesnica bez dodatnih rizičnih faktora za hiperkalcijemiju nije potrebno rutinsko praćenje kalcija tijekom terapije.

Hiperkalcijurija i urolitijaza

Abaloparatid može uzrokovati hiperkalcijuriju. Nije poznato može li abaloparatid pogoršati urolitijazu u bolesnica s aktivnom urolitijazom ili urolitijazom u anamnezi. Ako se sumnja na aktivnu urolitijazu ili prethodno postojeću hiperkalcijuriju, potrebno je razmotriti mjerenje izlučivanja kalcija mokraćom.

Trajanje liječenja

Maksimalno ukupno trajanje liječenja abaloparatidom je 18 mjeseci. Ispitivanja na štakorima ukazuju na povećanu incidenciju osteosarkoma uz dugotrajnu primjenu abaloparatida (vidjeti dio 5.3).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S abaloparatidom nisu provedena ciljana klinička ispitivanja interakcija lijekova. Interakcijski potencijal abaloparatida se smatra niskim zbog njegovih farmakokinetičkih svojstava.

Nema podataka o djelotvornosti abaloparatida u bolesnica s prethodnim ili istodobnim liječenjem bifosfonatima ili glukokortikoidima.

Istodobna primjena vazoaktivnih lijekova može predisponirati za ortostatsku hipotenziju, jer se može povećati učinak abaloparatida na snižavanje krvnog tlaka, vidjeti dio 4.4.

Sporadično prijavljeni slučajevi ukazuju da hiperkalcijemija može predisponirati bolesnice za toksičnost digitalisa. Budući da je za abaloparatid dokazano da povisuje serumski kalcij, lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnica koje uzimaju digitalis.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ovaj lijek je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi. Lijek se ne smije primjenjivati u trudnica ili žena koje bi mogle biti trudne ili doje (vidjeti dijelove 4.1 i 4.3).

Trudnoća

Eladynos je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se abaloparatid u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenče. Eladynos je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku abaloparatida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na štakorima nisu pokazala učinke abaloparatida na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Abaloparatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene abaloparatida mogu se javiti prolazna ortostatska hipotenzija ili omaglica (vidjeti dio 4.8). Te se bolesnice do povlačenja simptoma moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnica liječenih abaloparatidom tijekom ispitivanja ACTIVE bile su hiperkalcijurija (15,6%), omaglica (11,1%), bol u leđima (8,6%), mučnina (8,5%), glavobolja (8,5%), artralgiya (8,4%), hipertenzija (6,8%), reakcija na mjestu injekcije (6,2%) i palpitacije (5,6%).

Tablični popis nuspojava

Od bolesnika u ispitivanju ACTIVE za ocjenjivanje abaloparatida, 90,3 % bolesnika koji su primali abaloparatid te 88,4 % bolesnika koji su primali placebo, prijavili su najmanje 1 štetan događaj.

Nuspojave povezane s primjenom abaloparatida u osteoporozu tijekom ispitivanja ACTIVE i tijekom izloženosti nakon stavljanja lijeka u promet sažeti su u tablici u nastavku. Za klasifikaciju nuspojava primijenjena je sljedeća MedDRA konvencija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 – Tablični popis nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava <i>Manje često:</i> preosjetljivost <i>Nepoznata učestalost:</i> anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Često:</i> hiperkalcijemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji <i>Često:</i> nesanica
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često:</i> omaglica <i>Često:</i> glavobolja
Srčani poremećaji <i>Često:</i> palpitacije, tahikardija
Krvožilni poremećaji <i>Često:</i> hipertenzija <i>Manje često:</i> ortostatska hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava <i>Često:</i> mučnina, bol u abdomenu, konstipacija, proljev, povraćanje <i>Manje često:</i> distenzija abdomena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Često:</i> pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva <i>Često:</i> bol u leđima, artralgiya, bol u ekstremitetu, spazam mišića (leđa i noge), bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava <i>Vrlo često:</i> hiperkalcijurija <i>Često:</i> nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Često:</i> reakcija na mjestu injekcije, umor, astenija, malaksalost <i>Manje često:</i> bol

Opis odabranih nuspojava

Povišena srčana frekvencija

Tijekom ispitivanja QT-a, srednja vrijednost povećanja srčane frekvencije prilagođena prema vrijednosti za placebo iznosila je 14,5 otkucaja po minuti (engl. *beats per minute*, bpm) 15 minuta nakon primjene. To povećanje srčane frekvencije najviše je bilo izraženo tijekom prvog sata nakon doze, ali je u nekih ispitanika bilo primijećeno i do 6 sati.

Tijekom ispitivanja ACTIVE, srčana frekvencija mjerila se jedan sat nakon doze pri svakoj posjeti u sklopu ispitivanja, pri čemu je medijan povećanja srčane frekvencije u odnosu na vrijednost prije doze iznosio 14 bpm u bolesnica liječenih abaloparatidom u usporedbi sa 7 bpm u bolesnica koje su primale placebo. Bolesnice koje su 1 sat nakon prve doze imale povećanje srčane frekvencije > 20 bpm, imale su veću vjerojatnost za nastanak palpitacija i/ili povećane srčane frekvencije za > 20 bpm tijekom narednog liječenja. Nuspojave u vidu tahikardije i sinusne tahikardije bile su prijavljene u 1,6 % bolesnica koje su primale abaloparatid te u 0,4 % bolesnica u placebo skupini.

Ortostatska hipotenzija

U žena s postmenopauzalnom osteoporozom, nuspojave u vidu ortostatske hipotenzije bile su prijavljene u 1 % bolesnica koje su primale abaloparatid te u 0,6 % bolesnica u placebo skupini.

Reakcije na mjestu injekcije

Abaloparatid može uzrokovati reakcije na mjestu injekcije uključujući modrice, eritem, krvarenje, preosjetljivost, bol, osip i oticanje na mjestu injekcije. Ukupna incidencija u skupini koja je primala abaloparatid iznosila je 5,3 % u usporedbi s 4,0 % u placebo skupini.

Laboratorijski nalazi

Serumski kalcij

Abaloparatid može uzrokovati prolazna povišenja razina serumskog kalcija izmjenjenog 4 sata nakon doze. Ukupna incidencija hiperkalcijemije, definirane kao razina serumskog kalcija $\geq 2,67$ mmol/L (ili $\geq 10,7$ mg/dL) nakon korekcije prema albuminu, bila je viša u skupini koja je primala abaloparatid (3,3%) u usporedbi s placebo skupinom (0,4%).

Serumska mokraćna kiselina

Abaloparatid je povisio koncentracije serumske mokraćne kiseline. Tijekom ispitivanja ACTIVE, 25 % bolesnica u abaloparatid skupini imalo je normalne početne vrijednosti koncentracije mokraćne kiseline koje su se nakon toga povećale iznad normalnog raspona početnih vrijednosti u usporedbi s 5 % u placebo skupini.

Hiperkalcijurija i urolitijaza

Tijekom kliničkog ispitivanja u žena s postmenopauzalnom osteoporozom, ukupna incidencija omjera kalcij u mokraći:kreatinin $> 0,00113$ mmol/ μ mol (ili > 400 mg/g) bila je veća uz abaloparatid nego uz placebo (20% odnosno 15%). Urolitijaza je bila prijavljena u 1,4 % bolesnica liječenih abaloparatidom i 1,2 % bolesnica koje su primale placebo.

