

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kauliv 20 микрограма/80 микролитра инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза 80 микролитра съдържа 20 микрограма терипаратид*.

Всеки патрон с 3 ml разтвор съдържа 750 микрограма терипаратид (teriparatide) (отговарящи на 250 микрограма на ml).

*Терипаратид rhPTH(1-34), произведен в *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, е идентичен с 34 N-терминалната аминокиселинна последователност на ендогенния човешки паратиреоиден хормон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Безцветен, бистър, инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kauliv е показан при възрастни.

Лечение на остеопороза при постменопаузални жени и при мъже с повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1). При постменопаузални жени е наблюдавано значително редуциране честотата на вертебралните и невертебрални фрактури, но не и тези на бедрената кост.

Лечение на остеопороза, свързана с продължително системно лечение с глюкокортикоиди при жени и мъже с повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Kauliv е 20 микрограма, приложени веднъж дневно.

Пациентите трябва да получават допълнително калций и витамин D в случай, че техният прием с храната е неадекватен (недостатъчен).

Максималната обща продължителност на лечение с терипаратид трябва да бъде 24 месеца (вж. точка 4.4). 24-месечният курс на лечение с терипаратид не трябва да се повтаря през останалата част от живота на пациента.

След преустановяване на лечението с терипаратид пациентите могат да продължат с друго лечение на остеопорозата.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима промяна на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Терипаратид не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терипаратид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Не се изисква повишено внимание при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 5.3). Затова терипаратид трябва да се използва с повишено внимание.

Педиатрична популация и по-млади възрастни с отворени епифизи

Безопасността и ефикасността на терипаратид при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Терипаратид не трябва да се прилага при педиатрични пациенти (под 18 години) или по-млади възрастни, при които епифизите все още не са затворени.

Начин на приложение

Кauliv трябва да се прилага веднъж дневно чрез подкожно инжектиране в областта на бедрото или корема.

Пациентите трябва да бъдат обучени да използват правилна техника на инжектиране (вж. точка 6.6). Относно указания във връзка с лекарствения продукт, преди приложение (вж. точка 6.6). Налице са указания за употреба, които са приложени в картонената опаковка на писалката, за инструктиране на пациентите относно правилното използване на писалката.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.4 и точка 4.6).
- Съществуваща преди хиперкалциемия.
- Тежко бъбречно увреждане.
- Метаболитни заболявания на костите (включително хиперпаратиреоидизъм и болест на Paget на костите), различни от първична остеопороза или глюкокортикоид-индуцирана остеопороза.
- Необяснимо покачване на алкалната фосфатаза.
- Предшестваща външна лъчетерапия или имплантирана радиационна терапия на скелета.
- Пациентите със злокачествено заболяване на скелета или костни метастази трябва да бъдат изключени от лечението с терипаратид.

4.4 Специални противопоказания и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Серумен калций и калций в урината

При нормокалциемични пациенти са наблюдавани леки и преходни повишавания на серумните

концентрации на калций след инжектиране на терипаратид. Серумните концентрации на калций достигат своя максимум в рамките на 4 до 6 часа и се връщат до изходните стойности

16 до 24 часа след всяка доза терипаратид. Следователно, ако се вземат кръвни проби за измерване на серумния калций, това трябва да става поне 16 часа след последната инжекция терипаратид. По време на лечението не е изисква редовно проследяване на калция.

Терипаратид може да доведе до леки повишавания на калция, отделен с урината, но по време на клинични проучвания честотата на хиперкалциурията не се различава от тази при пациентите от групата на плацебо.

Уролитиаза

Терипаратид не е проучван при пациенти с активна уролитиаза. Терипаратид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активна или скорошна уролитиаза, поради възможността за екзацербация на това състояние.

Ортостатична хипотония

При краткотрайни клинични изпитвания с терипаратид са наблюдавани изолирани епизоди на преходна ортостатична хипотония. Обикновено, това състояние започва в рамките на 4 часа от приложението на дозата и преминава спонтанно в рамките от няколко минути до няколко часа. Когато се наблюдава преходна ортостатична хипотония, тя се появява при приложението на първите няколко дози, преминава при поставянето на пациента в легнало положение и не е причина за преустановяване на по-нататъшното лечение.

Бъбречно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

Популация на по-млади възрастни

Ограничен е опитът при популацията на по-млади възрастни, включително пременопаузални жени (вж. точка 5.1). Лечението трябва да започва само, ако ползата несъмнено превишава рисковете при тази популация.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция при употреба на терипаратид. Ако настъпи бременност, прилагането на терипаратид трябва да се преустанови.

Продължителност на лечението

Проучвания при плъхове показват повишаване честотата на остеосарком при продължително приложение на терипаратид (вж. точка 5.3). До получаването на допълнителни клинични данни, препоръчителното време на лечение от 24 месеца не трябва да бъде превишавано.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При проучване с 15 здрави доброволци, приемащи ежедневно дигоксин до достигане на стационарно състояние, единична доза терипаратид не води до промяна на сърдечните ефекти на дигоксин. Въпреки това, докладваните спорадични случаи предполагат, че хиперкалциемията може да предразположи пациентите към дигиталисова токсичност. Поради

преходните повишения на серумния калций от терипаратид, терипаратид трябва да се прилага с внимание при пациенти, приемащи дигиталис.

Терипаратид е оценяван по време на фармакодинамични проучвания за взаимодействие с хидрохлоротиазид. Не са установени клинично значими взаимодействия.

Едновременното приложение с ралоксифен или хормонозаместително лечение с терипаратид не променя ефектите на терипаратид върху серумния калций или калция в урината, както и клиничните нежелани събития.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция при употреба на терипаратид. Ако настъпи бременност, прилагането на Kauliv трябва да се преустанови.

