

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TYMLOS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TYMLOS.

TYMLOS® (abaloparatida) inyección, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

INDICACIONES Y USO

TYMLOS es un análogo del péptido relacionado con la hormona paratiroidea humana [PTHrP(1-34)] indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis. (1.1)
- Tratamiento para aumentar la densidad ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada es de 80 mcg por vía subcutánea una vez al día; los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios si la ingesta de alimentos no es adecuada. (2.1)
- Administrar como inyección subcutánea en la región periumbilical del abdomen. (2.2)
- Administrar inicialmente donde el paciente pueda sentarse o recostarse en caso de que se produzcan síntomas de hipotensión ortostática. (2.2, 5.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 3120 mcg/1.56 ml (2000 mcg/ml) de abaloparatida en solución transparente e incolora en una pluma precargada de un solo uso. La pluma precargada administra 30 dosis diarias de 80 mcg de abaloparatida en 40 mcl. (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a TYMLOS. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Osteosarcoma: evitar su uso en pacientes con un mayor riesgo de osteosarcoma, incluidos pacientes con epífisis abiertas, enfermedades óseas metabólicas, incluida la enfermedad de Paget, metástasis óseas o antecedentes de neoplasias malignas esqueléticas, radioterapia previa con haz externo o implante que afecte al esqueleto, y trastornos hereditarios que predispongan al osteosarcoma. (5.1)
- Hipotensión ortostática: indicar a los pacientes que se sienten o se recuesten si se desarrollan síntomas después de la administración de la dosis. (5.2)
- Hipercalcemia: evitar su uso en pacientes con hipercalcemia preexistente y en aquellos que se sabe que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como el hiperparatiroidismo primario. (5.3)
- Hipercalciuria y urolitiasis: monitorear el calcio en orina si se sospecha hipercalciuria o urolitiasis activa preexistentes. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

- Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$) son hipercalciuria, mareos, náuseas, dolor de cabeza, palpitaciones, fatiga, dolor abdominal superior y vértigo. (6.1)
- Osteoporosis en hombres: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$) son eritema en el lugar de inyección, mareos, artralgia, hinchazón en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, contusión, náuseas, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal y dolor óseo. (6.1)

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Radius Health, Inc. al 1-855-672-3487 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener la Guía del medicamento y la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 12/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea
- 1.2 Tratamiento para aumentar la densidad ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Instrucciones de administración
- 2.3 Duración del tratamiento

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de osteosarcoma
- 5.2 Hipotensión ortostática
- 5.3 Hipercalcemia
- 5.4 Hipercalciuria y urolitiasis

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudio de eficacia en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas
- 14.2 Hombres con osteoporosis

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

- 16.1 ¿Cómo se suministra?
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea

TYMLOS está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea (definido como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura ósea), o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, TYMLOS reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

1.2 Tratamiento para aumentar la densidad ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea

TYMLOS está indicado para aumentar la densidad ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura ósea (definido como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura ósea), o pacientes que han fracasado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

- La dosis recomendada de TYMLOS es de 80 mcg administrados por vía subcutánea una vez al día.
- Los pacientes deben recibir calcio y vitamina D suplementarios si la ingesta de alimentos no es adecuada.

2.2 Instrucciones de administración

- Administrar TYMLOS como inyección subcutánea en la región periumbilical del abdomen. Cambiar el lugar de inyección cada día y administrar aproximadamente a la misma hora cada día. No administrar por vía intravenosa o intramuscular.
- Administrar las primeras dosis donde el paciente pueda sentarse o recostarse si es necesario, en caso de que se produzcan síntomas de hipotensión ortostática [*ver Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)*].
- Inspeccionar visualmente TYMLOS para comprobar si presenta partículas y cambio de color antes de la administración. TYMLOS es una solución transparente e incolora. No usar si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.
- Proporcionar formación e instrucciones adecuadas a los pacientes y cuidadores sobre el uso adecuado de la pluma TYMLOS.

2.3 Duración del tratamiento

La seguridad y eficacia de TYMLOS no se han evaluado más allá de los 2 años de tratamiento. No se recomienda el uso del fármaco durante más de 2 años durante la vida del paciente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 3120 mcg/1.56 ml (2000 mcg/ml) de abaloparatida en solución transparente e incolora en una pluma precargada de un solo uso. La pluma precargada administra 30 dosis de TYMLOS, cada una con 80 mcg de abaloparatida en 40 mcl.

4 CONTRAINDICACIONES

TYMLOS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a la abaloparatida o a cualquier componente de la formulación del fármaco. Las reacciones han incluido anafilaxia, disnea y urticaria [*ver Reacciones adversas (6.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de osteosarcoma

La abaloparatida provocó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de osteosarcoma en ratas macho y hembra después de la administración subcutánea a exposiciones de 4 a 28 veces la exposición humana a la dosis clínica de 80 mcg [*ver Toxicología preclínica (13.1)*]. Se desconoce si TYMLOS causará osteosarcoma en humanos.

Se ha notificado osteosarcoma en pacientes tratados con un análogo de la hormona paratiroidea en el contexto de poscomercialización; sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en estudios de observación en seres humanos. Existen datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de TYMLOS y/o el uso de un análogo de la hormona paratiroidea [*ver Posología y administración (2.3)* y *Toxicología preclínica (13.1)*].

Evitar el uso de TYMLOS en pacientes con lo siguiente (estos pacientes presentan un mayor riesgo inicial de osteosarcoma):

- Epífisis abiertas (pacientes pediátricos y adultos jóvenes) (TYMLOS no está aprobado en pacientes pediátricos) [*ver Uso en determinadas poblaciones (8.4)*].
- Enfermedades óseas metabólicas distintas de la osteoporosis, incluida la enfermedad ósea de Paget.
- Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias malignas esqueléticas.
- Radioterapia previa con haz externo o implante que afecte al esqueleto.
- Trastornos hereditarios con predisposición al osteosarcoma.

