

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eladynos 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigpen.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis (40 Mikroliter) enthält 80 Mikrogramm Abaloparatid.

Jeder Fertigpen enthält 3 mg Abaloparatid in 1,5 ml Lösung (entsprechend 2 Milligramm pro ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).  
Farblose, klare Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 80 Mikrogramm einmal täglich.

Die maximale Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid sollte bei 18 Monaten liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Patientinnen sollten zusätzlich Calcium und Vitamin D erhalten, sofern die Aufnahme über die Ernährung unzureichend ist.

Nach Abschluss der Therapie mit Abaloparatid können die Patientinnen anderen Osteoporosebehandlungen wie mittels Bisphosphonaten zugeführt werden.

#### Versäumte Dosen

Wenn eine Patientin vergisst oder nicht in der Lage ist, ihre Dosis zum üblichen Zeitpunkt zu verabreichen, kann sie innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt injiziert werden. Die Patientinnen dürfen sich nicht mehr als eine Injektion an demselben Tag verabreichen und nicht versuchen, eine versäumte Dosis nachzuholen.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patientinnen

Eine Dosisanpassung nach Alter ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Abaloparatid darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung einschließlich terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patientinnen mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patientinnen nicht erforderlich, da es unwahrscheinlich ist, dass eine Leberfunktionsstörung einen signifikanten Einfluss auf die Abaloparatid-Exposition hat (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Abaloparatid darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 5.3).

##### Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Die erste(n) Injektion(en) durch die Patientin oder die Betreuungsperson sollte(n) unter Anleitung einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patientinnen und/oder ihre Betreuungspersonen sind in die subkutane Verabreichung von Abaloparatid einzuweisen (siehe Abschnitt 6.6). Jeder Packung liegt eine ausführliche Gebrauchsanweisung bei, in der die Patientinnen in die korrekte Anwendung des Injektionspens eingewiesen werden.

Abaloparatid ist in den Unterbauch zu injizieren. Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln. Die Injektionen sind täglich etwa zur gleichen Zeit zu verabreichen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen in gebärfähigem Alter (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3)
- vorbestehende Hyperkalzämie
- schwere Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- ungeklärte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum
- Patientinnen mit bekanntem Osteosarkomrisiko, z. B. Patientinnen, die zuvor eine externe Strahlentherapie oder eine Brachytherapie mit Skelettbeteiligung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.3)
- Patientinnen mit malignen Erkrankungen des Skeletts oder Knochenmetastasen

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Orthostatische Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz

Orthostatische Hypotonie und vorübergehende Episoden eines Anstiegs der Herzfrequenz können bei Abaloparatid auftreten, typischerweise innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion. Zu den Symptomen können Schwindel, Palpitationen, Tachykardie oder Übelkeit gehören, die sich durch Hinlegen der Patientin bessern können. Die erste(n) Injektion(en) von Abaloparatid sollte(n) unter Anleitung einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen, die die Patientin in der ersten Stunde nach der Injektion überwachen kann. Abaloparatid sollte grundsätzlich dort verabreicht werden, wo die Patientin sitzen oder sich gegebenenfalls hinlegen kann.

Abaloparatid kann eine gefäßerweiternde Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und positive chronotrope/inotrope Wirkungen auf den Herzmuskel haben. Hier ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung wichtig. Vor Beginn der Behandlung mit Abaloparatid sollten der Blutdruck, der kardiale Status und ein EKG ausgewertet werden. Patientinnen mit Herzerkrankung sind auf eine Verschlechterung ihrer Erkrankung zu überwachen. Wenn eine schwere orthostatische Hypotonie oder schwere kardiovaskuläre Symptome auftreten, ist die Behandlung abzubrechen.

#### Hyperkalzämie

Bei normokalzämischen Patientinnen wurden nach der Abaloparatid-Injektion vorübergehende Erhöhungen der Serumcalciumkonzentration beobachtet. Die Calciumkonzentration im Serum erreicht etwa 4 Stunden nach jeder Dosis ein Maximum und kehrt bis 24 Stunden nach der Gabe auf den Ausgangswert zurück. Wenn Blutproben für Serumcalciummessungen entnommen werden, sollte dies daher etwa 24 Stunden nach der letzten Injektion geschehen. Eine routinemäßige Calciumüberwachung während der Behandlung ist bei Patientinnen ohne zusätzliche Risikofaktoren für Hyperkalzämie nicht erforderlich.

#### Hyperkalzurie und Urolithiasis

Abaloparatid kann Hyperkalzurie verursachen. Es ist nicht bekannt, ob Abaloparatid eine Urolithiasis bei Patientinnen mit aktiver oder früherer Urolithiasis verschlimmern kann. Bei Verdacht auf aktive Urolithiasis oder vorbestehende Hyperkalzurie sollte eine Messung der Calciumausscheidung im Urin erwogen werden.