Бременност

Kauliv е противопоказан за употреба при бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Kauliv е противопоказан за употреба по време на кърмене. Не е известно дали терипаратид се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

Проучванията при зайци показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ефектът на терипаратид върху развитието на човешкия фетус не е изследван. Потенциалният риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kauliv не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти е наблюдавана преходна ортостатична хипотония или замаяност. Тези пациенти трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини до отминаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с терипаратид, са гадене, болки в крайниците, главоболие и замаяност.

Нежеланите лекарствени реакции, представени в таблица

От пациентите, участвали в проучванията с терипаратид, при 82,8% от пациентите, получавали терипаратид, и 84,5% от пациентите, получавали плацебо, е съобщено поне 1 нежелано събитие.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с употребата на терипаратид в клинични проучвания за остеопороза и при постмаркетингова експозиция, са обобщени в таблицата по-долу.

Използвано е следното споразумение за класифициране на нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 1. Нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия
	Нечести	Хиперкалциемия над 2,76 mmol/l, хиперурикемия
	Редки	Хиперкалциемия над 3,25 mmol/l
Психични нарушения	Чести	Депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Световъртеж, главоболие, ишиас, синкоп
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Тахикардия
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Емфизем
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, повръщане, хиатална херния, гастроезофагеална рефлуксна болест
	Нечести	Хемороиди
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Увеличено потене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	болка в крайниците
	Чести	Мускулни крампи
	Нечести	Миалгия, артралгия, спазми/болка в гърба*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Уринарна инконтиненция, полиурия, спешни позиви за уриниране, нефролитиаза
	Редки	Бъбречна недостатъчност/увреждане

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, болка в гърдите, астения, леки и преходни събития на мястото на инжектиране, включително болка, подуване, еритем, локални синини, сърбеж и леко кървене на мястото на инжектиране
	Нечести	Еритем на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране
	Редки	Възможни алергични събития скоро след инжектирането: остра диспнея, оток на устната кухина/лицето, генерализирана уртикария, болка в гърдите, оток (предимно периферен)
Изследвания	Нечести	Повишаване на телесното тегло, сърдечен шум, повишаване на алкалната фосфатаза

* Сериозни случаи на крампи или болка в гърба са съобщавани в рамките на минути от инжектирането.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания са съобщавани следните реакции с $\geq 1\%$ разлика в честотата от плацебо: вертиго, гадене, болка в крайниците, замаяност, депресия, диспнея.

Терипаратид повишава серумните концентрации на пикочната киселина. В клинични проучвания, при 2,8% от пациентите на терипаратид са наблюдавани серумни концентрации на пикочната киселина над горната граница на нормата в сравнение с 0,7% от пациентите в групата на плацебо. Въпреки това, хиперурикемията не води до повишаване честотата на подагра, артралгия или уролитиаза.

Има вероятност да се наблюдават антитела срещу лекарството, ако има такива, в съответствие с други лекарствени продукти, съдържащи терипаратид. Няма данни за реакции на свръхчувствителност, алергични реакции, ефекти върху серумния калций или ефекти върху костната минерална плътност (КМП).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Презодиране

Признаци и симптоми

Терипаратид е прилаган в единични дози до 100 микрограма и като многократно прилагани дози до 60 микрограма/дневно за 6 седмици.

Ефектите, които може да се очакват в случай на презодиране, включват забавена хиперкалциемия и риск от ортостатична хипотония. Могат да се наблюдават също гадене, повръщане, замаяност и главоболие.

Опит с презодиране на основата на спонтанни съобщения в постмаркетинговия период

При постмаркетинговите спонтанни съобщения има случаи на грешка при прилагането на продукта, при която цялото съдържание на една писалка (до 750 микрограма) с терипаратид е приложено като единична доза. Съобщените преходни събития включват гадене, слабост/летаргия и хипотония. В някои от случаите на предозиране не са наблюдавани нежелани ефекти. Не са докладвани смъртни случаи, свързани с предозиране.

Лечение на предозирането

Няма специфичен антидот на терипаратид. Лечението при предполагаемо предозиране трябва да включва временно преустановяване приложението на терипаратид, проследяване на серумния калций и предприемането на съответни поддържащи мерки, като хидратация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциева хомеостаза, паратироидни хормони и аналози, АТС код: N05AA02.

Кauliv е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Ендогенният, съдържащ 84 аминокиселини, паратиреоиден хормон (PTH) е основен регулатор на калциевия и фосфатен метаболизъм в костите и бъбреците. Терипаратид (rh PTH (1-34)) е активен фрагмент (1-34) от ендогенния човешки паратиреоиден хормон. Физиологичните действия на PTH включват стимулиране формирането на кост чрез директни ефекти върху формиращите костта клетки (остеобласти), индиректно повишаване на интестиналната абсорбция на калций и повишаване на тубулната реабсорбция на калций и екскрецията на фосфати през бъбреците.

Фармакодинамични ефекти

Терипаратид е костноформиращо средство за лечение на остеопороза. Ефектите на терипаратид върху скелета зависят от особеностите на системната експозиция. Приложение на терипаратид веднъж дневно повишава отлагането на нова костна тъкан в трабекуларната и кортикална костна повърхност чрез преференциално стимулиране на остеобластната спрямо остеокластната активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Рискови фактори

Независимите рискови фактори, напр., ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, фамилна анамнеза за бедрени фрактури, повишен костен метаболизъм и нисък ИТМ, трябва да се имат предвид при идентифицирането на жените и мъжете с повишен риск от фрактури при остеопороза, които могат да имат полза от лечението.