5.2 Hipotensión ortostática

Puede producirse hipotensión ortostática con TYMLOS, normalmente en las 4 horas siguientes a la inyección. Los síntomas asociados pueden incluir mareos, palpitaciones, taquicardia o náuseas, y

pueden resolverse haciendo que el paciente se recueste. Para las primeras dosis, TYMLOS debe administrarse donde el paciente pueda sentarse o recostarse si es necesario [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Hipercalcemia

TYMLOS puede causar hipercalcemia. TYMLOS no está recomendado en pacientes con hipercalcemia preexistente o en pacientes que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario, debido a la posibilidad de exacerbar la hipercalcemia [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

5.4 Hipercalciuria y urolitiasis

TYMLOS puede causar hipercalciuria. Se desconoce si TYMLOS puede exacerbar la urolitiasis en pacientes con urolitiasis activa o antecedentes de urolitiasis. Si se sospecha urolitiasis activa o hipercalciuria preexistente, se debe considerar la medición de la excreción urinaria de calcio [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Hipotensión ortostática [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Hipercalcemia [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Hipercalciuria y urolitiasis [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas del ensayo clínico en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

La seguridad de TYMLOS se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de 49 a 86 años (edad media de 69 años) que fueron aleatorizadas para recibir 80 mcg de TYMLOS (N = 824) o placebo (N = 821), administrados por vía subcutánea una vez al día durante 18 meses [ver *Estudios clínicos (14.1)*].

En este estudio, la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue del 0.4 % en el grupo de TYMLOS y del 0.6 % en el grupo de placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 10 % en el grupo de TYMLOS y del 11 % en el grupo de placebo. El porcentaje de pacientes que discontinuaron el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue del 10 % en el grupo de TYMLOS y del 6 % en el grupo de placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación del fármaco del estudio en el grupo de TYMLOS fueron náuseas (2 %), mareos (1 %), cefalea (1 %) y palpitaciones (1 %).

En la [tabla 1](#), se muestran las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo. Por lo general, estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio, se produjeron con más frecuencia con TYMLOS que con placebo y en, al menos, el 2 % de los pacientes tratadas con TYMLOS.

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes notificadas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis*

Término preferido	TYMLOS (N = 822) (%)	Placebo (N = 820) (%)
Hipercalciuria	11	9
Mareos	10	6
Náuseas	8	3
Dolor de cabeza	8	6
Palpitaciones	5	0.4
Fatiga	3	2
Dolor abdominal superior	3	2
Vértigo	2	2

* Reacciones adversas notificadas en ≥ 2 % de las pacientes tratadas con TYMLOS.

Hipotensión ortostática

En el ensayo clínico de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, la incidencia de disminución de la presión arterial ortostática ≥ 20 mmHg sistólica o ≥ 10 mmHg diastólica 1 hora después de la primera inyección fue del 4 % en el grupo de TYMLOS y del 3 % en el grupo de placebo. En puntos temporales posteriores, la incidencia fue generalmente similar entre los grupos de tratamiento. Se notificaron reacciones adversas de hipotensión ortostática en el 1 % de los pacientes que recibieron TYMLOS y en el 0.5 % de los pacientes que recibieron placebo. Más pacientes tratados con TYMLOS (10 %) notificaron mareos en comparación con el placebo (6 %) [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Taquicardia

En mujeres con osteoporosis posmenopáusica, se notificaron reacciones adversas de taquicardia, incluida la taquicardia sinusal, en el 2 % de las pacientes que recibieron TYMLOS y en el 1 % de las pacientes del grupo de placebo. En 5 de las 13 pacientes que recibieron TYMLOS que experimentaron taquicardia, los síntomas se produjeron en el plazo de 1 hora desde la administración. TYMLOS se ha asociado a un aumento del ritmo cardíaco dependiente de la dosis que se desarrolló en los 15 minutos posteriores a la inyección y se resolvió en unas 6 horas [ver *Farmacología clínica (12.2)*].

Reacciones en el lugar de inyección

Durante el primer mes del ensayo, las reacciones en el lugar de inyección se evaluaron diariamente una hora después de la inyección. TYMLOS tuvo una mayor incidencia que el placebo de enrojecimiento en el lugar de inyección (58 % frente al 28 %), edema (11 % frente al 3 %) y dolor (10 % frente al 7 %). Se notificaron enrojecimiento grave, edema grave y dolor grave en el 2.9 %, el 0.4 % y el 0.4 % de las pacientes tratadas con TYMLOS.

Anormalidades de laboratorio

Hipercalcemia

En el ensayo clínico de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, TYMLOS provocó aumentos en las concentraciones séricas de calcio [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]. La incidencia de hipercalcemia, definida como calcio sérico corregido con albúmina $\geq 10,7$ mg/dl 4 horas después de la inyección en cualquier visita, fue del 3 % en las pacientes tratadas con TYMLOS y del 0.1 % con placebo. El calcio sérico antes de la dosis fue similar al valor inicial en ambos grupos. Hubo 2 (0.2 %) pacientes tratadas con TYMLOS y ninguna paciente tratada con placebo que discontinuaron su participación en el estudio debido a la hipercalcemia. La incidencia de hipercalcemia con TYMLOS fue mayor en las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (4 %) en comparación con las pacientes con función renal normal (1 %).

Aumentos del ácido úrico sérico

TYMLOS aumentó las concentraciones séricas de ácido úrico. En el ensayo de osteoporosis posmenopáusica, entre las pacientes con concentraciones iniciales normales de ácido úrico, el 25 % de las pacientes del grupo de TYMLOS y el 6 % de las pacientes del grupo de placebo presentaron al menos una concentración posterior al inicio por encima del rango normal. La hiperuricemia observada en las pacientes tratadas con TYMLOS no se asoció a un aumento de las reacciones adversas de gota o artralgia con respecto a la observada con el placebo.

Hipercalciuria y urolitiasis

En el ensayo clínico de mujeres con osteoporosis posmenopáusica, la incidencia general del cociente calcio/creatinina en orina >400 mg/g fue mayor con TYMLOS que con placebo (20 % frente al 15 %, respectivamente). Se notificó urolitiasis en el 2.1 % de las pacientes tratadas con TYMLOS y en el 1.7 % de las pacientes tratadas con placebo.