#### Dauer der Behandlung

Die maximale Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid sollte bei 18 Monaten liegen. Studien an Ratten deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei langfristiger Verabreichung von Abaloparatid hin (siehe Abschnitt 5.3).

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Abaloparatid durchgeführt. In Anbetracht der pharmakokinetischen Eigenschaften von Abaloparatid wird seine Wechselwirkungsneigung als gering erachtet.

Es gibt keine Daten über die Wirksamkeit von Abaloparatid bei Patientinnen mit vorheriger oder gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten oder Glukokortikoiden.

Die gleichzeitige Anwendung von vasoaktiven Arzneimitteln kann zu orthostatischer Hypotonie führen, da die blutdrucksenkende Wirkung von Abaloparatid verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Sporadische Fallberichte deuten darauf hin, dass eine Hyperkalzämie Patientinnen für

eine Digitalistoxizität prädisponieren kann. Da Abaloparatid nachweislich das Serumcalcium erhöht, sollte es bei Patientinnen, die Digitalis einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Dieses Arzneimittel ist bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angezeigt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3).

Schwangerschaft

Eladynos ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Abaloparatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Eladynos ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Abaloparatid auf die menschliche Fertilität vor. Studien an Ratten mit Abaloparatid haben keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Abaloparatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung von Abaloparatid kann vorübergehend orthostatische Hypotonie oder Schwindel auftreten. (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patientinnen sollten auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten, bis die Symptome abgeklungen sind.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patientinnen, die in der ACTIVE-Studie mit Abaloparatid behandelt wurden, waren Hyperkalzurie (15,6%), Schwindel (11,1%), Rückenschmerzen (8,6%), Übelkeit (8,5%), Kopfschmerzen (8,5%), Arthralgie (8,4%), Hypertonie (6,8%), Reaktion an der Injektionsstelle (6,2%) und Palpitationen (5,6%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von den Patientinnen in der ACTIVE-Studie zu Abaloparatid berichteten 90,3% der Abaloparatid- Patientinnen und 88,4% der Placebo-Patientinnen über mindestens 1 unerwünschtes Ereignis.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abaloparatid bei Osteoporose im Rahmen der ACTIVE-Studie und der Exposition nach der Markteinführung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Für die Klassifizierung der Nebenwirkungen wurde die folgende MedDRA-Konvention verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich

(≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Herzfrequenz

In der QT-Studie betrug der Placebo-bereinigte mittlere Anstieg der Herzfrequenz 15 Minuten nach der Verabreichung 14,5 Schläge pro Minute (bpm). Dieser Anstieg der Herzfrequenz war in der ersten Stunde nach der Verabreichung am stärksten ausgeprägt, wurde jedoch bei einigen Probandinnen bis zu 6 Stunden lang beobachtet.

In der ACTIVE-Studie wurde die Herzfrequenz 1 Stunde nach der Verabreichung bei jedem Besuchstermin gemessen, wobei die Herzfrequenz bei den mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Median um 14 Schläge pro Minute gegenüber 7 Schlägen pro Minute bei den mit Placebo behandelten Patientinnen anstieg. Bei Patientinnen, deren Herzfrequenz 1 Stunde nach der ersten Dosis um mehr als 20 Schläge pro Minute anstieg, war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie während der nachfolgenden Behandlung Palpitationen und/oder einen Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute erlebten. Nebenwirkungen wie Tachykardie und Sinustachykardie wurden bei 1,6% der Patientinnen, die Abaloparatid erhielten, und bei 0,4% der Patientinnen in der Placebogruppe gemeldet.

Orthostatische Hypotonie

Bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose wurde bei 1% der Patientinnen, die Abaloparatid erhielten, und bei 0,6% der Patientinnen in der Placebogruppe eine orthostatische Hypotonie als Nebenwirkung festgestellt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Abaloparatid kann an der Injektionsstelle Reaktionen wie Blutergüsse, Rötungen, Blutungen, Überempfindlichkeit, Schmerzen, Ausschlag und Schwellungen hervorrufen. Die Gesamtinzidenz in der Abaloparatid-Gruppe betrug 5,3% im Vergleich zu 4,0% in der Placebogruppe.

Laborbefunde

Serumcalcium

Abaloparatid kann einen vorübergehenden Anstieg des Serumcalciumspiegels verursachen, gemessen 4 Stunden nach der Dosisgabe. Die Gesamthäufigkeit der Hyperkalzämie, definiert als Albumin-korrigiertes Serumcalcium ≥ 2,67 mmol/l (oder ≥ 10,7 mg/dl), war in der Abaloparatid-Gruppe höher (3,3%) als in der Placebogruppe (0,4%).