Imunogenost

Od bolesnica koje su primale abaloparatid tijekom 18 mjeseci, njih 42,9 % je razvilo protutijela protiv abaloparatida, a njih 28,5 % njih je razvilo *in vitro* neutralizirajuća protutijela. Stvaranje protutijela protiv abaloparatida povezano je s povećanim klirensom abaloparatida. Te promjene u klirensu mogu biti povezane s protutijelima protiv abaloparatida koje interferiraju s točnim mjerenjem plazmatskih koncentracija abaloparatida. U usporedbi s bolesnicama koje su bile negativne za protutijela, nisu uočene nikakve klinički značajne razlike u sigurnosti i djelotvornosti za bolesnice koje su bile pozitivne na protutijela ili su bile pozitivne na *in vitro* neutralizirajuća protutijela.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima, abaloparatid se primjenjivao supkutano kao jednokratna doza do 320 mikrograma i kao ponovljene doze u iznosu od 120 mikrograma/dan tijekom 7 dana. Primarna nuspojava ograničavajuća za dozu bila je posturalna omaglica.

Učinci predoziranja koji se mogu očekivati, uključuju prolaznu hiperkalcijuriju, hiperkalcijemiju, mučninu, povraćanje, omaglicu, palpitacije, ortostatsku hipotenziju i glavobolju.

Tijekom kliničkog programa uz primjenu prethodno dizajnirane brizgalice, prijavljeno je slučajno predoziranje u bolesnice koja je primila 400 mikrograma u jednom danu (5 puta više od preporučene kliničke doze). U bolesnice se javila astenija, glavobolja, mučnina i vrtoglavica. Serumski kalcij nije bio utvrđen na dan predoziranja, ali je sljedećeg dana serumski kalcij u bolesnice bio unutar normalnog raspona.

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za abaloparatid. U slučaju sumnje na predoziranje, liječenje može uključivati privremeni prekid liječenja, praćenje serumskog kalcija i poduzimanje odgovarajućih suportivnih mjera poput hidracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi s utjecajem na mijenu kalcija, paratireoidni hormoni i analozi, ATK oznaka: H05AA04

Mehanizam djelovanja

Abaloparatid je peptid od 34 aminokiseline koji dijeli 41 % homologije s paratireoidnim hormonom [PTH(1-34)] i 76 % homologije s peptidom srodnim paratireoidnom hormonu (engl. *parathyroid hormone related peptide*, PTHrP) [PTHrP(1-34)], a djeluje kao aktivator signalnog puta PTH1 receptora. Stimulacijom osteoblastične aktivnosti, abaloparatid stimulira stvaranje novog koštanog tkiva na trabekularnim i kortikalnim površinama kostiju.

Abaloparatid uzrokuje prolazna i ograničena povećanja u resorpciji kostiju te povećava koštanu gustoću.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost abaloparatida primijenjenog jedanput dnevno bile su ocijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju koje je bilo kontrolirano placebom i otvorenom primjenom aktivnog komparatora (teriparatid) (ispitivanje ACTIVE), u kojem je liječenje trajalo 18 mjeseci, a praćenje 1 mjesec te je uključivalo 2070 postmenopausalnih žena u dobi od 50 do 86 godina (srednja dob 69; 15 % njih su bile u dobi < 65 godina, 65 % njih su bile u dobi 65 do < 75 godina, a 20 % njih su bile u dobi ≥ 75 godina) koje su bile randomizirane za primanje abaloparatida 80 mikrograma (N = 696), placebo (N = 688) ili 20 mikrograma teriparatida (N = 686). Približno 76 % bolesnica su bile bijelci, 19 % Azijati i 4 % crnci. Od ukupne populacije u ispitivanju, 28 % je bila hispanska. Žene su svakodnevno uzimale dodatni kalcij (500 do 1000 mg) i vitamin D (400 do 800 IU) na dan. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju ACTIVE bila je incidencija novih vertebralnih prijeloma u bolesnica liječenih abaloparatidom naspram placeba.

Početne srednje vrijednosti T-skorova bile su -2,9 na lumbalnom dijelu kralježnice, -2,2 na vratu femura i -1,9 na cijelom kuku. Na početku ispitivanja, 42 % bolesnica nije imalo nikakav prethodni prijelom, 23 % bolesnica je imalo najmanje jedan prevalentan vertebralni prijelom, a 43 % je imalo najmanje jedan prethodni nevertebralni prijelom.

Učinak na nove vertebralne prijelome

Tijekom ispitivanja ACTIVE u 18. mjesecu, abaloparatid i teriparatid značajno su smanjili apsolutni rizik od novih vertebralnih prijeloma naspram placeba u postmenopauzalnih bolesnica s osteoporozom ($p < 0,0001$; vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 – ispitivanje ACTIVE: učinak* abaloparatida na rizik od novog vertebralnog prijeloma u 18. mjesecu

Parametar	PBO (N = 600)	ABL (N = 583)	TER (N = 600)
Broj žena s vertebralnim prijelomom, n (%)	25 (4,2)	3 (0,5)	4 (0,7)
Razlika za apsolutni rizik naspram placeba [†] (%) (95 % CI)	n/a	3,7 (2,0; 5,6)	3,5 (1,8; 5,5)

*Na temelju modificirane populacije predviđene za liječenje (bolesnice s rendgenskim snimkama kralježnice prije i nakon liječenja).

[†]Razlika za apsolutni rizik bila je izračunata kao (PBO – ABL) i (PBO – TER).

PBO = placebo, ABL = abaloparatid, TER = teriparatid, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Učinak na nevertebralne prijelome

Tijekom ispitivanja ACTIVE u 19. mjesecu, incidencija nevertebralnih prijeloma bila je slična između abaloparatid (2,7 %) i teriparatid (2,0 %) skupina i nije bila statistički drukčija u usporedbi s placebom (3,6 %) (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3 – ispitivanje ACTIVE: vrijeme do događaja u 19. mjesecu za nevertebralni prijelom

Parametar	PBO (N = 688)	ABL (N = 696)	TER (N = 686)
K-M procijenjena stopa događaja (%) (95 % CI)	3,6 (2,3; 5,4)	2,7 (1,6; 4,4)	2,0 (1,1; 3,4)
Broj bolesnica s događajem n (%)	21 (3,1)	15 (2,2)	12 (1,7)
Razlika za apsolutni rizik naspram placeba* (%) (95 % CI)	n/a	0,9 (-1,1; 2,9)	1,6 (-0,3; 3,5)

*Razlika za apsolutni rizik bila je izračunata kao (PBO – ABL) i (PBO – TER).

PBO = placebo, ABL = abaloparatid, TER = teriparatid, K-M = Kaplan Meier, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Učinak na koštanu mineralnu gustoću (BMD)

Tijekom ispitivanja ACTIVE, abaloparatid je na svim mjerenim anatomske mjesta značajno povećao koštanu mineralnu gustoću (engl. *bone mineral density*, BMD) naspram placeba u 6., 12. i 18. mjesecu. Srednja vrijednost postotne promjene za BMD u 18. mjesecu iznosila je 9,1 % naspram 0,5 % na lumbalnoj kralježnici, 3,3 % naspram 0 % na cijelom kuku te 2,7 % naspram -0,4 % na vratu femura za abaloparatid odnosno placebo skupinu (svi $p < 0,0001$). Na ultra-distalnom radijusu, srednja vrijednost postotne promjene za BMD u 18. mjesecu iznosila je 1,2 % naspram -1,0 % za abaloparatid odnosno placebo skupine.

Za abaloparatid su dokazana dosljedna povećanja u mjerenjima BMD-a bez obzira na početne vrijednosti za dob, godine od menopauze, rasu, geografsko područje, prisutnost ili odsutnost prethodnog prijeloma (vertebralnog, nevertebralnog), težinu bolesti i BMD.