Пременопаузални жени с глюкокортикоид-индуцирана остеопороза трябва да се считат за изложени на висок риск за фрактури, ако имат преобладаваща фрактура или комбинация от рискови фактори, които ги определят с висок риск за фрактура (напр., ниска костна плътност [напр., T скор ≤ -2], продължително лечение с високи дози глюкокортикоиди [напр., $\geq 7,5$ mg/дневно за поне 6 месеца], висока активност на подлежащо заболяване, ниски нива на половите хормони).

Постменопаузална остеопороза

Основното проучване включва 1 637 постменопаузални жени (средна възраст 69,5 години). На изходно ниво 90% от пациентките са били с една или повече вертебрални фрактури и при средна вертебрална КМП 0,82 g/cm² (еквивалентно на Т-скор = -2,6). На всички пациентки е прилаган 1 000 mg калций дневно и най-малко 400 IU витамин D дневно. Резултатите от до 24-месечното (медиана: 19 месеца) лечение с терипаратид показват статистически значима редукция на фрактурите (Таблица 2). За предотвратяването на една или повече нови вертебрални фрактури, 11 жени са лекувани за средно 19 месеца.

Таблица 2. Честота на фрактури при постменопаузални жени

	Плацебо (N = 544) (%)	Терипаратид (N = 541) (%)	Относителен риск (95% CI) спрямо плацебо
Нови вертебрални фрактури (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22, 0,55)
Множествени вертебрални фрактури (≥ 1) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09, 0,60)
Невертебрални фрактури поради падане ^c	5,5%	2,6% ^b	0,47 (0,25, 0,87)
Големи невертебрални фрактури поради падане ^c (бедро, лъчева кост, лакътна кост, ребра и таз)	3,9%	1,5% ^b	0,38 (0,17, 0,86)

Съкращения: N = брой пациенти, рандомизирано определени към всяка терапевтична група; CI = доверителен интервал

^a Честотата на вертебрални фрактури е оценена при 448 плацебо- и при 444 пациенти на терипаратид, които имат рентгенографии на гръбначния стълб на изходно ниво и в периода на последващото наблюдение.

^b $p \leq 0,001$ сравнено с плацебо.

^c Не се наблюдава значително намаляване на случаите на бедрени фрактури. $p \leq 0,025$ сравнено с плацебо.

След 19 месечно (медиана) лечение, КМП нараства в лумбалната част на гръбначния стълб и тазобедрената област, съответно с 9% и 4% в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Проследяване след лечението: След лечението с терипаратид, 1 262 постменопаузални жени от основното проучване са включени в проучване за проследяване. Основната цел на това проучване е събирането на данни относно безопасността на терипаратид. През периода на наблюдение е разрешено прилагането на друго лечение на остеопорозата и е проведена допълнителна оценка на вертебралните фрактури.

По време на период с медиана 18 месеца, последвал след прекратяване на лечението с терипаратид, е установена 41% редукция ($p = 0,004$) спрямо плацебо по отношение на броя пациенти с минимум една нова вертебрална фрактура.

В отворено проучване 503 постменопаузални жени с тежка остеопороза и фрактура поради падане в рамките на предходните 3 години (83% са получили предшествашо лечение за остеопороза) са лекувани с терипаратид за до 24 месеца. На 24-я месец средното повишение на КМП от изходното в лумбалната област на гръбначния стълб, на тазобедрената област и на бедрената шийка е съответно 10,5%, 2,6% и 3,9%. Средното повишение на КМП от 18-я до 24-я месец е 1,4%, 1,2% и 1,6% съответно в лумбалната област на гръбначния стълб, тазобедрената област и бедрената шийка.

24-месечно, рандомизирано, двойносляпо, контролирано със сравнителен продукт проучване фаза 4 включва 1 360 постменопаузални жени с установена остеопороза. 680 пациентки са рандомизирани да получават терипаратид, и 680 пациентки са рандомизирани да получават

перорално ризедронат 35 mg/седмично. На изходно ниво жените са на средна възраст 72,1 години с преобладаващо вертебрални фрактури с медиана 2; 57,9% от пациентките са получавали предшестващо лечение с бифосфонати и 18,8% приемат съпътстващо лечение с глюкокортикоиди по време на проучването. 1 013 (74,5%) пациентки завършват 24-месечния период на проследяване. Средната (медианата на) кумулативна доза на глюкокортикоид е 474,3 (66,2) mg в рамото, получаващо терипаратид и 898,0 (100,0) mg в рамото, получаващо ризедронат. Средният (медианата на) прием на витамин D за рамото, получаващо терипаратид, е 1 433 IU/дневно (1 400 IU/дневно), а за рамото, получаващо ризедронат, е 1 191 IU/дневно (900 IU/дневно). За пациентките, които са имали рентгенографии на гръбначния стълб в началото на проучването и в периода на проследяване, честотата на нови вертебрални фрактури е 28/516 (5,4%) при пациентките, лекувани с терипаратид, и 64/533 (12,0%) при пациентките, лекувани с ризедронат, относителен риск (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. Кумулативната честота от сборни данни за клинични фрактури (клинични вертебрални и невертебрални фрактури) е 4,8% при пациентките, лекувани с терипаратид, и 9,8% при пациентките, лекувани с ризедронат, коефициент на риск (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Остеопороза при мъжете

437 пациенти (средна възраст 58,7 години) са включени в клинично проучване за мъже с хипогонадна (определена като нисък сутрешен свободен тестостерон или повишени FSH или LH) или идопатична остеопороза. Изходните стойности на средните T-скорни на КМП на гръбначния стълб и бедрената шийка са -2,2 и -2,1, съответно. Изходно 35% от пациентите имат вертебрална фрактура, а 59% имат невертебрална фрактура.