Serumharnsäure

Abaloparatid erhöhte die Serumharnsäurekonzentration. In der ACTIVE-Studie hatten 25% der Patientinnen in der Abaloparatid-Gruppe normale Ausgangswerte für die Harnsäurekonzentration, die nach Baseline über den Normalbereich hinaus erhöht waren, verglichen mit 5% in der Placebogruppe.

Hyperkalzurie und Urolithiasis

In der klinischen Studie mit Frauen mit postmenopausaler Osteoporose war die Gesamt-

**Tabelle 1 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> <i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeit <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> Anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> <i>Häufig:</i> Hyperkalzämie, Hyperurikämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig:</i> Schwindel <i>Häufig:</i> Kopfschmerzen
<b>Herzerkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Palpitationen, Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Hypertonie <i>Gelegentlich:</i> Orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Häufig:</i> Übelkeit, Abdominalschmerz, Obstipation, Durchfall, Erbrechen <i>Gelegentlich:</i> Abdominale Distension
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> <i>Häufig:</i> Pruritus, Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe (Rücken und Beine), Knochenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> <i>Sehr häufig:</i> Hyperkalzurie <i>Häufig:</i> Nephrolithiasis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> <i>Häufig:</i> Reaktion an der Injektionsstelle, Fatigue, Asthenie, Unwohlsein <i>Gelegentlich:</i> Schmerzen

häufigkeit des Calcium-Kreatinin-Verhältnisses im Urin > 0,00113 mmol/μmol (oder > 400 mg/g) unter Abaloparatid höher als unter Placebo (20 % bzw. 15 %). Eine Urolithiasis wurde bei 1,4 % der mit Abaloparatid behandelten Patientinnen und bei 1,2 % der mit Placebo behandelten Patientinnen festgestellt.

**Immunogenität**

Von den Patientinnen, die 18 Monate lang Abaloparatid erhielten, entwickelten 42,9 % Anti- Abaloparatid-Antikörper und 28,5 % entwickelten *in vitro* neutralisierende Antikörper. Die Bildung von Anti-Abaloparatid-Antikörpern ist assoziiert mit einer erhöhten Clearance von Abaloparatid. Diese Clearance-Änderung könnte damit zusammenhängen, dass Anti-Abaloparatid-Antikörper die genaue Messung der Abaloparatid-Plasmakonzentrationen stören. Im Vergleich zu Antikörper-negativen Patientinnen wurden bei Patientinnen, die Antikörper-positiv waren oder bei denen *in vitro* neutralisierende Antikörper nachgewiesen wurden, keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit festgestellt.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

**Anzeichen und Symptome**

In klinischen Studien wurde Abaloparatid subkutan in Einzeldosen von bis zu 320 Mikrogramm und in wiederholten Dosen von bis zu 120 Mikrogramm/Tag über 7 Tage verabreicht. Die primäre dosislimitierende Nebenwirkung war posturaler Schwindel.

Zu den zu erwartenden Wirkungen einer Überdosierung gehören vorübergehende Hyperkalzurie, Hyperkalzämie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Palpitationen, orthostatische Hypotonie und Kopfschmerzen.

In dem klinischen Programm mit einem früheren Pen-Design wurde eine versehentliche Überdosierung bei einer Patientin gemeldet, die an einem Tag 400 Mikrogramm (das 5-Fache der empfohlenen klinischen Dosis) erhielt. Die Patientin zeigte Asthenie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Vertigo. Das Serumcalcium wurde am Tag der Überdosierung nicht bestimmt, aber am folgenden Tag lag der Serumcalciumwert der Patientin im Normbereich.

**Behandlung einer Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot für Abaloparatid. Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung kann das vorübergehende Absetzen der Behandlung, die Überwachung des Serumcalciums und die Durchführung geeigneter unterstützender Maßnahmen, wie Flüssigkeitszufuhr, umfassen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcium-homöostase, Nebenschilddrüsenhormone und Analoga, ATC- Code: H05AA04

**Wirkmechanismus**

Abaloparatid ist ein Peptid mit 34 Aminosäuren, das zu 41 % mit dem Parathormon [PTH(1-34)] und zu 76 % mit dem mit dem Parathormon verwandten Peptid [PTHrP(1-34)] homolog ist und ein Aktivator des PTH1-Rezeptor-Signalwegs ist. Abaloparatid stimuliert die Knochenneubildung an der trabekulären und kortikalen Knochenoberfläche durch Anregung der osteoblastischen Aktivität.