Reacciones adversas del estudio de extensión en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Después de 18 meses de tratamiento con TYMLOS o placebo, 1139 mujeres pasaron al tratamiento con alendronato 70 mg administrado por vía oral una vez a la semana. La incidencia de eventos adversos ocurridos durante el tratamiento con alendronato fue similar en pacientes con placebo previo o terapia con TYMLOS [ver *Estudios clínicos (14.1)*].

Reacciones adversas de un ensayo clínico en hombres con osteoporosis

La seguridad de TYMLOS se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en hombres con osteoporosis de 42 a 85 años (media de edad de 68 años) que fueron aleatorizados para recibir 80 mcg de TYMLOS (N = 149) o placebo (N = 79), administrados por vía subcutánea una vez al día durante 12 meses [ver *Estudios clínicos (14.2)*].

En este estudio, ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento tuvo una reacción adversa con desenlace mortal durante el ensayo. El 5.4 % de los sujetos tratados con TYMLOS y el 5.1 % de los sujetos del grupo de placebo notificaron reacciones adversas graves. Se notificaron reacciones adversas que provocaron la discontinuación del fármaco del estudio en el 6.7 % de los pacientes tratados con TYMLOS y el 5.1 % de los pacientes que recibieron placebo. La reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación del fármaco del estudio en el grupo de TYMLOS fue mareos (2 %).

En la [tabla 2](#), se muestran las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo. Por lo general, estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio, se produjeron con más frecuencia con TYMLOS que con placebo y se produjeron en, al menos, el 2 % de los pacientes tratados con TYMLOS.

Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes notificadas en hombres con osteoporosis*

Término preferido	TYMLOS (N = 149) (%)	Placebo (N = 79) (%)
Eritema en el lugar de inyección	13	5
Mareos	9	1
Artralgia	7	1
Hinchazón en el lugar de inyección	7	0
Dolor en el lugar de inyección	6	0
Contusión	3	0
Distensión abdominal	3	0
Diarrea	3	0
Náuseas	3	0
Dolor abdominal	2	0
Dolor óseo	2	0

* Reacciones adversas notificadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con TYMLOS.

Hipotensión ortostática

En el ensayo clínico de hombres con osteoporosis, la incidencia de descensos de la presión arterial ortostática de ≥ 20 mmHg en la sistólica o ≥ 10 mmHg en la diastólica 1 hora después de la primera inyección fue del 6 % en el grupo de TYMLOS y del 3 % en el grupo de placebo. Se notificaron reacciones adversas de hipotensión ortostática en el 1 % de los pacientes que recibieron TYMLOS y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. Más pacientes tratados con TYMLOS (9 %) notificaron mareos en comparación con el placebo (1 %) [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Anormalidades de laboratorio

Hipercalcemia

En el ensayo clínico de hombres con osteoporosis, TYMLOS provocó aumentos en las concentraciones séricas de calcio [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]. La incidencia de hipercalcemia, definida

como calcio sérico corregido con albúmina ≥ 10.8 mg/dl 4 horas después de la inyección en cualquier visita, fue del 3 % en los pacientes tratados con TYMLOS y del 0 % con placebo. El calcio sérico antes de la dosis fue similar al valor inicial en ambos grupos. La incidencia de hipercalcemia, definida como calcio sérico corregido por albúmina ≥ 10.8 mg/dl 4 horas después de la inyección, con TYMLOS fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (4 %) en comparación con los pacientes con función renal normal (0 %).

Aumentos del ácido úrico sérico

TYMLOS aumentó las concentraciones séricas de ácido úrico. En el ensayo de osteoporosis en hombres, entre los pacientes con concentraciones iniciales normales de ácido úrico, el 7 % de los pacientes del grupo de TYMLOS y el 6 % de los pacientes del grupo de placebo presentaron al menos una concentración posterior al inicio por encima del rango normal. La hiperuricemia observada en las pacientes tratadas con TYMLOS no se asoció a un aumento de las reacciones adversas de gota o artralgia con respecto a la observada con el placebo.

Hipercalciuria y urolitiasis

En el ensayo clínico de hombres con osteoporosis, la incidencia general de cociente calcio/creatinina en orina >400 mg/g no fue mayor con TYMLOS que con placebo. Se notificó urolitiasis en el 2 % de los pacientes tratados con TYMLOS y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de TYMLOS. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Distensión abdominal, dolor abdominal
- Estreñimiento, diarrea, vómitos
- Astenia, letargo, malestar general
- Insomnio
- Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, disnea (en el contexto de reacciones alérgicas)
- Prurito, erupción cutánea
- Dolor generalizado y dolor en huesos, articulaciones, espalda y extremidades
- Espasmos musculares de la pierna y la espalda
- Reacciones en el lugar de inyección, incluidos hematomas, hemorragia, prurito y erupción cutánea

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

TYMLOS no está indicado para su uso en mujeres en edad fértil. No existen datos de humanos sobre el uso de TYMLOS en mujeres embarazadas para informar riesgos asociados al fármaco. No se han realizado estudios de reproducción animal con abaloparatida.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

TYMLOS no está indicado para su uso en mujeres en edad fértil. No hay información sobre la presencia de abaloparatida en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TYMLOS en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de TYMLOS en pacientes pediátricos con epífisis abiertas o trastornos hereditarios que predispongan al osteosarcoma debido a un aumento del riesgo inicial de osteosarcoma [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes en los estudios clínicos sobre osteoporosis posmenopáusica de TYMLOS, el 82 % tenía 65 años o más y el 19 % 75 años o más. En el estudio de osteoporosis en hombres, el 74 % tenían 65 años o más y el 23 % 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas de edad avanzada.

8.6 Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Se realizó un estudio de una dosis única de TYMLOS 80 mcg administrados por vía subcutánea en sujetos con función renal normal o insuficiencia renal leve, moderada o grave. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo de abaloparatida aumentaron 1.4 y 2.1 veces, respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal grave, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal grave pueden tener una mayor exposición a abaloparatida que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas; por lo tanto, monitorear las reacciones adversas [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

En un estudio clínico, se notificó una sobredosis accidental en un paciente que recibió 400 mcg en un día (5 veces la dosis clínica recomendada); la administración de la dosis se interrumpió temporalmente. El paciente experimentó astenia, cefalea, náuseas y vértigo. El calcio sérico no se evaluó el día de la sobredosis, pero al día siguiente el calcio sérico del paciente estaba dentro del rango normal. Los efectos de la sobredosis pueden incluir hipercalcemia, náuseas, vómitos, mareos, taquicardia, hipotensión ortostática y dolor de cabeza.