На всички пациенти е назначен 1 000 mg калций дневно и най-малко 400 IU витамин D дневно. За три месеца е установено значително повишаване на КМП в областта на лумбалните прешлени. След 12 месеца КМП в лумбалната част на гръбначния стълб и тазобедрената област е нараснала съответно с 5% и 1%, в сравнение с плацебо. Въпреки това, не е установен значим ефект върху честотата на фрактурите.

Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

Ефективността на терипаратид при мъже и жени (N=428), получаващи продължително системно лечение с глюкокортикоиди (еквивалентно на 5 mg или повече преднизон за поне 3 месеца), е показана в 18-месечното от първоначална фаза на 36-месечно, рандомизирано, двойносляпо, контролирано със сравнителен продукт (алендронат 10 mg/дневно) проучване. Двадесет и осем процента от пациентите на изходно ниво са имали една или повече вертебрални фрактури, диагностицирани рентгенологично. На всички пациенти са прилагани 1 000 mg калций дневно и 800 IU витамин D дневно.

Това проучване включва постменопаузални жени (N=277), пременопаузални жени (N=67) и мъже (N=83). На изходно ниво постменопаузалните жени са на средна възраст 61 години, имат средна КМП T-скор -2,7 на лумбалния отдел на гръбначния стълб, медиана на еквивалентна доза преднизон 7,5 mg/дневно и 34% са имали една или повече вертебрални фрактури, диагностицирани рентгенологично; пременопаузалните жени са на средна възраст 37 години, имат средна КМП T- скор -2,5 на лумбалния отдел на гръбначния стълб, медиана на еквивалентна доза преднизон 10 mg/дневно и 9% са имали една или повече вертебрални фрактури, диагностицирани рентгенологично; а мъжете са на средна възраст 57 години, имат средна КМП T-скор -2,2 на лумбалния отдел на гръбначния стълб, медиана на еквивалентна доза преднизон 10 mg/дневно и 24% са имали една или повече вертебрални фрактури, диагностицирани рентгенологично.

Шестдесет и девет процента от пациентите завършват 18-месечната първоначална фаза. В крайната точка на 18-я месец терипаратид сигнификантно повишава КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб (7,2%) в сравнение с алендронат (3,4%) ($p < 0,001$). Терипаратид повишава КМП на тазобедрената област (3,6%) в сравнение с алендронат (2,2%) ($p < 0,01$), както и на бедрената шийка (3,7%) в сравнение с алендронат (2,1%) ($p < 0,05$). При пациенти, лекувани с терипаратид, КМП в лумбалната област на гръбначния стълб, тазобедрената област и бедрената шийка се повишава между 18-я и 24-я месец с допълнителни 1,7%, 0,9%, и 0,4%, съответно.

На 36-я месец анализ на рентгенограмите на гръбначния стълб на 169 пациенти, лекувани с алендронат, и на 173 пациенти, лекувани с терипаратид, показва, че 13 пациенти в групата с алендронат (7,7%) са претърпели нова вертебрална фрактура в сравнение с 3 пациенти в групата с терипаратид (1,7%) ($p=0,01$). Освен това 15 от 214 пациенти в групата с алендронат (7,0%) са претърпели невертебрална фрактура в сравнение с 16 от 214 пациенти в групата с терипаратид (7,5%) ($p=0,84$).

При пременопаузалните жени повишението на КМП от изходно ниво до 18-я месец е сигнификантно по-голямо в групата с терипаратид, в сравнение с групата с алендронат в лумбалния отдел на гръбначния стълб (4,2% спрямо -1,9%; $p<0,001$) и в тазобедрената област (3,8% спрямо 0,9%; $p=0,005$). Все пак, не е показан сигнификантен ефект върху честотата на фрактурите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 1,7 l/kg. Полуживотът на терипаратид е приблизително 1 час при подкожно приложение и отразява времето, необходимо за абсорбция от мястото на приложение.

Биотрансформация

Не са провеждани проучвания върху метаболизма и екскрецията на терипаратид, но се смята, че периферният метаболизъм на паратиреоидният хормон се осъществява предимно в черния дроб и бъбреците.

Елиминиране

Терипаратид се елиминира посредством хепатален и екстрахепатален клирънс (приблизително 62 l/час при жени и 94 l/час при мъже).

Старческа възраст

Не са установени различия във фармакокинетиката на терипаратид във връзка с възрастта (между 31 и 85 години). Не е необходима промяна на дозата въз основа на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Терипаратид не е показал генотоксичност при стандартен набор от тестове. Не са установени тератогенни ефекти при плъхове, мишки и зайци. Не са наблюдавани значими ефекти при прилагане на терипаратид в дневни дози от 30 до 1 000 микрограма/kg при бременни плъхове или мишки. Фетална резорбция и намалена големина на котилото, обаче, се наблюдават при бременни зайци, на които са прилагани дневни дози от 3 до 100 микрограма/kg. Ембриотоксичността, наблюдавана при зайци, може да е свързана с тяхната много по-голямата чувствителност към ефектите на РТН върху йонизиращия калций в кръвта в сравнение с гризачите.

При плъхове системното ежедневно приложение води до доза-зависимо свръхобразуване на костна тъкан и повишена честота на остеосарком, най-вероятно в резултат на епигенетичен механизъм. Терипаратид не повишава честотата на който и да е друг тип неоплазия при плъхове. Поради различията във физиологията на костите при плъховете и човека, клиничната значимост на тези данни вероятно е малка. Не са наблюдавани костни тумори при овариоектомирани маймуни, лекувани за период от 18 месеца или по време на 3-годишния период на проследяване след прекратяване на лечението. В допълнение на това, по време на клиничните проучвания или при проследяването след лечението, не е наблюдавана появата на

остеосаркоми.