Abaloparatid bewirkt eine vorübergehende und begrenzte Zunahme der Knochenresorption und eine Erhöhung der Knochen-dichte.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich verabreichtem Abaloparatid wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten und offenen aktiv kontrollierten (Vergleichspräparat Teriparatid) klinischen Studie (ACTIVE-Studie) über eine Behandlungsdauer von 18 Monaten mit 1 Monat Nachbeobachtung bei 2 070 postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 86 Jahren (Durchschnittsalter 69 Jahre; 15 % waren < 65 Jahre alt, 65 % waren 65 bis < 75 Jahre alt und 20 % waren ≥ 75 Jahre alt) untersucht, die eingeschlossen und randomisiert wurden, um 80 Mikrogramm Abaloparatid (N = 696), Placebo (N = 688) oder 20 Mikrogramm Teriparatid (N = 686) zu erhalten. Ca. 76 % der Patientinnen waren kaukasischer, 19 % asiatischer und 4 % afrikanischer/afroamerikanischer Herkunft. Von der gesamten Studienpopulation waren 28 % hispanischer Herkunft. Die Frauen nahmen

täglich Calcium (500 bis 1 000 mg) und Vitamin D (400 bis 800 I.E.) zu sich. Der primäre Endpunkt der ACTIVE-Studie war das Auftreten neuer Wirbelfrakturen bei den mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo.

Bei Studienbeginn betrug die mittleren T-Werte -2,9 an der Lendenwirbelsäule, -2,2 am Oberschenkelhals und -1,9 an der gesamten Hüfte. Zu Beginn der Studie hatten 42 % der Patientinnen keine vorherige Fraktur, 23 % der Patientinnen hatten mindestens eine vorhergehende Wirbelfraktur und 43 % hatten mindestens eine vorherige nicht vertebrale Fraktur.

**Auswirkung auf neue Wirbelfrakturen**

In der ACTIVE-Studie verringerten Abaloparatid und Teriparatid nach 18 Monaten das absolute Risiko neuer Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose im Vergleich zu Placebo signifikant (p < 0,0001; siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

**Auswirkung auf nicht vertebrale Frakturen**

In der ACTIVE-Studie war die Inzidenz nicht vertebraler Frakturen nach 19 Monaten zwischen der Abaloparatid- (2,7 %) und der Teriparatid-Gruppe (2,0 %) ähnlich und unterschied sich statistisch nicht von Placebo (3,6 %) (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

**Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte**

In der ACTIVE-Studie erhöhte Abaloparatid die Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) an allen gemessenen anatomischen Stellen im Vergleich zu Placebo nach 6, 12 und 18 Monaten signifikant. Die mittlere prozentuale Veränderung der BMD nach 18 Monaten betrug 9,1 % bzw. 0,5 % an der Lendenwirbelsäule, 3,3 % bzw. 0 % an der gesamten Hüfte und 2,7 % bzw. -0,4 % am

**Tabelle 2 – ACTIVE-Studie: die Auswirkungen\* von Abaloparatid auf das Risiko neuer Wirbelfrakturen nach 18 Monaten**

Parameter	PBO (N = 600)	ABL (N = 583)	TER (N = 600)
Anzahl der Frauen mit Wirbelfraktur, n (%)	25 (4,2)	3 (0,5)	4 (0,7)
Absolute Risikodifferenz gegenüber Placebo† (%) (95 %-KI)	n/a	3,7 (2,0; 5,6)	3,5 (1,8; 5,5)

\* Basierend auf der modifizierten Intent-to-Treat-Population (Patientinnen mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Beginn und nach Abschluss der Studie).

† Die absolute Risikodifferenz wurde berechnet als (PBO – ABL) und (PBO – TER).  
PBO = Placebo, ABL = Abaloparatid, TER = Teriparatid, KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 3 – ACTIVE-Studie: Zeit bis zum Auftreten von nicht vertebrealen Frakturen nach 19 Monaten**

Parameter	PBO (N = 688)	ABL (N = 696)	TER (N = 686)
K-M-geschätzte Ereignisrate (%) (95 %-KI)	3,6 (2,3; 5,4)	2,7 (1,6; 4,4)	2,0 (1,1; 3,4)
Anzahl an Patientinnen mit Ereignis n (%)	21 (3,1)	15 (2,2)	12 (1,7)
Absolute Risikodifferenz gegenüber Placebo* (%) (95 %-KI)	n/a	0,9 (-1,1; 2,9)	1,6 (-0,3; 3,5)

\* Absolute Risikodifferenz wurde berechnet als (PBO – ABL) und (PBO – TER).  
PBO = Placebo, ABL = Abaloparatid, TER = Teriparatid, K-M = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall

Oberschenkelhals für die Abaloparatid- bzw. Placebogruppe (alle  $p < 0,0001$ ). Am ultradistalen Radius betrug die mittlere prozentuale Veränderung der BMD nach 18 Monaten 1,2% gegenüber -1,0% in der Abaloparatid- und der Placebogruppe.