Markeri za metabolizam kostiju

U postmenopauzalnih žena s osteoporozom, za marker anabolizma kostiju (s-PINP) pokazano je u 1. mjesecu povećanje od 90% iznad početne vrijednosti, a taj je učinak ostao održan tijekom razdoblja liječenja abaloparatidom. Marker resorpcije kostiju (s-CTX) nije se povećao u 1. mjesecu, prolazno se u

3. mjesecu povećao za 22 % iznad početne vrijednosti te se na kraju liječenja vratio na početnu vrijednosti.

Zbrinjavanje nakon liječenja

Nastavak ispitivanja

Nakon završetka ispitivanja ACTIVE, 963 bolesnice bile su uključene u ispitivanje ACTIVEExtend, otvoreni nastavak ispitivanja u kojem su sve bolesnice u razdoblju do 24 mjeseci liječenja primale 70 mg alendronata (ALN) jedanput tjedno i dodatni kalcij i vitamin D. To je uključivalo 494 bolesnice koje su prethodno primale placebo i 469 bolesnica koje su prethodno primale abaloparatid. Bolesnice koje su tijekom ispitivanja ACTIVE primale teriparatid, nisu bile podobne za sudjelovanje u ispitivanju ACTIVEExtend. Rezultati za smanjenje rizika od vertebralnog prijeloma u 43. mjesecu nakon randomizacije prikazani su u tablici 4.

Učinak na nove vertebralne prijelome – nastavak ispitivanja

Tijekom ispitivanja ACTIVEExtend u 43. mjesecu, abaloparatid/ALN značajno je smanjio apsolutni rizik od novih vertebralnih prijeloma naspram kombinacije placebo/ALN ($p < 0,0001$; vidjeti tablicu 4). Teriparatid s naknadnom primjenom alendronata nije ispitivan.

Tablica 4 – ispitivanje ACTIVEExtend: učinak* kombinacije abaloparatid/ALN na rizik od novog vertebralnog prijeloma u 43. mjesecu[†]

Parametar	PBO/ALN (N = 489)	ABL/ALN (N = 457)
Broj žena s vertebralnim prijelomom, n (%)	26 (5,3)	4 (0,9)
Razlika za apsolutni rizik naspram kombinacije placebo/ALN [‡] (%) (95 % CI)	n/a	4,4 (2,3; 6,9)

*Na temelju modificirane populacije predviđene za liječenje (bolesnice s rendgenskim snimkama kralježnice prije i nakon liječenja).

[†]Alendronat je započeo u 19. mjesecu

[‡]Razlika za apsolutni rizik bila je izračunata kao (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = placebo, ABL = abaloparatid, ALN = alendronat, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Učinak na nevertebralne prijelome – nastavak ispitivanja

Tijekom ispitivanja ACTIVEExtend u 43. mjesecu, abaloparatid/ALN brojčano je smanjio apsolutni rizik od nevertebralnih prijeloma naspram kombinacije placebo/ALN. Incidencija nevertebralnih prijeloma uz abaloparatid/ALN (4,2 %) nije bila statistički različita u usporedbi s placebo (6,7 %) (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5 – ispitivanje ACTIVEExtend: vrijeme do događaja u 43. mjesecu za nevertebralni prijelom*

Parametar	PBO/ALN (N = 494)	ABL/ALN (N = 469)
K-M procijenjena stopa događaja (%) (95 % CI)	6,7 (4,8; 9,3)	4,2 (2,7; 6,4)
Broj bolesnica s događajem n (%)	32 (6,5)	19 (4,1)
Razlika za apsolutni rizik naspram kombinacije placebo/ALN [†] (%) (95 % CI)	n/a	2,5 (-0,4; 5,4)

*Alendronat je započeo u 19. mjesecu

[†]Razlika za apsolutni rizik bila je izračunata kao (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = placebo, ABL = abaloparatid, ALN = alendronat, K-M = Kaplan Meier, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Učinak na koštanu mineralnu gustoću (BMD) – nastavak ispitivanja

Srednja vrijednost postotne promjene za BMD nakon 43 mjeseca iznosila je 14,7 % naspram 6,8 % na lumbalnoj kralježnici, 6,3 % naspram 2,9 % na cijelom kuku, 5,0 % naspram 1,6 % na vratu femura te 1,1 % naspram 1,1 % na ultra-distalnom radijusu za skupinu abaloparatid/ALN naspram skupine placebo/ALN.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja abaloparatida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju osteoporoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan (raspon) vremena do vršne koncentracije abaloparatida od 80 mikrograma bio je 0,5 h (0,25 do 0,52 h) nakon supkutane primjene. Apsolutna bioraspoloživost abaloparatida u zdravih ispitanika nakon supkutane primjene doze od 80 mikrograma bila je približno 39 %.

Distribucija

Vežanje abaloparatida za proteine plazme *in vitro* iznosilo je približno 70 %. Volumen distribucije iznosio je približno 45 L.

Biotransformacija

S abaloparatidom nisu provedena posebna ispitivanja metabolizma ili izlučivanja. Metabolizam abaloparatida podudara se s nespecifičnom proteolitičkom razgradnjom na manje peptidne fragmente nakon čega slijedi eliminacija bubrežnim klirensom. *In vitro* ispitivanja pokazala su da abaloparatid pri klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira niti inducira citokrom P540 enzime.

Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa u plazmi za supkutanu primjenu je 168 L/h u zdravih ispitanika, a srednja vrijednost poluvijeka abaloparatida je približno 1 h. Peptidni fragmenti primarno se eliminiraju putem bubrežnog izlučivanja. Ne može se isključiti aktivna sekrecija abaloparatida u bubrežima.

Abaloparatid nije supstrat bubrežnih prijenosnika P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ili MATE2K. Nadalje, abaloparatid pri svojim klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira prijenosnike P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*.

Linearnost

Sistemska izloženost abaloparatidu općenito se povećavala s povećanjem njegovih supkutanih doza od 5 mikrograma do 240 mikrograma. Postojala je općenita tendencija ka povećanjima koja su manja od

proporcionalnih s dozom, a daljnje povećanje sistemske izloženosti abaloparatidu nije bilo opaženo nakon što se njegova doza povećala na 280 mikrograma i 320 mikrograma.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost abaloparatidu povećala se s padajućim CrCl. Ispitanice s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega imale su povećanja C_{max} od 3 %, 28 % odnosno 44 % i povećanja AUC od 17 %, 68 % odnosno 113 % u usporedbi s ispitanicama s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnica podvrgnutih dijalizi zbog kroničnog zatajenja bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Abaloparatid je peptid i nije inhibitor ili induktor jetrenih enzima koji metaboliziraju lijekove. Eliminacija se odvija putem proteolitičke razgradnje i bubrežnog izlučivanja i nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre imati značajan učinak na izloženost abaloparatidu. Za te bolesnice nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Tijekom kliničkih ispitivanja nisu otkrivene nikakve razlike u farmakokinetici abaloparatida povezane s dobi, uključujući postmenopausalne žene u dobnom rasponu od 49 do 86 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom 2-godišnjeg ispitivanja kancerogenosti na štakorima, abaloparatid je pokazao povećanje u ukupnoj incidenciji osteosarkoma pri dozama koje su bile 4 puta veće od sistemske izloženosti opažene u ljudi nakon supkutane doze od 80 mikrograma na temelju usporedbi vrijednosti za AUC. Neoplastične promjene povezane s liječenjem abaloparatidom sastojale su se od povećane dozno ovisne incidencije osteosarkoma i osteoblastoma. Incidencija i najranija pojava tumora bile su slične u mužjaka i ženki štakora. Nije sigurna relevantnost ovih otkrića na štakorima za ljude, stoga je potrebno izbjegavati primjenu abaloparatida za bolesnice s povećanim rizikom od osteosarkoma.