Проучванията при животни показват, че силно намаленият чернодробен кръвоток понижава експозицията на РТН към основната делителна система (Купферовите клетки) и последващият клирънс на РТН(1-84).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Манитол
Метакрезол
Безводен натриев ацетат
Разредена хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липсата на проучвания относно съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

24 месеца

Химична, физична и микробиологична стабилност при употреба е установена за 28 дни при температура 2-8°C.

След отваряне лекарственият продукт може да се съхранява максимум 28 дни в рамките на срока на годност при температура от 2°C до 8°C. След поставяне на патрона в писалката, т.е. писалката с поставен патрон, трябва да се върне в хладилника незабавно след употреба. Не съхранявайте писалката с прикрепена към нея игла. Не изваждайте патрона от писалката след първата употреба. Патронът в писалката може допълнително да се постави в торбичката, доставена с писалката, за да се предпази от светлина.

Съхранението на продукта при употреба за друг период и при други условия, остава на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. Патронът трябва да се съхранява във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията за съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml патрон (стъклен флакон тип I по USP) с бутало (бромобутил) и запечатващ диск (алуминиева обкатка и гумено покритие), опаковани в пластмасов блистер с гнездо, запечатан с фолио, които се доставят в картонена кутия.

Всеки патрон съдържа 3 ml инжекционен разтвор, съответстващо на 28 дози по 20 микрограма

(на 80 микролитра).

Видове опаковки: 1 патрон или 3 патрона.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Патроните Kauliv трябва да се използват единствено с писалка Kauliv, която е многодозова писалка за многократна употреба. С този лекарствен продукт не се предоставят игли.

Всеки патрон и писалка трябва да се използват само от един пациент. Писалката може да се използва с игли за писалка с размери 32 G 4 mm за еднократна употреба.

При всяка инжекция трябва да използва нова, стерилна игла.

Срокът на годност, отбелязан на етикета на патрона, трябва да бъде проверяван винаги преди поставянето му в писалката Kauliv. За да се избегнат лекарствени грешки е необходимо да се уверите, че датата, когато започва да се използва нов патрон, е най-малко 28 дни преди датата на изтичане на срока на годност.

Преди да използва писалката за първи път, пациентът трябва да прочете и разбере указанията за използване на писалката, които са приложени към писалката.

След всяка инжекция, писалката трябва да се върне в хладилника. След първата употреба, патрона не трябва да се изважда от писалката през 28-те дни на употреба. Не използвайте Kauliv, ако е замразяван.

Kauliv не трябва да се прехвърля в спринцовка. Празните патрони не трябва да се пълнят отново.

Kauliv не трябва да се използва, ако разтворът е мътен, оцветен или съдържа видими частици.

Датата на първото инжектиране трябва да бъде написана върху външната картонена опаковка на патрона Kauliv (вж. предвиденото място на опаковката: „Първа употреба“).

Писалката за многократна употреба Kauliv има селектор на дозата със звукови и визуални индикатори, за да се гарантира, че е зададена правилната доза за зареждане (P) и за задаване на дозата (D).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие на местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.
Themistokli Dervi, 3
Julia House, 1st Floor,
1066, Nicosia,
Кипър

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1710/001
EU/1/22/1710/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Stelis Biopharma Pvt. Ltd. (Unit-1)
Plot no.293 Bommasandra Jigani link Road,
Jigani Industrial area,
Anekal Taluk, Bengaluru – 560 105,
Индия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fairmed Healthcare GmbH
Maria-Goeppert-Strasse 3
23562 Luebeck
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

• **<Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.>

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ПАТРОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kauliv 20 микрограма/80 микролитра инжекционен разтвор
терипаратид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доза 80 микролитра съдържа 20 микрограма терипаратид.
Всеки патрон съдържа 28 дози по 20 микрограма (на 80 микролитра).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, безводен натриев ацетат, манитол, метакрезол, вода за инжекции,
разредена хлороводородна киселина (за корекция на рН) и натриев хидроксид (за корекция на
рН). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон
3 патрона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само с писалка Kauliv.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете патрона 28 дни след първата употреба. Не изваждайте патрона от писалката през
28-те дни на употреба. Патронът в писалката може допълнително да се постави в торбичката,

доставена с писалката, за да се предпази от светлина.
Първа употреба:/...../.....

Патрон 1. / /
Патрон 2. / /
Патрон 3. / /
{текстът в сиво се отнася за вид опаковка с 3 броя}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява. Съхранявайте патрона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi, 3
Julia House, 1st Floor,
1066, Nicosia,
Кипър

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1710/001 [1 патрон]

EU/1/22/1710/002 [3 патрона]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kauliv

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ФОЛИО ЗА ЗАПЕЧАТВАНЕ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kauliv 20 микрограма/80 микролитра инжекционен разтвор
терипаратид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Strides Pharma (Cyprus) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Подкожно приложение {1X}

s.c. приложение {3X}

Да се съхранява в хладилник

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kauliv 20 µg/80 µl инжекционен разтвор
терипаратид
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kauliv 20 микрограма/80 микролитра инжекционен разтвор терипаратид (teriparatide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Kauliv и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kauliv
3. Как да прилагате Kauliv
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kauliv
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 Какво представлява Kauliv и за какво се използва

Kauliv съдържа активното вещество терипаратид, което се използва за заздравяване на костите и намаляване на риска от фрактури посредством стимулиране на костообразуването.