Abaloparatid zeigte eine konsistente Zunahme der BMD-Messungen unabhängig von Alter, Jahren seit der Menopause, ethnischer Zugehörigkeit, geografischer Region, Vorhandensein oder Fehlen einer früheren Fraktur (vertebral, nicht vertebral), Schwere der Erkrankung und BMD bei Studienbeginn.

**Knochenumsatzmarker**

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose stieg der Knochenaufbaumarker (s-PINP) nach 1 Monat um 90 % gegenüber dem Ausgangswert an, und diese Wirkung blieb während des gesamten Abaloparatid-Behandlungszeitraums erhalten. Der Knochenresorptionsmarker (s-CTX) zeigte nach 1 Monat keinen Anstieg und nach 3 Monaten einen vorübergehenden Anstieg um 22 % über den Ausgangswert, der am Ende der Behandlung auf den Ausgangswert zurückging.

**Management nach der Behandlung**

**Verlängerungsstudie**

Nach Abschluss der ACTIVE-Studie nahmen 963 Patientinnen an der ACTIVEExtend-Studie teil, einer offenen Verlängerungsstudie, bei der alle Patientinnen bis zu 24 Monate lang mit 70 mg Alendronat (ALN) wöchentlich sowie Calcium- und Vitamin-D-Präparaten behandelt wurden. Darunter waren 494 Patientinnen, die zuvor ein Placebo erhalten hatten, und 469 Patientinnen, die zuvor Abaloparatid erhalten hatten. Patientinnen, die während der ACTIVE-Studie Teriparatid erhielten, konnten nicht an der ACTIVEExtend-Studie teilnehmen. Die Ergebnisse zur Verlängerung des Wirbelfrakturrisikos 43 Monate nach der Randomisierung sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Auswirkung auf neue Wirbelfrakturen – Verlängerungsstudie**

In der ACTIVEExtend-Studie verringerte Abaloparatid/ALN nach 43 Monaten signifikant das absolute Risiko neuer Wirbelfrakturen gegenüber Placebo/ALN ( $p < 0,0001$ ; siehe Tabelle 4). Teriparatid gefolgt von Alendronat wurde nicht untersucht.

Siehe Tabelle 4

**Auswirkung auf nicht vertebrale Frakturen – Verlängerungsstudie**

In der ACTIVEExtend-Studie verringerte Abaloparatid/ALN nach 43 Monaten zahlenmäßig das Risiko für nicht vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo/ALN. Die Inzidenz nicht vertebraler Frakturen unter Abaloparatid/ALN (4,2%) unterschied sich statistisch nicht von Placebo (6,7%) (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5

**Auswirkung auf die Knochenmineraldichte – Verlängerungsstudie**

Die mittlere prozentuale Veränderung der BMD betrug nach 43 Monaten 14,7 % bzw. 6,8 % an der Lendenwirbelsäule, 6,3 % bzw. 2,9 % an der gesamten Hüfte und 5,0 % bzw. 1,6 % am Oberschenkelhals und 1,1 % bzw.

**Tabelle 4 – ACTIVEExtend-Studie: die Auswirkungen\* von Abaloparatid/ALN auf das Risiko neuer Wirbelfrakturen nach 43 Monaten†**

Parameter	PBO/ALN (N = 489)	ABL/ALN (N = 457)
Anzahl der Frauen mit Wirbelfraktur, n (%)	26 (5,3)	4 (0,9)
Absolute Risikodifferenz gegenüber Placebo/ALN† (%) (95 %-KI)	n/a	4,4 (2,3; 6,9)

\* Basierend auf der modifizierten Intent-to-Treat-Population (Patientinnen mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Beginn und nach Abschluss der Studie).

† Die Alendronat-Behandlung wurde nach 19 Monaten eingeleitet

‡ Die absolute Risikodifferenz wurde berechnet als (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = Placebo, ABL = Abaloparatid, ALN = Alendronat, KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 5 – ACTIVEExtend-Studie: Zeit bis zum Auftreten von nicht vertebrealen Frakturen nach 43 Monaten\***

Parameter	PBO/ALN (N = 494)	ABL/ALN (N = 469)
K-M-geschätzte Ereignisrate (%) (95 %-KI)	6,7 (4,8; 9,3)	4,2 (2,7; 6,4)
Anzahl an Patientinnen mit Ereignis n (%)	32 (6,5)	19 (4,1)
Absolute Risikodifferenz gegenüber Placebo/ALN† (%) (95 %-KI)	n/a	2,5 (-0,4; 5,4)

\* Die Alendronat-Behandlung wurde nach 19 Monaten eingeleitet

† Die absolute Risikodifferenz wurde berechnet als (PBO/ALN – ABL/ALN).