Manejo de la sobredosis

No hay ningún antídoto específico para TYMLOS. El tratamiento de la sospecha de sobredosis debe incluir la discontinuación de TYMLOS, la monitorización del calcio y fósforo séricos y la implementación de medidas de apoyo adecuadas, como la hidratación. Basándose en el peso molecular, la unión a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución, no se espera que la abaloparatida sea dializable.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de TYMLOS para administración subcutánea contiene abaloparatida, un péptido sintético de 34 aminoácidos. La abaloparatida es un análogo del péptido relacionado con la hormona paratiroidea humana, PTHrP(1-34). Presenta un 41 % de homología con la HPTH(1-34) (hormona paratiroidea humana 1-34) y un 76 % de homología con la hPTHrP(1-34) (péptido relacionado con la hormona paratiroidea humana 1-34).

La abaloparatida tiene una fórmula molecular de $C_{174}H_{300}N_{56}O_{49}$ y un peso molecular de 3961 dáltones con la secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación:

Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-Leu-Arg-Arg-Arg-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Aib-Lys-Leu-His-Thr-Ala-NH²

La inyección de TYMLOS se suministra como una solución estéril, incolora y transparente en un cartucho de vidrio que se monta previamente en una pluma desechable de un solo uso. La pluma está diseñada para administrar 30 dosis de 80 mcg de abaloparatida una vez al día en 40 mcL. Cada cartucho contiene 1.56 ml de solución de TYMLOS que contiene 3.12 mg de abaloparatida y los siguientes ingredientes inactivos: 9.95 mg de ácido acético al 99 %, 7.8 mg de fenol, 7.92 mg de acetato sódico trihidrato y agua para inyección a un rango de pH objetivo de 5.1 a 5.2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La abaloparatida es un análogo de PTHrP(1-34) que actúa como agonista del receptor PTH1 (PTH1R). Esto provoca la activación de la vía de señalización cAMP en las células objetivo. La administración una vez al día de abaloparatida estimula la formación de nuevos huesos en las superficies óseas trabeculares y corticales mediante la estimulación de la actividad osteoblástica. En ratas y monos, la abaloparatida tuvo un efecto anabólico en los huesos, demostrado por aumentos en la densidad mineral ósea (bone mineral density, BMD) y el contenido mineral óseo (bone mineral content, BMC) que se correlacionaron con aumentos en la fuerza ósea en los lugares vertebrales y/o no vertebrales [ver *Toxicología preclínica (13.2)*].

12.2 Farmacodinámica

Efectos sobre los marcadores de recambio óseo

Un estudio de búsqueda de dosis de abaloparatida administrada una vez al día durante 24 semanas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis demostró una relación dosis-respuesta para la densidad mineral ósea y los marcadores de formación ósea.

La administración diaria de TYMLOS a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante 18 meses aumentó el marcador de formación ósea propéptido N de tipo I (propéptido SPINP) en suero y el marcador de reabsorción ósea telopéptido C reticulado de tipo I en suero (sCTX). El aumento de los niveles medios geométricos de sPINP alcanzó su máximo en el mes 1 a un 93 % por encima del valor inicial en las mujeres posmenopáusicas y, a continuación, disminuyó lentamente con el tiempo hasta el 45 % por encima del valor inicial en el mes 18. El aumento de la media geométrica de los niveles de sCTX en las mujeres posmenopáusicas alcanzó el máximo en el mes 3 con un 26 % por encima del valor inicial y, a continuación, disminuyó hasta los niveles iniciales en el mes 18.

La administración diaria de TYMLOS a hombres con osteoporosis durante 12 meses aumentó el marcador de formación ósea sPINP y el marcador de reabsorción ósea sCTX. El aumento en los niveles de la media geométrica del sPINP alcanzó un máximo en el mes 1 con un 133 % por encima del valor inicial en los hombres, y luego disminuyó lentamente con el tiempo hasta un 84 % por encima del valor inicial en el mes 12. El aumento en la media geométrica de los niveles de sCTX en hombres alcanzó el máximo en el mes 6 a un 46 % por encima del valor inicial y fue del 35 % por encima del valor inicial en el mes 12.

Electrofisiología cardíaca

Se llevó a cabo un estudio de 4 vías, cruzado y exhaustivo de QT/QTc en 55 sujetos sanos que recibieron dosis únicas de placebo, dosis subcutáneas de abaloparatida a 80 mcg y 240 mcg (tres veces la dosis recomendada) y 400 mg de moxifloxacino por vía oral. La abaloparatida aumentó el ritmo cardíaco, con un aumento máximo medio de 15 latidos por minuto (lpm) y 20 lpm en el primer punto temporal (15 minutos) después de la dosis de 80 mcg y 240 mcg, respectivamente. No hubo efectos clínicamente significativos de la abaloparatida sobre el intervalo QTcI (intervalos QT corregidos individualmente) o la electrofisiología cardíaca.

12.3 Farmacocinética

Después de siete días de administración subcutánea de 80 mcg de abaloparatida, la desviación estándar (SD) media de la exposición a abaloparatida fue de 812 (118) pg/ml para $C_{\text{máx}}$ y 1622 (641) pg·h/ml para AUC_{0-24} en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Absorción

La mediana del tiempo (rango) hasta la concentración máxima de abaloparatida 80 mcg fue de 0.51 h (de 0.25 a 0.52 h) tras la administración subcutánea. La biodisponibilidad absoluta de abaloparatida en mujeres sanas tras la administración subcutánea de una dosis de 80 mcg fue del 36 %.

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de la abaloparatida fue de aproximadamente el 70 %. El volumen de distribución fue de aproximadamente 50 l.

Eliminación

Excreción

La desviación estándar (SD) media de la semivida de abaloparatida es de aproximadamente 1 h. Los fragmentos peptídicos se eliminan principalmente mediante excreción renal.