Kauliv се използва за лечение на остеопороза при възрастни. Остеопорозата е заболяване, което може да направи Вашите кости тънки и чупливи. Това заболяване се среща предимно при жените след менопауза, но може също да се появи при мъже. Остеопорозата също е честа при пациенти, приемащи лекарства, наречени кортикостероиди.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Kauliv

Не използвайте Kauliv:

- ако сте алергичен към терипаратид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате високи нива на калций в кръвта (съществуваща хиперкалциемия).
- ако страдате от сериозни проблеми с бъбреците.
- ако имате рак на костите или други ракови заболявания, които се разпространяват (метастазират) в костите Ви.
- ако имате известни заболявания на костите. Ако имате костно заболяване, кажете на Вашия лекар.
- ако имате необяснимо високи нива на алкалната фосфатаза в кръвта си, което означава, че може да имате болестта на Пейджет на костите (заболяване с необичайни промени в костите). Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- ако сте провеждали лъчелечение, включващо костите Ви.
- ако сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Kauliv може да причини повишаване на количеството на калций в кръвта или урината Ви. Кажете на Вашия лекар или фармацевт преди и докато използвате Kauliv:

- ако имате продължително гадене, повръщане, констипация, безсилие или мускулна слабост. Това може да са белези на прекалено много калций в кръвта Ви.
- ако страдате от камъни в бъбреците или имате анамнеза за бъбречни камъни.
- ако страдате от бъбречни проблеми (умерено бъбречно увреждане).

Някои пациенти получават замайване или имат ускорено сърцебиене след първите няколко дози от Kauliv. За първите дози инжектирайте Kauliv там, където веднага можете да седнете или да легнете, ако получите замайване.

Препоръчителното време за лечение от 24 месеца не трябва да се превишава.

Преди да поставите патрон в писалката Kauliv, запишете в календара партидният номер (Lot) на патрона и датата на прилагане на първата инжекция и предоставяйте тази информация, когато съобщавате за нежелани реакции. Датата на първото инжектиране трябва също да бъде написана върху външната картонена опаковка на патрона Kauliv (виж предвиденото място на опаковката: „Първа употреба“) (вижте точка 3).

Kauliv не трябва да се прилага при възрастни във фаза на растеж.

Деца и юноши

Kauliv не трябва да се прилага при деца и юноши (под 18-годишна възраст).

Други лекарства и Kauliv

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е важно, защото някои лекарства (напр. дигоксин/дигиталис – лекарство, използвано за лечение на сърдечно заболяване) може да взаимодействат с терипаратид.

Бременност и кърмене

Не използвайте Kauliv, ако сте бременна или кърмите. Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате надежден метод срещу забременяване при употреба на Kauliv. Ако забременеете докато използвате Kauliv, употребата на Kauliv трябва да се преустанови. Съветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди приема на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да почувстват замаяност след инжектирането на Kauliv. В случай, че се почувствате замаян, Ви не трябва да шофирате или да използвате машини, докато не се почувствате по-добре.

Kauliv съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да прилагате Kauliv

Винаги прилагайте това лекарство точно така, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 20 микрограма (съответстващо на 80 микролитра), приложена веднъж дневно чрез инжектиране под кожата (подкожно инжектиране) в областта на бедрото или корема.

За да не забравяте инжектирането на Вашето лекарство, поставяйте инжекцията по едно и също

време всеки ден. Kauliv може да бъде инжектиран около времето на хранене. Инжектирайте Kauliv всеки ден в периода, който е определен от Вашия лекар. Общата продължителност на лечението с Kauliv не трябва да превишава 24 месеца. Не трябва да получите повече от един курс на лечение от 24 месеца през целия си живот.

Вашият лекар може да Ви посъветва да използвате Kauliv с калций и витамин D. Вашият лекар ще определи дозата, която трябва да приемате всеки ден.

Kauliv може да се прилага със или без храна.

Патроните Kauliv са предназначени за употреба единствено с многодозовата писалка Kauliv за многократна употреба и съвместими игли за писалка. Писалката и инжекционните игли не са включени към патрона Kauliv.

Преди първата употреба, поставете патрона в писалката (която се доставя отделно). За да сте сигурни, че прилагате правилно това лекарство, е много важно да следвате точно подробните Указания за употреба на писалката, които придружават писалката.

За да избегнете замърсяване, при всяко инжектиране използвайте нова игла и я изхвърляйте по безопасен начин след употреба.

Никога не съхранявайте писалката с прикрепена към нея игла.

Никога не преотстъпвайте (споделяйте) Вашата писалка на други хора.

Не използвайте писалката Kauliv за инжектиране на друго лекарство (напр. инсулин).

Писалката е предназначена за прилагане само на Kauliv.

Не презареждайте патрона.

Не прехвърляйте лекарството в спринцовка.

Вие трябва да инжектирате Kauliv щом извадите писалката с поставен патрон от хладилника.

Върнете писалката с поставен патрон в хладилника веднага след като приключите с нейното използване. Не изваждайте патрона от писалката след всяка употреба. Патронът с писалката може допълнително да бъде поставен в предоставената с писалката торбичка, за да се предпази от светлина през целия 28-дневен период на лечение.

Подготовка на писалката за употреба

- За да сте сигурни, че прилагате правилно Kauliv, винаги четете Указанията за употреба на писалката Kauliv, които са приложени в картонената опаковка на писалката.
- Мийте ръцете си преди да боравите с патрона или писалката.
- Преди да поставите патрона в писалката, проверявайте срока му на годност върху етикета. Трябва да се уверите, че до изтичането на срока на годност на патрона остават поне 28 дни. Преди първата употреба, поставете патрона в писалката както е описано в инструкциите за употреба на писалката. Записвайте върху календар партидният номер и датата на прилагане на първата инжекция от всеки патрон. Датата на прилагане на първата инжекция трябва да се запише също и върху външната опаковка на патрона Kauliv (вж. предвиденото място върху кутията: „Първа употреба“).
- След поставяне на нов патрон и преди първото инжектиране с него, изпробвайте писалката, както е описано в Указанията за употреба на писалката. Не забравяйте да зареждате писалката преди всяка доза съгласно инструкциите, дадени в Указанията за употреба.