PBO = Placebo, ABL = Abaloparatid, ALN = Alendronat, K-M = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall

1,1 % am ultradistalen Radius für die Abaloparatid/ALN- bzw. Placebo/ALN-Gruppe.

**Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abaloparatid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Osteoporose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Der Median (Bereich) der Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration von Abaloparatid 80 Mikrogramm betrug 0,5 Stunden (0,25 bis 0,52 Stunden) nach subkutaner Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Abaloparatid bei gesunden Probandinnen nach subkutaner Verabreichung einer Dosis von 80 Mikrogramm betrug etwa 39 %.

**Verteilung**

Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung von Abaloparatid betrug ca. 70 %. Das Verteilungsvolumen betrug ca. 45 l.

**Biotransformation**

Es wurden keine spezifischen Studien zum Metabolismus oder zur Ausscheidung mit Abaloparatid durchgeführt. Der Metabolismus von Abaloparatid erfolgt durch einen unspezifischen proteolytischen Abbau zu kleineren Peptidfragmenten, gefolgt von einer Ausscheidung über die Nieren. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Abaloparatid in klinisch relevanten Konzentrationen die Cytochrom-P450-Enzyme weder hemmt noch induziert.

**Elimination**

Die mittlere scheinbare Gesamtplasmaclearance bei subkutaner Verabreichung beträgt

168 l/h bei gesunden Probanden, und die mittlere Halbwertszeit von Abaloparatid liegt bei ca. 1 h. Die Peptidfragmente werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Eine aktive Sekretion von Abaloparatid in den Nieren kann nicht ausgeschlossen werden.

Abaloparatid ist kein Substrat der Nierentransporter P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 oder MATE2K. Außerdem hemmt Abaloparatid in seinen klinisch relevanten Konzentrationen *in vitro* nicht die Transporter P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 und OATP1B3.

**Linearität**

Die systemische Exposition von Abaloparatid nahm im Allgemeinen mit der Erhöhung der subkutanen Dosis von 5 Mikrogramm auf bis zu 240 Mikrogramm zu. Es gab eine allgemeine Tendenz zu weniger als dosisproportionalen Anstiegen, und es wurde kein weiterer Anstieg der systemischen Abaloparatid-Exposition beobachtet, als die Dosis auf 280 Mikrogramm und 320 Mikrogramm erhöht wurde.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die Abaloparatid-Exposition nahm mit abnehmendem CrCl-Wert zu. Bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung war die  $C_{max}$  um 3 %, 28 % bzw. 44 % und die AUC um 17 %, 68 % bzw. 113 % erhöht, verglichen mit Patientinnen mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Es wurden keine Studien an Patientinnen durchgeführt, die wegen chronischer Niereninsuffizienz dialysepflichtig sind.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Es wurden keine Studien an Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Abaloparatid ist ein Peptid und kein Inhibitor oder Induktor von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen in der Leber. Die Ausscheidung erfolgt durch proteolytischen Abbau und renale Ausscheidung, und es ist unwahrscheinlich, dass eine eingeschränkte Leberfunktion einen signifikanten Einfluss auf die Abaloparatid-Exposition hat. Bei diesen Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ältere Patientinnen

In klinischen Studien mit postmenopausalen Frauen im Alter von 49 bis 86 Jahren wurden keine altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Abaloparatid festgestellt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten zeigte Abaloparatid einen Anstieg der Gesamthäufigkeit von Osteosarkomen bei Dosen, die viermal höher waren als die beim Menschen nach einer subkutanen Dosis von 80 Mikrogramm beobachtete systemische Exposition, basierend auf AUC- Vergleichen. Mit der Abaloparatid-Behandlung zusammenhängende neoplastische Veränderungen bestanden in einer dosisabhängig erhöhten Inzidenz von Osteosarkomen und Osteoblastomen. Die Inzidenz und das früheste Auftreten von Tumoren war bei männlichen und weiblichen Ratten ähnlich. Die Relevanz dieser Rattenbefunde für den Menschen ist ungewiss. Daher sollte die Anwendung von Abaloparatid bei Patientinnen mit erhöhtem Osteosarkomrisiko vermieden werden.

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen wurde eine Mineralisation des Weichgewebes bei Dosen festgestellt, die etwa dem 2- bzw. 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei einer täglichen subkutanen Dosis von 80 Mikrogramm entsprachen.