Tijekom toksikoloških ispitivanja na štakorima i majmunima, nalazi su uključivali mineralizaciju mekih tkiva pri dozama koje su bile približno 2 odnosno 3 puta veće od izloženosti u ljudi pri svakodnevnim supkutanim dozama od 80 mikrograma.

Supkutana primjena abaloparatida pri dozama koje su bile približno 0,3, 2,4 i 3,8 puta veće od izloženosti u ljudi pri svakodnevnim supkutanim dozama od 80 mikrograma, na psima pri svijesti rezultirala je dozno ovisnim prolaznim povećanjem srčane frekvencije koje je trajalo približno 3 sata i imalo je marginalne učinke na srednju vrijednost arterijskog krvnog tlaka. Povrh toga, abaloparatid je imao marginalne učinke na QTc interval uz neznčajnu tendenciju ka smanjenju QTc intervala uz povećanje doze što se podudara s minimalnim učincima na protok kalija kroz kanale hERG te na Purkinjeova vlakna pri klinički relevantnim koncentracijama.

Abaloparatid nije bio genotoksičan ili mutagen u standardnom kompletu testova.

Na ženkama životinja nisu provedena ispitivanja embriofetalnog razvoja ili pre/postnatalnog razvoja, jer namijenjenu populaciju abaloparatida čine postmenopausalne žene. Učinci na mušku plodnost bili su

ocijenjeni na štakorima te nije opažen utjecaj na mušku plodnost pri dozama koje su 27 puta veće od izloženosti u ljudi pri svakodnevnim supkutanim dozama od 80 mikrograma.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

fenol
voda za injekcije
natrijev acetat trihidrat (za podešavanje pH)
acetatna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prve primjene ili nakon što se izvadi iz hladnjaka, čuvati brizgalicu na temperaturi ispod 25 °C. Mora se primijeniti unutar 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon uklanjanja lijeka iz hladnjaka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak (silikonizirano staklo tipa I) s klipom (klorobutilna guma), aluminijski prsten (okružuje zatvarač od bromobutilne gume) sastavljeni u jednokratnu višedoznu brizgalicu.

Eladynos je dostupan u pakiranjima od 1 ili 3 napunjene brizgalice.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 mL otopine (30 doza).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna brizgalica smije se primijeniti samo na jednoj bolesnici. Za svaku injekciju mora se primijeniti nova, sterilna igla. Brizgalica se smije primijeniti samo s iglama od 8 mm, 31G. Igle nisu priložene u pakiranje s lijekom. Ne čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.

Eladynos se ne smije primijeniti ako je otopina замуćena, obojena ili sadrži čestice.

Prije korištenja brizgalice po prvi put, potrebno je da bolesnica pročita i razumije upute o korištenju brizgalice. Detaljne upute o uporabi dostavljene su u kutiji s brizgalicom.

Injiciranje lijeka Eladynos

1. korak	Provjeriti Eladynos brizgalicu
<ul style="list-style-type: none">• Prije korištenja brizgalice uvijek provjeriti na naljepnici da se radi o odgovarajućoj brizgalici.• U prostoru predviđenom na kutiji zabilježiti datum 1. dana. Ne primjenjivati brizgalicu duže od 30 uzastopnih dana. Zbrinuti brizgalicu 30 dana nakon prve primjene.• Povlačenjem ukloniti kapicu s brizgalice.• Provjeriti Eladynos uložak. Tekućina mora biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica; ako nije takva, ne smije se primjenjivati. U tekućini mogu biti prisutni mali mjehurići zraka; to je normalno.	
2. korak	Pričvrstiti iglu na Eladynos brizgalicu
<ul style="list-style-type: none">• Ukloniti zaštitni papir s nove igle.• Iglu u kapici potisnuti ravno na brizgalicu i zavrnuti je dok čvrsto ne sjedne. Paziti da je igla ravno pričvršćena tako da se ne savije tijekom umetanja. Brizgalica neće funkcionirati ako igla nije pravilno pričvršćena. Igla se ne smije prejako pričvrstiti, jer će u tom slučaju njeno uklanjanje biti teško.• Povlačenjem ukloniti vanjsku kapicu s igle i sačuvati je za upotrebu nakon injekcije lijeka.• Pažljivim povlačenjem ukloniti unutarnju kapicu s igle i baciti je.	
3. korak	Samo 1. dana – testiranje Eladynos brizgalice prije prve injekcije
<ul style="list-style-type: none">• U brizgalici ima lijeka za 30 dana i mala količina za testiranje svake brizgalice jedanput radi potvrđivanja ispravnog funkcioniranja brizgalice.• Pažnja: Ako bolesnica testira brizgalicu prije svake injekcije, tada će brizgalica rano ostati bez lijeka. Stoga provesti 3. korak jedanput za svaku brizgalicu, samo 1. dana, prije prve injekcije.• Tijekom razdoblja od 2. dana do 30. dana, ne testirati brizgalicu ponovno, ići izravno na 4. korak radi podešavanja doze za injekciju.• Okretati dozni gumb u smjeru od sebe (u smjeru kazaljki na satu) dok se ne zaustavi. Na prozorčiću za prikaz doze bit će poravnata oznaka „•80”.• Držati brizgalicu tako da igla pokazuje prema gore.• Pritiskati zeleni gumb za injekciju sve dok gumb više ne može ići dalje. Tekućina, u obliku kapljice ili malog mlaza, izlazi iz vrha igle. Ako se tekućina ne pojavi, vidjeti odlomak Rješavanje problema u "Uputama za uporabu" na kraju uputa o lijeku.• Na prozorčiću za prikaz doze bit će poravnata oznaka „•0”.	
4. korak	Podesiti dozu na Eladynos brizgalici
<ul style="list-style-type: none">• Okretati bijeli gumb na brizgalici u smjeru od sebe (u smjeru kazaljki na satu) dok se gumb ne zaustavi i oznaka „•80” je poravnata u prozorčiću za prikaz doze. Brizgalica je sad spremna za injekciju.	
5. korak	Odabrati i očistiti mjesto injekcije
<ul style="list-style-type: none">• Injekcije je potrebno davati u donji abdomen. Izbjegavati područje od 5 cm oko pupka.• Svakog dana, za svaku sljedeću injekciju odabrati različito mjesto injekcije na abdomenu. Injicirati samo u čistu kožu. Ne injicirati u područja na abdomenu na kojima je koža nježna, ozlijeđena, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavati područja s ožiljcima ili strijama.• Mjesto injekcije obrisati vatrom natopljenom alkoholom i pustiti da se osuši.• Nakon što se očisti, mjesto namijenjeno za injekciju ne dodirivati, puhati na njega ili sušiti aparatima.• Napomena: Može se preporučiti da se prstima uhvati dio kože na kojem će se dati injekcija. Nakon što igla uđe u kožu, uštipnuto mjesto može se pustiti.	