Инжектиране на Kauliv

- Преди да инжектирате Kauliv, почистете участъка от кожата, където ще приложите инжекцията (бедрото или корема), според указанията на Вашия лекар.
- Внимателно хванете гънка от почистения участък от кожата и вкарайте иглата директно в кожата. Натиснете буталото и го задръжте така докато индикаторът за дозата се върне в изходно положение.
- След инжектиране, оставете иглата в кожата десет секунди, за да е сигурно, че сте приложили цялата доза.

- Веднага след инжектиране, поставете външната предпазна капачка на иглата за писалката и завъртете капачката обратно на часовниковата стрелка, за да отстраните иглата от писалката.
- Поставете отново капачката на писалката. Оставете патрона в писалката.

Ако приложите повече от необходимата доза Kauliv

Ако, по погрешка, използвате повече Kauliv от необходимото, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ефектите, които може да се очакват в случай на предозиране, включват гадене, повръщане, замаяност и главоболие.

Ако забравите да приложите Kauliv

Ако забравите инжекцията или не можете да използвате Вашето лекарство в обичайното време, инжектирайте го възможно най-скоро в рамките на същия ден. Не поставяйте двойна доза, за да компенсирате забравената доза. Не поставяйте повече от една инжекция в един и същи ден.

Ако сте спрели употребата на Kauliv

Ако обмисляте спиране на лечението с Kauliv, моля обсъдете това с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва и ще реши колко дълго трябва да се лекувате с Kauliv.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Kauliv не се препоръчва за употреба от незрящи или хора с увредено зрение без помощта на лице, обучено за правилното използване на писалката.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции са болки в крайниците (–които могат да засегнат повече от 1 на 10 души). Други чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват гадене, главоболие и замаяност. Ако след инжектирането се почувствате замаяни (не на себе си), трябва да седнете или да легнете, докато се почувствате по-добре. Ако не се почувствате по-добре, трябва да се обадите на Вашия лекар преди да продължите лечението. След употребата на терипаратид има съобщения за случаи на припадъци.

Ако почувствате дискомфорт като зачервяване на кожата, болка, оток, сърбеж, поява на синини и леко кървене (което може да се случи често) около мястото на инжектиране, това трябва да премине в рамките на няколко дни или седмици. В противен случай уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.

Рядко (може да засегнат до 1 на 1 000 души) пациентите може да имат алергични реакции скоро след инжектирането, изразяващи се в задух, оток в областта на лицето, обрив и болка в областта на гръдния кош. Тези реакции обикновено се появяват скоро след инжектирането. В редки случаи може да настъпят сериозни и потенциално животозастрашаващи алергични реакции, включително анафилаксия.

Други нежелани реакции са:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повишаване нивата на холестерола в кръвта
- депресия
- болка в краката, дължаща се на засягане а нерв
- чувство на слабост
- световъртеж

- неправилен сърдечен ритъм
- задух
- повишено потене
- мускулни спазми
- загуба на енергия
- умора
- болка в областта на гръдния кош
- ниско кръвно налягане
- киселини в стомаха (болезнено или парещо усещане точно под гръдната кост)
- повръщане
- херния на хранопровода (хиатална херния)
- нисък хемоглобин или брой на червените кръвни клетки (анемия).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишена сърдечна честота
- необичаен сърдечен шум
- задух
- хемороиди (маясьл)
- случайно или неволно изпускане на урина
- чести позиви за уриниране
- повишаване на теглото
- камъни в бъбреците
- мускулни и ставни болки. Някои пациенти получават тежки схващания или силна болка в гърба, които са причина за постъпване в болница
- повишаване нивото на калция в кръвта
- повишаване на нивото на пикочна киселина в кръвта
- повишение на един ензим, наречен алкална фосфатаза.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- намалена бъбречна функция, включително бъбречна недостатъчност
- подуване, главно на китките на ръцете, ходилата и краката.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kauliv

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и писалката след „Годен до:“ / „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте патрона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Вие може да използвате Kauliv до 28 дни след първото инжектиране в случай, че патрона/писалката с поставен патрон е съхранявана в хладилник (2°C до 8°C). Патронът в писалката може опълнително да се постави в торбичката, доставена с писалката, за да се предпази от светлина.

Избягвайте поставянето на патрона в близост до камерата на хладилника, за да избегнете

замразяване. Не използвайте Kauliv в случай, че е или е бил замразяван.

Всеки патрон трябва да бъде изхвърлен по подходящ начин след 28 дни след първо използване, независимо че не е напълно празен.

Kauliv съдържа бистър и безцветен разтвор. Не използвайте Kauliv, ако се виждат неразтворени частици или разтворът е мътен или оцветен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kauliv

- Активното вещество е терипаратид. Всека доза 80 микролитра съдържа 20 микрограма терипаратид. Всеки патрон с 3 ml съдържа 750 микрограма терипаратид (съответстващо на 250 микрограма на ml).
- Другите съставки са безводен натриев ацетат, ледена оцетна киселина, манитол, метакрезол, разрежена хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH), вода за инжекции (вижте точка 2 „Kauliv съдържа натрий“).

Как изглежда Kauliv и какво съдържа опаковката

Kauliv е безцветен и бистър инжекционен разтвор. Той се предлага в патрон. Всеки патрон съдържа 3 ml разтвор, достатъчен за 28 дози.