Die subkutane Verabreichung von Abaloparatid in Dosen, die etwa dem 0,3-, 2,4- und 3,8-Fachen der Exposition beim Menschen entsprechen, in täglichen subkutanen Dosen von 80 Mikrogramm an den wachen Hund führte zu einem dosisabhängigen vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz, der etwa 3 Stunden anhielt, und hatte marginale Auswirkungen auf den mittleren arteriellen Blutdruck. Darüber hinaus hatte Abaloparatid marginale Auswirkungen auf das QTc-Intervall, mit einer nicht signifikanten Tendenz zu einer Verringerung des QTc mit steigender Dosis, was mit seinen minimalen Auswirkungen auf hERG-Kaliumströme und Purkinje-Fasern bei klinisch relevanten Konzentrationen übereinstimmt.

Abaloparatid war in einer Standard-Testbatterie weder genotoxisch noch mutagen.

Es wurden keine Studien zur embryofötalen Entwicklung oder zur prä- und postnatalen Entwicklung an weiblichen Tieren durchgeführt, da die Zielpopulation für Abaloparatid postmenopausale Frauen sind. Die Auswirkungen auf die männliche Fertilität wurden an Ratten untersucht. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität bei Dosen beobachtet, die dem 27-Fachen der Exposition beim Menschen bei täglichen subkutanen Dosen von 80 Mikrogramm entsprechen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phenol  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Natriumacetat-Trihydrat (zur pH-Werteinstellung)  
 Essigsäure 99 % (zur pH-Werteinstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der ersten Verwendung oder nach der Entnahme aus dem Kühlschrank den Pen unter 25 °C aufbewahren. Er muss innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone (silikonisiertes Glas Typ I) mit einem Kolben (Chlorbutylkautschuk), Bördelschutz-

kappe (Dichtung aus Brombutylkautschuk)/ Aluminium, zusammengesetzt zu einem Einweg-Pen.

Eladynos ist in Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigpens erhältlich.

Jeder Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung (30 Dosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jeder Pen ist von nur einer Patientin zu verwenden. Für jede Injektion muss eine neue, sterile Nadel verwendet werden. Der Pen darf ausschließlich mit 8-mm-Nadeln mit einer Stärke von 31 Gauge verwendet werden. Dem Arzneimittel sind keine Nadeln beigelegt. Den Pen nicht mit eingesetzter Nadel aufbewahren.

Eladynos darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält.

Vor der erstmaligen Verwendung des Pens sollte die Patientin die Hinweise zum Gebrauch des Pens lesen und verstehen. Detaillierte Hinweise für den Gebrauch sind im Umkarton des Pens enthalten.

**Eladynos injizieren**  
 Siehe Tabelle unten

#### Schritt 1 Den Eladynos-Pen überprüfen

- Prüfen Sie vor der Anwendung des Pens grundsätzlich das Etikett, um sicherzustellen, dass es der richtige Pen ist.
- Notieren Sie das Datum des 1. Tages der Verwendung in der auf dem Umkarton vorgesehenen Fläche. Verwenden Sie den Pen nicht mehr als 30 Tage hintereinander. **Entsorgen Sie den Pen 30 Tage nach der ersten Verwendung.**
- Ziehen Sie die Pen-Schutzkappe vom Pen.
- **Die Eladynos-Patrone überprüfen.** Die Flüssigkeit muss klar, farblos und frei von Partikeln sein – ist dies nicht der Fall, dürfen Sie sie nicht verwenden. Kleinere Luftblasen können sich in der Flüssigkeit befinden. Dies ist normal.

#### Schritt 2 Die Nadel in den Eladynos-Pen einsetzen

- Entfernen Sie die Schutzfolie von einer neuen Nadel.  
**Stecken Sie die noch in den Nadelschutzkappen befindliche Nadel gerade** auf den Pen und **drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.** Achten Sie darauf, dass die Nadel gerade ist, damit sie sich beim Einsetzen nicht verbiegt. Der Pen wird nicht funktionieren, wenn die Nadel nicht ordnungsgemäß eingesetzt wurde. Drehen Sie sie nicht zu fest ein, da sich die Nadel sonst nur schwer entfernen lässt.
- Ziehen Sie die **äußere Nadelschutzkappe** von der Nadel ab und bewahren Sie sie für den Gebrauch nach der Injektion auf.
- Ziehen Sie die **innere Nadelschutzkappe** vorsichtig ab und entsorgen Sie sie.