Metabolismo

No se han realizado estudios específicos de metabolismo o excreción con TYMLOS. El metabolismo de la abaloparatida es coherente con la degradación proteolítica no específica en fragmentos peptídicos más pequeños, seguida de la eliminación por depuración renal.

Poblaciones específicas

Sujetos de sexo masculino y femenino

Los perfiles medios de concentración sérica de abaloparatida en el tiempo observados en un estudio realizado en hombres sanos con una edad media (\pm SD) de 53.1 (\pm 6.9) años fueron comparables a los observados en las mujeres sanas con una edad media (\pm SD) de 53.7 (\pm 7.1) años utilizando el mismo régimen de administración de dosis.

Pacientes geriátricos

No se observaron diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de la abaloparatida en hombres y mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 18 y los 85 años.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de abaloparatida en función de la raza en los ensayos clínicos.

Pacientes con insuficiencia renal

Se administró una única dosis subcutánea de 80 mcg de abaloparatida a pacientes de ambos sexos con insuficiencia renal: 8 pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr de 60 a 89 ml/min), 7 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr de 30 a 59 ml/min), 8 pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr de 15 a 29 ml/min) y 8 pacientes sanos con función renal normal (CLCr de 90 ml/min o más) según el índice de masa corporal. El $C_{\text{máx}}$ de abaloparatida aumentó 1.0, 1.3 y 1.4 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con los sujetos sanos con función renal normal. El AUC de abaloparatida aumentó 1.2, 1.7 y 2.1 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con los sujetos sanos con función renal normal. En el estudio no se incluyeron pacientes sometidos a diálisis.

Interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* mostraron que la abaloparatida, a concentraciones terapéuticas, no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450. La abaloparatida no es un sustrato de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2K.

12.4 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de abaloparatida o de otros productos abaloparatida.

Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

De los pacientes que recibieron TYMLOS durante 18 meses, el 41 % (318/773) desarrolló anticuerpos antiabaloparatida y el 26 % (204/773) desarrolló anticuerpos neutralizantes contra abaloparatida. De los pacientes con anticuerpos antiabaloparatida analizados para la reactividad cruzada, el 2.4 % (7/297) desarrolló reactividad cruzada a la PTHrP, de los cuales 3 de los 7 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra la PTHrP. Solo el 0.3 % (1/297) desarrolló anticuerpos de reactividad cruzada contra la hormona paratiroidea, que no la neutralizaron. La formación de anticuerpos no pareció tener ningún impacto clínicamente significativo en los criterios de valoración de seguridad o eficacia, incluida la respuesta de densidad mineral ósea (BMD), la reducción de fracturas o los eventos adversos.

La mayoría de los pacientes con anticuerpos antiabaloparatida durante el tratamiento con TYMLOS, el 86 % (275/318), se sometieron a mediciones de anticuerpos de seguimiento cada seis meses tras la finalización del tratamiento con TYMLOS hasta la seroconversión a anticuerpos negativos o la pérdida para el seguimiento. Entre estos pacientes, 127 siguieron siendo positivos para anticuerpos 1 año después de discontinuar el tratamiento, 55 siguieron siendo positivos para anticuerpos a los 2 años y 6 siguieron siendo positivos para anticuerpos a los 3 años.

Hombres con osteoporosis

De los pacientes varones que recibieron TYMLOS durante 12 meses, el 25 % (36/142) desarrolló anticuerpos antiabaloparatida y el 1.4 % (2/142) desarrolló anticuerpos neutralizantes contra abaloparatida. De los pacientes con anticuerpos antiabaloparatida analizados para determinar la reactividad cruzada, ninguno desarrolló reactividad cruzada a la PTHrP o la hormona paratiroidea. La formación de anticuerpos no pareció tener ningún impacto clínicamente significativo en los criterios de valoración de seguridad o eficacia, incluida la respuesta de densidad mineral ósea (BMD), la respuesta a fracturas o los eventos adversos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, se administró abaloparatida una vez al día a ratas Fischer macho y hembra mediante inyección subcutánea a dosis de 10, 25 y 50 mcg/kg. Estas dosis dieron lugar a exposiciones sistémicas a la abaloparatida 4, 16 y 28 veces superiores, respectivamente, a la exposición sistémica observada en humanos tras la dosis subcutánea recomendada de 80 mcg (según las comparaciones del AUC). Los cambios neoplásicos relacionados con el tratamiento con abaloparatida consistieron en aumentos notables dependientes de la dosis en la incidencia del osteosarcoma y el osteoblastoma en todos los grupos de dosis de hombres y mujeres. La incidencia de osteosarcoma fue del 0-2 % en los controles no tratados y alcanzó el 87 % y el 62 % en los grupos de dosis altas de hombres y mujeres, respectivamente. Las neoplasias óseas se acompañaron de aumentos marcados de la masa ósea.

La relevancia de los hallazgos en ratas para los seres humanos es incierta. No se recomienda el uso de TYMLOS en pacientes con un mayor riesgo de osteosarcoma [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Mutagénesis

La abaloparatida no fue genotóxica ni mutagénica en una batería estándar de pruebas, incluida la prueba de Ames para la mutagénesis bacteriana, la prueba de aberración cromosómica utilizando linfocitos periféricos humanos y la prueba de micronúcleos en ratón.

Deterioro de la fertilidad

No se han evaluado los efectos de la abaloparatida sobre la fertilidad femenina de forma preclínica. No se observaron efectos adversos de abaloparatida sobre la fertilidad masculina en ratas macho. En un estudio de fertilidad en ratas macho, se administró abaloparatida mediante inyección subcutánea 2 semanas antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y durante aproximadamente 2 semanas después del período de apareamiento (durante un total de 6 semanas) a dosis de 10, 25 y 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. La abaloparatida no causó efectos adversos sobre el apareamiento, los índices de fertilidad, la tasa de concepción, el peso de los órganos reproductivos o los parámetros de esperma hasta 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (28 veces la exposición sistémica observada en humanos tras la dosis subcutánea recomendada de 80 mcg (según las comparaciones del AUC).