6. korak	Dati Eladynos injekciju
•	Umetnuti iglu ravno u svoju kožu. Pritisnuti i DRŽATI zeleni gumb dok SVI događaji u nastavku nisu završili i prozorčić ne pokazuje „●0” .
•	Držati 10 sekundi radi davanja potpune doze, izvući brizgalicu iz kože, a POTOM otpustiti gumb.
7. korak	Ukloniti iglu s brizgalice
•	Pažljivo staviti vanjsku kapicu natrag na iglu . Potom pažljivo pritisnuti na vanjsku kapicu na igli dok ne sjedne na mjesto i nije učvršćena.
•	Odvrtnuti iglu s kapičom (poput odvrtnjača čepa s boce). Za odvrtnje igle s kapičom, kapiču pritisnuti pri bazi i prema igli te okrenuti za 8 ili više okretaja, a potom nježno povući dok se igla s kapičom ne odvoji.
•	Napomena: Tijekom odvrtnjača igle ne pritiskati na vanjsku kapicu igle.
•	Napomena: Tijekom odvrtnjača igle mora biti vidljivo da se razmak između vanjske kapiče igle i brizgalice povećava.
8. korak	Nakon što je injekcija primijenjena
•	Čvrsto staviti zatvarač brizgalice na brizgalicu.
•	Između injekcija zatvarač Eladynos brizgalice mora biti na njoj.
•	Bolesnica može imati blago krvarenje, to je normalno. Ne trljati mjesto injekcije. Ako se javi blago krvarenje, pritisnuti vatenom lopticom ili jastučićem od gaze prema potrebi radi zaustavljanja krvarenja. Bolesnica također može prekriti mjesto injekcije malim flasterom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1706/001
 EU/1/22/1706/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12 Prosinac 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Poljska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Eladynos 80 mikrograma/dozi otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici abaloparatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 40 mikrolitara sadrži 80 mikrograma abaloparatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: fenol, voda za injekcije, natrijev acetat trihidrat (za podešavanje pH), acetatna kiselina (za podešavanje pH). Za ostale informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica s 1,5 mL otopine.

3 napunjene brizgalice s 1,5 mL otopine.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 30 doza.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prve primjene, čuvati na temperaturi ispod 25 °C i baciti nakon 30 dana.

Datum otvaranja (1. dan): _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1706/001
EU/1/22/1706/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Eladynos

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eladynos 80 mikrograma/dozi injekcija
abaloparatid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOŽNOJ JEDINICI LIJEKA

1,5 mL
30 doza

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eladynos 80 mikrograma/dozi otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici abaloparatid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eladynos i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Eladynos
3. Kako primjenjivati Eladynos
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eladynos
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eladynos i za što se koristi

Eladynos sadrži djelatnu tvar abaloparatid. Primjenjuje se za liječenje osteoporoze u žena nakon menopauze.

Osteoporoza je naročito česta u žena nakon menopauze. Zbog te bolesti kosti postaju tanke i lomljive. Ako imate osteoporozu, vjerojatnije je da ćete imati prijelome kostiju, naročito u Vašoj kralježnici, kukovima i ručnim zglobovima.

Ovaj lijek se koristi za jačanje kostiju i smanjivanje vjerojatnosti prijeloma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Eladynos

Nemojte primjenjivati Eladynos

- ako ste alergični na abaloparatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedene u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili dojite
- ako još uvijek možete zatrudniti
- ako imate visoke razine kalcija u krvi
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega
- ako imate neobjašnjivo visoke razine enzima alkalne fosfataze u krvi
- ako ste imali terapiju zračenjem koja je uključivala Vaše kosti

- ako Vam je ikad bio dijagnosticiran rak kostiju ili druga vrsta raka koji se proširio na Vaše kosti

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom primjene lijeka Eladynos

- ako Vam se vrti pri ustajanju, što može biti uzrokovano padom krvnog tlaka. Neke bolesnice mogu dobiti vrtoglavicu ili ubrzan rad srca unutar 4 sata nakon što se Eladynos injicirao. Davanje prve injekcije/prvih injekcija mora biti provedeno pod vodstvom zdravstvenog radnika koji će Vas možda promatrati tijekom prvog sata nakon injekcije. Uvijek ubrizgajte lijek Eladynos na mjestu gdje možete odmah sjesti ili leći ako Vam se zavrti u glavi.
- ako imate srčanu bolest ili visoki krvni tlak. Vaš liječnik će Vas možda htjeti pomnije pratiti.
- ako imate stalnu mučninu, povraćanje, zatvor, malo energije ili slabost u mišićima. To mogu biti znakovi previsoke razine kalcija u Vašoj krvi.
- ako imate visoku razinu kalcija u mokraći, imate ili ste imali bubrežne kamence. Eladynos može pogoršati Vaše stanje.

Prije započinjanja liječenja lijekom Eladynos, pregledat će se Vaš krvni tlak i stanje Vašeg srca.

Preporučeno vrijeme liječenja od 18 mjeseci ne smije se premašiti.

Djeca i adolescenti

Eladynos se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Eladynos

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate:

- digoksin ili digitalis: lijekove za liječenje slabosti srca, jer se razine kalcija u Vašoj krvi mogu povećati uz primjenu abaloparatida
- lijekove za kontroliranje visokog krvnog tlaka, jer oni mogu pogoršati simptome niskog krvnog tlaka, uključujući omaglicu.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Eladynos ako ste trudni, možete zatrudniti ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke bolesnice mogu osjetiti omaglicu nakon ubrizgavanja ovog lijeka. Ako osjetite omaglicu, nemojte voziti ili upravljati strojevima dok se nećete osjećati bolje.

Eladynos sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Eladynos

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je **jedna injekcija** (80 mikrograma) **jedanput dnevno** pod kožu (supkutano) u donjem dijelu abdomena (trbuha). Pogledajte sivo osjenčana područja na prvoj slici pod 5. korakom u "Uputama za uporabu" na kraju upute o lijeku.

Poželjno je da ubrizgate Eladynos u isto vrijeme svakog dana kako biste se lakše sjetili primijeniti svoj lijek.

Nemojte ubrizgavati Eladynos u isto mjestu na Vašem truhu tijekom uzastopnih dana. Svakog dana promijenite mjesto gdje ubrizgavate ovaj lijek kako biste smanjili rizik od reakcija na mjestu injekcije. Injicirati samo u čistu kožu. Nemojte ubrizgavati u područja na kojima je koža nježna, ozlijeđena, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavati područja s ožiljcima ili strijama.

Molimo pažljivo slijedite **“Upute za uporabu”** na kraju uputa o lijeku.

Vaš liječnik može Vam savjetovati da uzimate dodatni kalcij i vitamin D. Vaš liječnik će Vam reći koliko biste trebali uzimati svakog dana.

Trajanje primjene

Ubrizgavajte Eladynos svakog dana tijekom razdoblja koje Vam je propisao Vaš liječnik. Maksimalno ukupno trajanje liječenja lijekom Eladynos ne smije premašiti 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka Eladynos nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite više lijeka Eladynos nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Učinci predoziranja koji se mogu očekivati, uključuju mučninu, povraćanje, omaglicu (naročito pri naglom ustajanju), ubrzani rad srca i glavobolju.

Ako ste zaboravili primijeniti Eladynos

Ako propustite dozu, primijenite je čim prije moguće unutar 12 sati od normalnog rasporeda. Potom ubrizgajte svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Ako je prošlo više od 12 sati od termina kada ste trebali primijeniti Eladynos, preskočite propuštenu dozu. Potom ubrizgajte svoju sljedeću dozu kao i obično narednog dana prema rasporedu.

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nemojte primijeniti više od jedne injekcije u istom danu.