#### Schritt 3 Nur Tag 1 – Test eines Eladynos-Pens vor der ersten Injektion

- In dem Pen befindet sich eine **Arzneimittelmenge für 30 Tage** sowie eine kleine Menge, die reicht, um jeden Pen **einmal** testen zu können, um seine Funktionstüchtigkeit zu bestätigen.
- **Achtung:** Wenn die Patientin den Pen vor jeder Injektion testet, wird die Arzneimittelmenge in dem Pen vorzeitig verbraucht sein. **Daher darf Schritt 3 für jeden Pen nur einmal an Tag 1** vor der ersten Injektion **durchgeführt werden.**
- Testen Sie den Pen an **Tag 2 bis Tag 30** nicht erneut, sondern **gehen Sie direkt zu Schritt 4, um die Dosis für die Injektion festzulegen.**
- **Drehen Sie das Dosierädchen** am Pen bis zum Anschlag von sich weg (im Uhrzeigersinn). Im Dosisfenster **erscheint „80“.**
- **Halten Sie den Pen so, dass die Pen-Nadel nach oben zeigt.**
- **Drücken Sie den grünen Injektionsknopf,** bis es nicht mehr weitergeht. **Aus der Nadelspitze tritt Flüssigkeit in Form eines Tropfens oder Strahls aus.** Sollte keine Flüssigkeit austreten, siehe die Problemlösung in „Hinweise für den Gebrauch“ am Ende der Packungsbeilage.
- Im Dosisfenster **erscheint „0“.**

Fortsetzung der Tabelle

**Schritt 4 Einstellen der Dosis auf dem Eladynos-Pen**

- **Drehen Sie den weißen Knopf** am Pen von sich weg (im Uhrzeigersinn), bis der Knopf anhält und „**•80**“ im Dosisfenster steht. Der Pen ist nun bereit für die Injektion.

**Schritt 5 Auswahl und Reinigung der Injektionsstelle**

- Die Injektionen sollten in den unteren Bauch verabreicht werden. Vermeiden Sie den direkten Bereich um den Bauchnabel von ca. 5 cm Breite.
- Wählen Sie jeden Tag für jede Injektion eine andere Injektionsstelle am Bauch. Injizieren Sie nur in gesunde Haut. Injizieren Sie nicht in Bereiche des Bauches, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.
- **Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab** und lassen Sie sie trocknen.
- Berühren Sie die Injektionsstelle nach der Reinigung nicht, fächeln oder blasen Sie nicht darauf.
- Hinweis: Es kann empfehlenswert sein, die Hautstelle, an der die Injektion gesetzt wird, zusammenzukneifen. Sobald die Nadel in die Haut eindringt, kann die Haut losgelassen werden.

**Schritt 6 Verabreichung Ihrer Injektion mit dem Eladynos-Pen**

- **Führen Sie die Nadel** gerade in die Haut ein.
- **Drücken Sie den grünen Knopf und HALTEN Sie ihn gedrückt, bis ALLE** folgenden Ereignisse abgeschlossen sind und „**•0**“ angezeigt wird.
- **Halten Sie ihn für 10 Sekunden**, um die volle Dosis zu verabreichen, **ziehen Sie den Pen aus der Haut und lassen Sie DANN den Knopf los.**

**Schritt 7 Die Pen-Nadel entnehmen**

- **Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe** vorsichtig **wieder auf die Nadel**. Drücken Sie dann vorsichtig auf die äußere Nadelschutzkappe, bis sie einrastet und fest sitzt. **Schrauben Sie die mit Nadelschutzkappe gesicherte Nadel ab** (wie den Deckel einer Flasche). Um die mit Nadelschutzkappe gesicherte Nadel abzuschrauben, drücken Sie die Schutzkappe am unteren Teil gegen die Nadel und drehen Sie sie mindestens 8 Mal, bevor Sie vorsichtig daran ziehen, bis sich die Nadel löst.
- Hinweis: Drücken Sie die äußere Nadelschutzkappe nicht nach unten, während Sie die Nadel abschrauben.
- Hinweis: Es sollte zu sehen sein, dass sich der Spalt zwischen der äußeren Nadelschutzkappe und dem Pen vergrößert, während Sie die Nadel abschrauben.

**Schritt 8 Nach Ihrer Injektion**

- **Setzen Sie die Pen-Schutzkappe** wieder fest auf den Pen.
- Lassen Sie die Pen-Schutzkappe zwischen den Injektionen auf dem Eladynos-Pen.
- Bei der Patientin kann eine leichte Blutung auftreten; das ist normal. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls eine leichte Blutung auftritt, drücken Sie bei Bedarf einen Wattebausch oder einen Multitupfer auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stoppen. Die Patientin kann die Stelle auch mit einem kleinen Pflaster abdecken.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
12 Dezember 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