13.2 Toxicología y farmacología en animales

En estudios de toxicidad en ratas y monos de hasta 26 semanas y 39 semanas de duración, respectivamente, los hallazgos incluyeron vasodilatación, aumentos en el calcio sérico, disminuciones en el fósforo sérico y mineralización de las partes blandas a dosis ≥ 10 mcg/kg/día. La dosis de 10 mcg/kg/día dieron lugar a exposiciones sistémicas a la abaloparatida en ratas y monos que fueron 2 y 3 veces superiores, respectivamente, a la exposición en humanos a dosis subcutáneas diarias de 80 mcg.

Se evaluaron los efectos farmacológicos de la abaloparatida sobre el esqueleto en estudios de 12 y 16 meses en ratas y monos ovariectomizadas (OVX) a dosis de hasta 11 y 1 veces la exposición humana a la dosis subcutánea recomendada de 80 mcg, respectivamente (según las comparaciones del AUC). En estos modelos animales de osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento con abaloparatida dio lugar a aumentos dependientes de la dosis en la masa ósea en lugares vertebrales y/o no vertebrales, correlacionados con aumentos en la fuerza ósea. El efecto anabólico de la abaloparatida se debió al aumento predominante de la formación ósea osteoblástica y se demostró por aumentos del grosor trabecular y/o del grosor cortical debido a la aposición ósea endotelial. La abaloparatida mantuvo o mejoró la calidad ósea en todas las zonas esqueléticas evaluadas y no causó ningún defecto de mineralización.

En un estudio de 8 semanas en ratas macho orquiectomizados (ORX) con deficiencia de andrógenos, se examinaron los efectos de 5 y 25 mcg/kg/día de abaloparatida (≥ 47 veces las exposiciones clínicas según el AUC) en la formación ósea, la masa ósea y la fuerza ósea. La abaloparatida indujo la formación ósea y mejoró la densidad mineral ósea cortical y trabecular, la geometría y la arquitectura sin aumentar los parámetros de reabsorción ósea.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudio de eficacia en mujeres con osteoporosis posmenopáusica

La eficacia de TYMLOS para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en el estudio 003 (NCT 01343004), un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 18 meses de duración en mujeres posmenopáusicas de 49 a 86 años (media de edad de

69 años) que fueron aleatorizadas para recibir TYMLOS 80 mcg (N = 824) o placebo (N = 821) administrados por vía subcutánea una vez al día. Aproximadamente el 80 % de las pacientes eran caucásicas, el 16 % eran asiáticas y el 3 % eran de raza negra; el 24 % eran hispanas. Al inicio, las puntuaciones T medias fueron -2.9 en la columna lumbar, -2.1 en el cuello femoral y -1.9 en la cadera completa. Al inicio, el 24 % de las pacientes presentaba al menos una fractura vertebral prevalente y el 48 % presentaba al menos una fractura no vertebral previa. Las pacientes tomaban calcio suplementario diario (500 a 1000 mg) y vitamina D (400 a 800 UI).

El estudio de eficacia se amplió como estudio 005 (NCT 01657162), un estudio abierto en el que las pacientes ya no recibían TYMLOS o placebo, pero se mantuvieron en su grupo de tratamiento aleatorizado original y recibieron 70 mg de alendronato semanalmente, con suplementos de calcio y vitamina D durante 6 meses. En el estudio 005 se incluyó a 1139 pacientes, lo que representa el 92 % de las pacientes que completaron el estudio 003. Esto incluyó a 558 pacientes que habían recibido previamente TYMLOS y a 581 pacientes que habían recibido previamente placebo. El conjunto de datos de eficacia acumulados de 25 meses incluyó 18 meses de exposición a TYMLOS o placebo en el estudio 003, 1 mes sin tratamiento, seguido de 6 meses de tratamiento con alendronato en el estudio 005. El estudio 005 se continuó hasta completar 18 meses de exposición adicional al alendronato durante los cuales las pacientes ya no estaban enmascaradas a su grupo de tratamiento original del estudio 003.

Efecto sobre nuevas fracturas vertebrales

El criterio de valoración principal fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes tratadas con TYMLOS en comparación con placebo. TYMLOS produjo una reducción significativa de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en comparación con el placebo a los 18 meses (0.6 % de TYMLOS en comparación con el 4.2 % de placebo, $p < 0.0001$). La reducción del riesgo absoluto de nuevas fracturas vertebrales fue del 3.6 % a los 18 meses y la reducción del riesgo relativo fue del 86 % para TYMLOS en comparación con placebo (Tabla 3). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 25 meses fue del 0.6 % en las pacientes tratadas con TYMLOS y después con alendronato, en comparación con el 4.4 % en las pacientes tratadas con placebo y después con alendronato ($p < 0.0001$). La reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales a los 25 meses fue del 87 % en las pacientes tratadas con TYMLOS y después con alendronato, en comparación con las pacientes tratadas con placebo y después con alendronato, y la reducción del riesgo absoluto fue del 3.9 % (Tabla 3). Después de 24 meses de terapia abierta con alendronato, se mantuvo la reducción del riesgo de fracturas vertebrales lograda con la terapia con TYMLOS.

Tabla 3: Porcentaje de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con nuevas fracturas vertebrales (población por intención de tratar modificada)*†

	Porcentaje de mujeres posmenopáusicas con fracturas		Reducción del riesgo absoluto (%) (CI del 95 %‡)	Reducción del riesgo relativo (%) (CI del 95 %‡)
	TYMLOS (N = 690*) (%)	Placebo (N = 711*) (%)		
0-18 meses	0.6	4.2	3.6 (2.1, 5.4)	86 (61, 95)
	TYMLOS/alendronato (N = 544†) (%)	Placebo/alendronato (N = 568†) (%)		
0-25 meses	0.6	4.4	3.9 (2.1, 5.9)	87 (59, 96)

* Incluye a pacientes que se sometieron a radiografías de columna vertebral antes y después del tratamiento en el estudio 003

† Incluye a pacientes que se sometieron a radiografías de columna vertebral antes y después del tratamiento en el estudio 005