Ako prestanete primjenjivati Eladynos

Prije nego prestanete s liječenjem, raspravite to sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će Vas savjetovati i odlučiti koliko dugo se trebate liječiti lijekom Eladynos.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Eladynos i odmah se obratite liječniku ili otiđite u centar za hitnu medicinu ako primijetite sljedeće simptome (tešku alergijsku reakciju):

oticanje lica ili jezika; piskanje i otežano disanje; koprivnjaču, svrbež i navale crvenila na koži; teško povraćanje ili proljev; ošamućenost ili gubitak svijesti (učestalost nepoznata). Ti simptomi mogu biti ozbiljni i potencijalno opasni po život.

Druge nuspojave se mogu javiti sa sljedećim učestalostima:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povišena razina kalcija opažena u pretragama mokraćne
- omaglica – pogledajte dio 2 "Upozorenja i mjere opreza"

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povišena razina kalcija opažena u pretragama krvi
- povišena razina mokraćne kiseline opažena u pretragama krvi
- glavobolja
- osjećaj lupanja srca (palpitacije), ubrzani rad srca
- povišeni krvni tlak
- bol u trbuhu
- zatvor, proljev
- osjećaj mučnine, povraćanje
- slabost, umor, loše osjećanje
- reakcije na mjestu injekcije poput modrica, osipa i boli
- bol u kostima, zglobovima, šakama, stopalima ili leđima
- grčevi u mišićima (leđa i noge)
- otežano spavanje
- bubrežni kamenci
- svrbež, osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije
- osjećaj nadutosti
- bol
- osjećaj omaglice ili ošamućenosti pri ustajanju ili posjedanju iz ležećeg položaja zbog pada krvnog tlaka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eladynos

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i brizgalici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije prve primjene, čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Izbjegavati stavljanje brizgalica blizu odjeljka s ledom u hladnjaku radi sprječavanja zamrzavanja. Nemojte primjenjivati Eladynos ako je zamrznut ili je bio zamrznut.

Nakon prve primjene, čuvati na temperaturi ispod 25 °C i baciti nakon 30 dana.

Eladynos se smije čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) do 30 dana.

Zabilježite datum 1. dana na kutiji, u za to predviđenom prostoru. 1. dan je datum prve primjene ili datum kada je brizgalica izvađena iz hladnjaka. To je nužno kako bi se osiguralo da ne primjenjujete brizgalicu duže od 30 uzastopnih dana ili čuvate brizgalicu duže od 30 dana. Nakon 30 dana, bacite svoju brizgalicu u skladu s lokalnim preporukama, čak i ako u njoj još ima neiskorištenog lijeka.

- Zbrinite svoju staru brizgalicu prije otvaranja nove Eladynos brizgalice radi izbjegavanja moguće zabune.
- Nemojte čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je otopina zamućena, obojena ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove ili igle bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eladynos sadrži

- Djelatna tvar je abaloparatid.
Jedna doza od 40 mikrolitara sadrži 80 mikrograma abaloparatida.
Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 mg abaloparatida u 1,5 mL otopine (što odgovara 2 miligrama po mL).
- Drugi sastojci su:
 - fenol
 - voda za injekcije
 - natrijev acetat trihidrat (pogledajte dio 2 "Eladynos sadrži natrij") i acetatna kiselina (oba služe za prilagođavanje pH)

Kako Eladynos izgleda i sadržaj pakiranja

Eladynos je bezbojna i bistra otopina za injekciju (injekcija). Dostavlja se u kutiji koja sadrži jednu ili tri napunjene višedozne brizgalice, od kojih svaka sadrži 30 doza.

Ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Theramex Poland Sp. z o. o.
Amsterdam Building,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa
Poljska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.
Drugi izvor informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Upute za uporabu

Nemojte ubrizgavati Eladynos sve dok Vi ili Vaš njegovatelj ne prođete obuku od strane liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika o načinu primjene Eladynos brizgalice.

NEMOJTE započinjati postupak primjene sve dok niste temeljito pročitali uputu o lijeku i ove upute o uporabi priložene u Vašoj Eladynos kutiji. Pri svakom korištenju Eladynos brizgalice, pažljivo slijedite upute.

Ako imate bilo kakva pitanja o načinu primjene Eladynos brizgalice, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

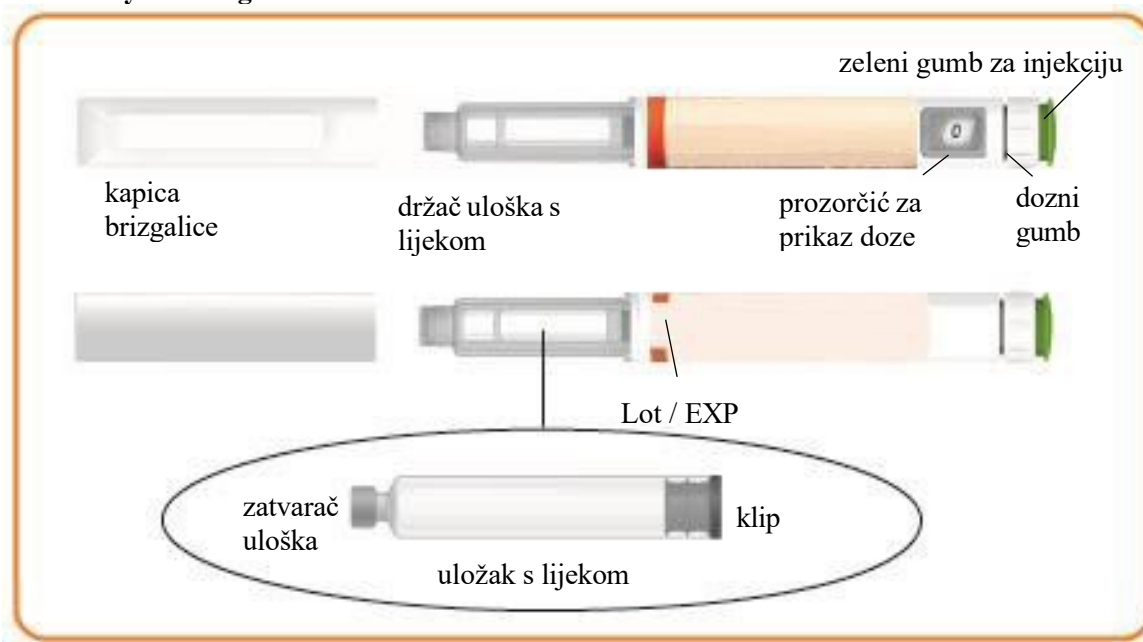
Važne informacije prije primjene Vaše Eladynos brizgalice

- Nemojte dijeliti igle s drugim osobama. Možete prenijeti ozbiljnu infekciju. Nikad nemojte dijeliti svoju Eladynos brizgalicu, čak i ako je igla promijenjena.
- Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu.