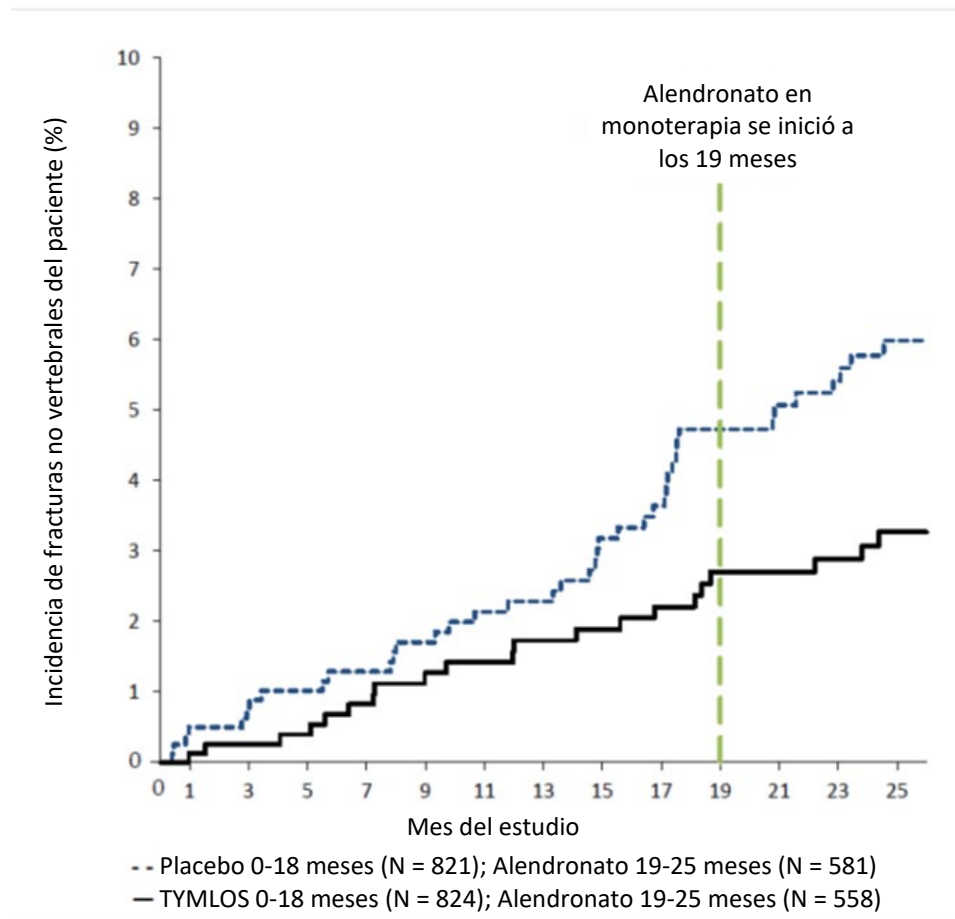
‡ Intervalo de confianza

Efecto sobre las fracturas no vertebrales

TYMLOS dio lugar a una reducción significativa de la incidencia de fracturas no vertebrales al final de los 18 meses de tratamiento más 1 mes de seguimiento en el que no se administró el fármaco (2.7 % para las pacientes tratadas con TYMLOS en comparación con 4.7 % de las pacientes tratadas con placebo). La reducción del riesgo relativo de fracturas no vertebrales con TYMLOS en comparación con placebo fue del 43 % (prueba del orden logarítmico $p = 0.049$) y la reducción del riesgo absoluto fue del 2.0 %.

Después de 6 meses de tratamiento con alendronato en el estudio 005, la incidencia acumulada de fracturas no vertebrales a los 25 meses fue del 2.7 % para las mujeres en el anterior grupo de TYMLOS, en comparación con el 5.6 % para las mujeres en el anterior grupo de placebo (Figura 1). A los 25 meses, la reducción del riesgo relativo en las fracturas no vertebrales fue del 52 % (prueba del orden logarítmico $p = 0.017$) y la reducción del riesgo absoluto fue del 2.9 %.

Figura 1: Incidencia acumulada de fracturas no vertebrales* durante 25 meses (población con intención de tratar)†



* Se excluyen las fracturas del esternón, la rótula, los dedos de los pies, los dedos de las manos, el cráneo y la cara, así como las asociadas a traumatismos graves.

† Incluye a los pacientes aleatorizados en el estudio 003

TYMLOS demostró reducciones uniformes en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, independientemente de la edad, los años desde la menopausia, la presencia o ausencia de fracturas previas (vertebrales, no vertebrales) y la densidad mineral ósea al inicio.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (BMD)

El tratamiento con TYMLOS durante 18 meses en el estudio 003 produjo aumentos significativos de la densidad mineral ósea en comparación con el placebo en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral, cada uno con un valor de $p < 0.0001$ (Tabla 4). Se observaron hallazgos similares tras 6 meses de tratamiento con alendronato en el estudio 005 (Tabla 4).

Tabla 4: Cambios porcentuales medios en la densidad mineral ósea (BMD) desde el inicio hasta el criterio de valoración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (población por intención de tratar)*†‡

	TYMLOS (N = 824*) (%)	Placebo (N = 821*) (%)	Diferencia de tratamiento (%) (CI del 95 %[§])
18 meses			
Columna lumbar	9.2	0.5	8.8 (8.2, 9.3)
Cadera completa	3.4	-0.1	3.5 (3.3, 3.8)
Cuello femoral	2.9	-0.4	3.3 (3.0, 3.7)
	TYMLOS/Alendronat o (N = 558[†]) (%)	Placebo/alendronato (N = 581[†]) (%)	
25 meses			
Columna lumbar	12.8	3.5	9.3 (8.6, 10.1)
Cadera completa	5.5	1.4	4.1 (3.7, 4.5)
Cuello femoral	4.5	0.5	4.1 (3.6, 4.6)

* Incluye a las pacientes aleatorizadas en el estudio 003

† Incluye a las pacientes inscritas en el estudio 005

‡ Imputación de la última observación

§ Intervalo de confianza

No hubo evidencia de diferencias en los efectos de TYMLOS sobre la densidad mineral ósea entre los subgrupos definidos por edad, años desde la menopausia, raza, etnia, región geográfica, presencia o ausencia de fractura previa (vertebral, no vertebral) y densidad mineral ósea al inicio.