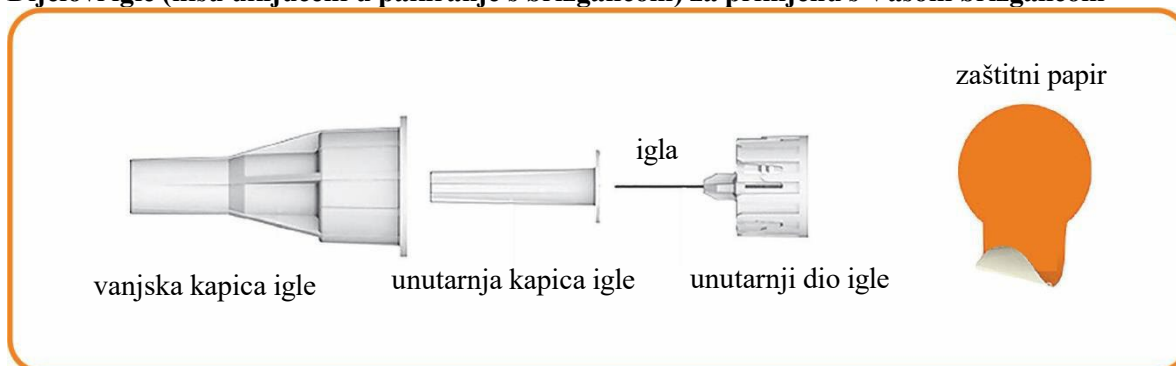
Pribor koji ćete trebati za svaku injekciju Vašom Eladynos brizgalicom

- 1 igla
Igle nisu uključene u pakiranje s Vašom Eladynos brizgalicom. Prikladne igle za primjenu s Vašom Eladynos brizgalicom su igle od 8 mm, 31G.
- 1 vata natopljena alkoholom
- 1 vatena loptica ili jastučić od gaze
- 1 spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta za igle i Eladynos brizgalice. Za informacije o zbrinjavanju pogledajte dio 5 u uputama o lijeku.

Dijelovi Eladynos brizgalice



Dijelovi igle (nisu uključeni u pakiranje s brizgalicom) za primjenu s Vašom brizgalicom



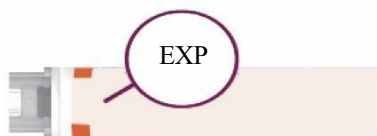
Injiciranje lijeka Eladynos

1. korak Provjeriti Eladynos brizgalicu

Operite ruke.

Provjerite na naljepnici da se radi o odgovarajućoj brizgalici.

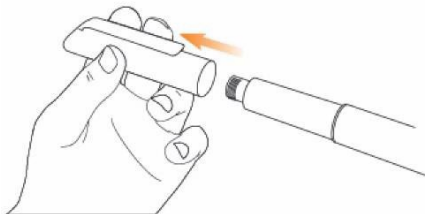
Provjerite rok valjanosti (EXP) na brizgalici da budete sigurni da nije istekao.



Zabilježite datum 1. dana kako biste bili sigurni da ne primjenjujete brizgalicu duže od

30 uzastopnih dana.

Povlačenjem uklonite zatvarač s brizgalice.



Provjerite da brizgalice, uključujući uložak s lijekom, nije oštećena.

Tekućina mora biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica; ako nije takva, nemojte je primjenjivati.

Možete vidjeti male mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

2. korak Pričvrstiti iglu na Vašu Eladynos brizgalicu

Ukloniti zaštitni papir s nove igle.

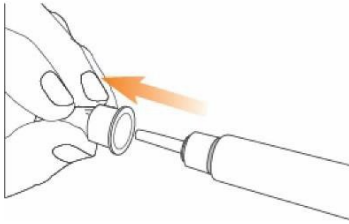


Iglu u kapici potisnuti ravno na brizgalicu i zavrnuti je dok čvrsto ne sjedne. Paziti da je igla ravno pričvršćena tako da se ne savije tijekom umetanja. Brizgalice neće funkcionirati ako igla nije pravilno pričvršćena. Iгла se ne smije prejako pričvrstiti, jer će u tom slučaju njeno uklanjanje biti teško.

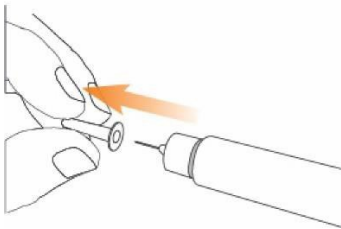
Ako se igla savije, pogledajte u nastavku “Rješavanje problema”.



Povlačenjem uklonite **vanjsku kapicu s igle** i sačuvajte je za upotrebu nakon injekcije lijeka.



Pažljivim povlačenjem ukloniti **unutarnju kapicu s igle** i baciti je.



3. korak Samo 1. dana – testiranje Eladynos brizgalice prije prve injekcije

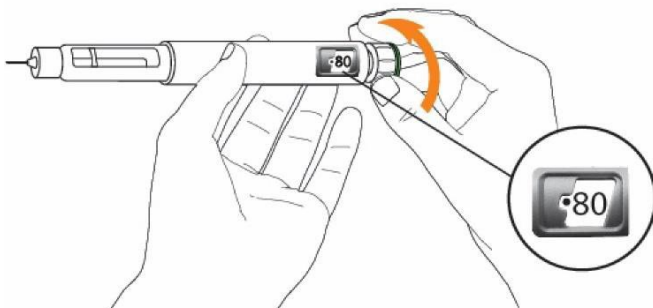
U Vašoj brizgalici ima lijeka za 30 dana i mala količina za testiranje svake brizgalice jedanput radi potvrđivanja ispravnog funkcioniranja brizgalice.

Pažnja: Ako testirate brizgalicu prije svake injekcije, Vaša brizgalica će rano ostati bez lijeka. Stoga, **provedite 3. korak samo 1. dana**, prije prve injekcije svakom novom brizgalicom.

Tijekom razdoblja od 2. dana do 30. dana, nemojte ponovno testirati brizgalicu, idite izravno na 4. korak radi podešavanja doze za injekciju.

Držeći brizgalicu kao što je prikazano na slici, okrećite dozni gumb u smjeru od sebe dok se ne zaustavi.

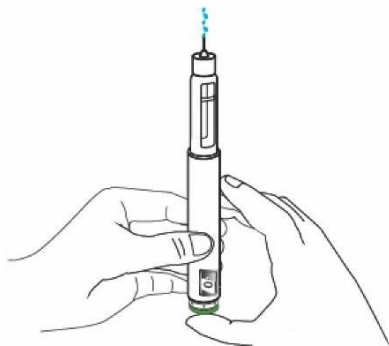
U prozorčiću za prikaz doze **vidjet ćete poravnatu oznaku „80”**.



Držite brizgalicu tako da igla pokazuje prema gore.

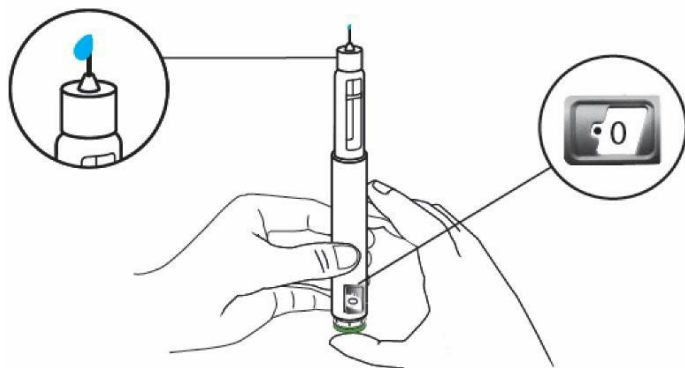
Pritišćite zeleni gumb za injekciju sve dok gumb više ne može ići dalje.

Trebate vidjeti tekućinu kako u obliku kapljice ili malog mlaza izlazi iz vrha igla.



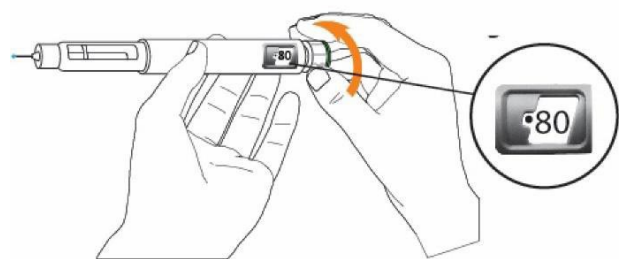
U prozorčiću za prikaz doze trebate vidjeti **poravnatu oznaku „0”**.