Efecto sobre la histología ósea

Se obtuvieron muestras de biopsia ósea de 71 pacientes con osteoporosis después de 12-18 meses de tratamiento (36 en el grupo de TYMLOS y 35 en el grupo de placebo). De las biopsias obtenidas, 55 fueron adecuadas para la evaluación cuantitativa de la histomorfometría (27 en el grupo de TYMLOS y 28 en el grupo de placebo). La evaluación histológica cualitativa y cuantitativa mostró una arquitectura ósea normal y ausencia de evidencia de hueso entretejido, fibrosis medular o defectos de mineralización.

14.2 Hombres con osteoporosis

La eficacia de TYMLOS para el tratamiento de hombres con osteoporosis se evaluó en el estudio 019 (NCT 03512262), un ensayo clínico de 12 meses, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en hombres de 42 a 85 años (edad media de 68 años) que fueron aleatorizados para recibir TYMLOS 80 mcg (N = 149) o placebo (N = 79) administrados por vía subcutánea una vez al día. Aproximadamente el 95 % de los pacientes eran caucásicos, el 4 % eran asiáticos y <1 % (0,4 %) eran negros; el 16 % eran hispanos. Al inicio, las puntuaciones T medias fueron -2,1 en la columna lumbar, -2,1 en el cuello femoral y -1,7 en la cadera completa. Los pacientes tomaban calcio suplementario diario (500 a 1000 mg) y vitamina D (400 a 800 UI).

Efecto sobre la densidad mineral ósea (BMD)

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual desde el inicio en la densidad mineral ósea de columna lumbar a los 12 meses en pacientes tratados con TYMLOS en comparación con placebo. El tratamiento con TYMLOS durante 12 meses en el estudio 019 produjo aumentos significativos de la densidad mineral ósea en comparación con el placebo en la columna lumbar, la cadera completa y el cuello femoral, cada uno con un valor de $p < 0.0001$ (Tabla 5).

Tabla 5: Cambios porcentuales medios en la densidad mineral ósea (BMD) desde el inicio hasta los 12 meses en hombres con osteoporosis (población con intención de tratar)

	TYMLOS (N = 149*) (%)	Placebo (N = 79*) (%)	Diferencia de tratamiento (%) (CI del 99 %[†])
12 meses			
Columna lumbar	8.5	1.2	7.3 (5.1, 9.6)
Cadera completa	2.1	<0.1	2.1 (1.0, 3.2)
Cuello femoral	3.0	0.2	2.8 (1.4, 4.2)

* Incluye a los pacientes aleatorizados en el estudio 019

[†] Intervalo de confianza

No hubo evidencia de diferencias en los efectos de TYMLOS sobre la densidad mineral ósea en el mes 12 entre los subgrupos definidos por edad, raza, etnia, región geográfica, presencia o ausencia de fractura previa y densidad mineral ósea al inicio.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

16.1 ¿Cómo se suministra?

La inyección de TYMLOS (abaloparatida) es una solución transparente e incolora, disponible en forma de pluma desechable de un solo uso (NDC 70539-001-01) previamente montada y envasada en una caja de cartón (NDC 70539-001-02) con las instrucciones de uso y la guía del medicamento. Cada pluma desechable contiene un cartucho de vidrio que contiene 3120 mcg de abaloparatida en 1.56 ml (2000 mcg/ml). Cada pluma proporciona un suministro para 30 días para una inyección una vez al día de 80 mcg de abaloparatida en 40 mcl.

No se incluyen agujas estériles.

16.2 Almacenamiento y manipulación

- Antes del primer uso, conservar TYMLOS en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).
- Después del primer uso, conservar durante un máximo de 30 días a entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F).
- No congelar ni someter a calor.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indicar al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Riesgo de osteosarcoma

Indicar a los pacientes que el ingrediente activo de TYMLOS, abaloparatida, causó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de osteosarcoma en ratas macho y hembra y que se desconoce si TYMLOS causará osteosarcoma en humanos [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Indicar a los pacientes que notifiquen de inmediato los signos y síntomas de un posible osteosarcoma, como dolor localizado persistente o aparición de una nueva masa de tejido blando sensible al tacto.

Hipercalcemia

Indicar a los pacientes que TYMLOS puede causar hipercalcemia y comentar los síntomas (p. ej., náuseas, vómitos, estreñimiento, letargo, debilidad muscular) [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Indicar a los pacientes que notifiquen de inmediato los signos y síntomas de hipercalcemia.

Hipotensión ortostática

Indicar a los pacientes que se sienten o se recuesten si sienten mareo o palpitaciones después de la inyección hasta que sus síntomas se resuelvan. Si estos síntomas persisten o empeoran, aconsejar a los pacientes que consulten a su proveedor de atención médica antes de continuar con el tratamiento. [ver *Posología y administración (2.2)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, disnea o urticaria [ver *Contraindicaciones (4)* y *Reacciones adversas (6.2)*].

Uso de la pluma TYMLOS

Indicar a los pacientes y cuidadores que administran TYMLOS cómo usar correctamente la pluma de TYMLOS y a seguir las recomendaciones para la eliminación de objetos punzantes [ver *Posología y administración (2.2)*]. Indicar a los pacientes que no compartan su pluma o agujas TYMLOS con otros pacientes y que no transfieran el contenido de la pluma a una jeringa.

Indicar a los pacientes que cada pluma TYMLOS puede usarse durante un máximo de 30 días, y que debe desecharse después del período de uso de 30 días, incluso si todavía contiene solución sin usar [ver *Cómo se suministra/almacenamiento y manipulación (16.2)*].

Fabricado para:

Radius Health, Inc.

22 Boston Wharf Road, 7th Floor

Boston, MA 02210, EE. UU.

TYMLOS es una marca comercial registrada de Radius Health, Inc.

Copyright © 2023, Radius Health, Inc. Todos los derechos reservados.

Revisado: Diciembre de 2023

(US-PI-000001-v10.0) TYM-US-06176 05/24