Napomena: Ako tekućina ne izlazi iz vrh igla, pogledajte dio “Rješavanje problema”



4. korak Podesiti dozu na svojoj Eladynos brizgalici

Okrećite bijeli gumb na svojoj brizgalici u smjeru od sebe dok se gumb ne zaustavi i oznaka „●80” bude poravnata u prozorčiću za prikaz doze. Vaša brizgalica je sada spremna za injekciju.



Napomena: Ako brizgalicu ne možete podesiti na „●80”, pogledajte u nastavku “Rješavanje

problema”.

5. korak Odabrati i očistiti svoje mjesto injekcije

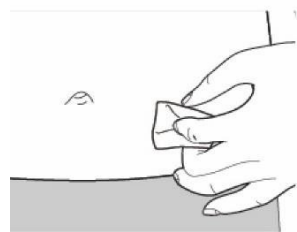
Injekcije je potrebno davati u donji dio abdomena kao što je prikazano sivo osjenčanim područjima. Izbjegavajte područje od 5 cm oko pupka.



Svakog dana odaberite različito mjesto injekcije na svom abdomenu. Injicirati samo u čistu kožu. Nemojte ubrizgavati u područja na kojima je koža nježna, ozlijeđena, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavati područja s ožiljcima ili strijama.

Mjesto injekcije obrisati vatom natopljenom alkoholom i pustiti da se osuši.

Nakon što ste očistili mjesto injekcije, nemojte ga dodirivati, puhati na njega ili sušiti aparatima.

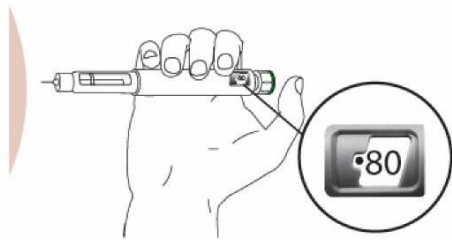


Napomena: Liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik će Vam možda preporučiti da prstima uhvatite dio kože na kojem ćete dati injekciju.

Nakon što igla uđe u kožu, uštipnuto mjesto može se pustiti.

6. korak Dati Eladynos injekciju

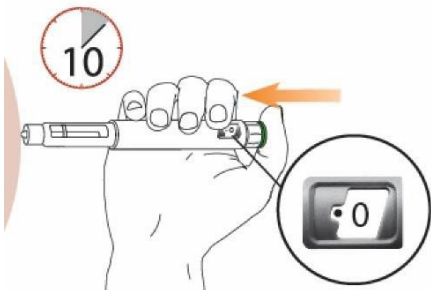
Umetnite iglu ravno u svoju kožu.



Pritišćite i DRŽITE zeleni gumb dok SVI događaji u nastavku nisu završili

- prikazuje se “●0”
 - držite 10 sekundi da biste dali cijelu dozu
 - izvucite brizgalicu iz kože
- i **POTOM** otpustite gumb.

Nemojte pritiskati zeleni gumb ako igla nije pričvršćena.



Napomena: Nemojte pomicati brizgalicu nakon umetanja igle u kožu. Ako se zeleni gumb za injekciju ne može pritisnuti nadalje ili se zaustavi prije “●0”, pogledajte u nastavku “Rješavanje problema”.

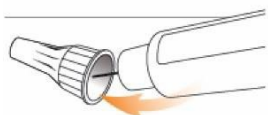
Povlačeći iglu brizgalice u ravnom smjeru prema van, polako uklonite brizgalicu s mjesta injekcije.

Može Vam se javiti blago krvarenje, to je normalno. Ne trljajte mjesto injekcije. Ako se javi blago krvarenje, pritisnite prema potrebi vatenu lopticu ili jastučić od gaze na mjesto injekcije. Također možete prekriti mjesto injekcije malim flasterom.

7. korak Ukloniti iglu s brizgalice

Oprez: Radi sprječavanja ubodne ozljede iglom, pažljivo slijedite ovaj korak.

Pažljivo **stavite vanjsku kapicu natrag na iglu**. Potom pažljivo pritisnuti na vanjsku kapicu na igli dok ne sjedne na mjesto i nije učvršćena.



Odvrnite iglu s kpicom. Za odvrtnje igle s kpicom, pritisnite kpicu pri bazi i prema igli, potom je okrenite za 8 ili više okretaja prije no što nježnim povlačenjem ne odvojite iglu s kpicom.

Napomena: Tijekom odvrtnja igle ne pritiskati na vanjsku kpicu igle.

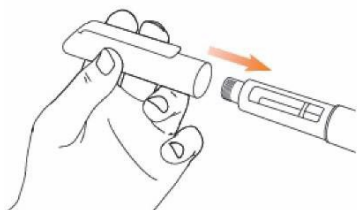


Napomena: Tijekom odvrtnja igle mora biti vidljivo da se razmak između vanjske kpicice igle i brizgalice povećava.



8. korak Nakon što je injekcija primijenjena

Čvrsto **stavite zatvarač brizgalice** na Eladynos brizgalicu. Između injekcija ostavite zatvarač na brizgalici.



Rješavanje problema

Što trebam učiniti ako je igla savijena?

- Pažljivo uklonite savijenu iglu i slijedite 2. korak kako biste pričvrstili novu iglu na brizgalicu. Igla brizgalice ima vidljivi dio koji ulazi u Vašu kožu i ima skriveni unutarnji dio igle koji prolazi kroz zatvarač uloška.
- Pregledajte dijelove igle brizgalice tako da posebnu pažnju posvetite unutarnjem dijelu igle.

Vidljivi dio igle može izgledati ravno, ali unutarnji dio igle može se saviti tijekom pričvršćivanja igle na brizgalicu.

- Budite sigurni da cijelu iglu brizgalice držite ravnom tijekom njenog pričvršćivanja na brizgalicu kako biste izbjegli savijanje unutarnjeg dijela igle.

Što trebam učiniti ako tekućina ne izlazi iz vrha igla tijekom testiranja brizgalice 1. dana?

- Ako ne vidite tekućinu da izlazi iz igle, to znači da podešavanje brizgalice nije završeno. Igla je možda blokirana, savijena ili nepravilno pričvršćena.
- Slijedite 2. korak kako biste pričvrstili novu iglu na brizgalicu i ponovite 3. korak “Testiranje Eladynos brizgalice prije prve injekcije”.
- Ako i dalje ne vidite kapljicu tekućine, obratite se svom ljekarniku, medicinskoj sestri ili liječniku.

Što trebam učiniti ako ne mogu okrenuti bijeli dozni gumb radi podešavanja Eladynos brizgalice na „●80”?

- U brizgalici nema dovoljno lijeka da biste dobili cijelu dozu. Morate dobiti novu brizgalicu.

Što trebam učiniti ako je teško pritisnuti zeleni gumb za injekciju?

- Ako se zeleni gumb za injekciju ne može pritisnuti nadalje ili se zaustavi prije prikaza „●0” u prozorčiću za prikaz doze, testiranje nove brizgalice nije završeno. Igla je možda blokirana ili nepravilno pričvršćena.
- Slijedite 2. korak kako biste pričvrstili novu iglu na brizgalicu.
- Ako se zeleni gumb za injekciju i dalje ne može pritisnuti nadalje ili se zaustavi prije prikaza „●0” u prozorčiću za prikaz doze, obratite se svom ljekarniku, medicinskoj sestri ili liječniku.