Вид опаковка:

1 патрон или 3 патрона, опаковани в пластмасов блистер с гнездо, запечатан с фолио и пакетирани в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Themistokli Dervi, 3
Julia House, 1st Floor,
1066, Nicosia, Кипър

Производител

Fairmed Healthcare GmbH
Maria-Goeppert-Strasse 3
23562 Luebeck
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация>

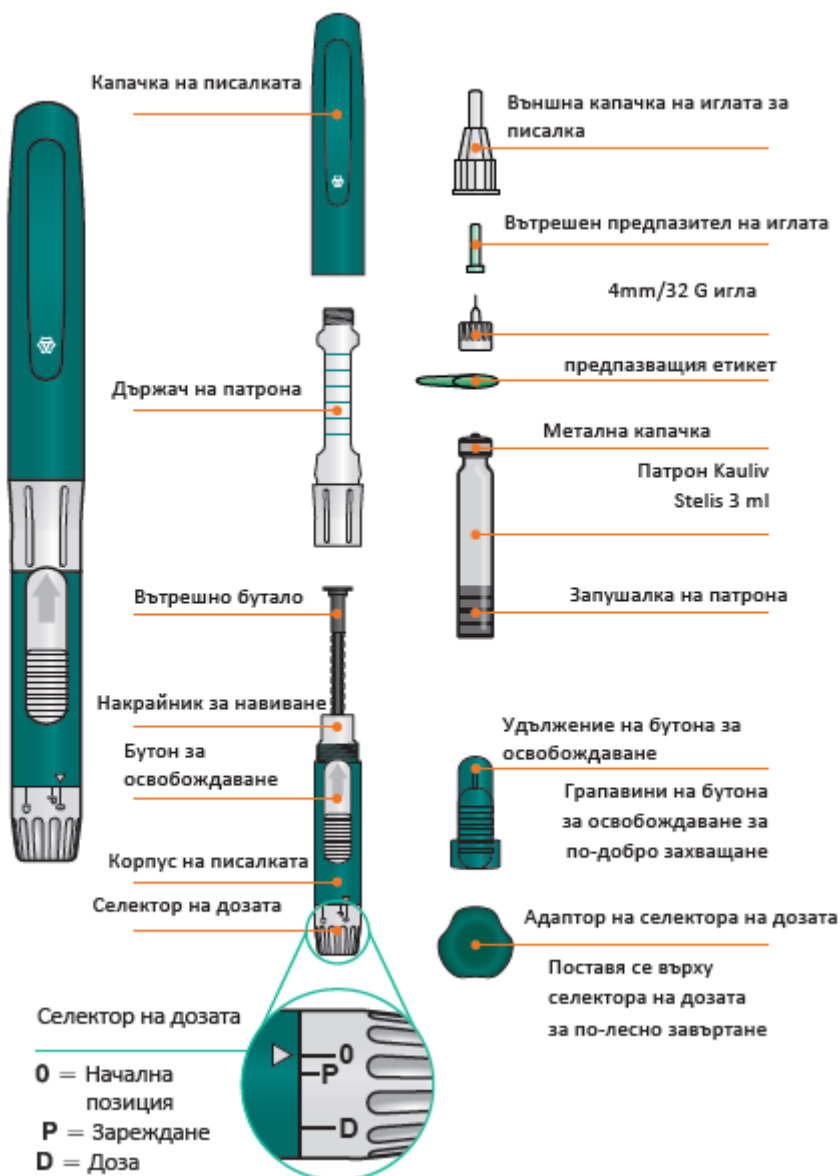
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба Писалка за приложение на Kauliv

Моля, следвайте внимателно тези подробни указания, преди да използвате писалката Kauliv.

Писалката Kauliv не трябва да се използва за други цели, освен за тези, препоръчани от Вашия медицински специалист.

Части на писалката Kauliv



ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ ОНОСНО УПОТРЕБАТА

Писалката Kauliv е писалка за самостоятелно подкожно инжектиране на терипаратид за многократна употреба. За повече информация, моля, вижте „Какво представлява Kauliv и за какво се използва“ в листовката на Kauliv. Писалката Kauliv трябва да се използва само с патрон Kauliv и игли за писалка с размер 32 G 4 mm за еднократна употреба.

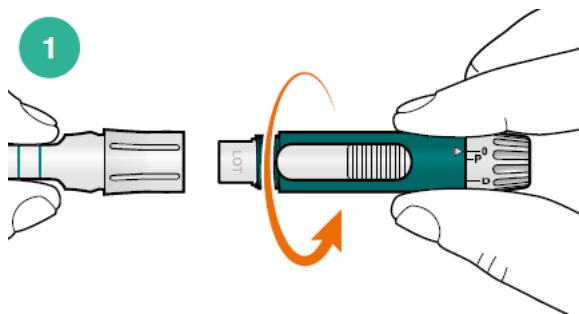
Всеки патрон съдържа 28 дози терипаратид. Всеки ден инжектирайте единична доза (D) 20 микрограма (съответстващи на 80 микролитра).

Трябва да поставяте писалката с нов патрон в началото на всеки нов 28-дневен период. Преди първата употреба пациентите и болногледачите, които прилагат Kauliv, трябва да бъдат подходящо обучени и да получат **указания** за правилната употреба на писалката Kauliv от квалифициран медицински специалист и да прочетат листовката, която се отнася за патрон Kauliv. Важно е да прочетете, да разберете и да следвате **указанията** за употреба на писалката, както е посочено в **Указанията** за употреба на писалката Kauliv.

ПОДГОТОВКА НА ПИСАЛКАТА: ПЪРВА УПОТРЕБА И СМЯНА НА ПАТРОНИТЕ

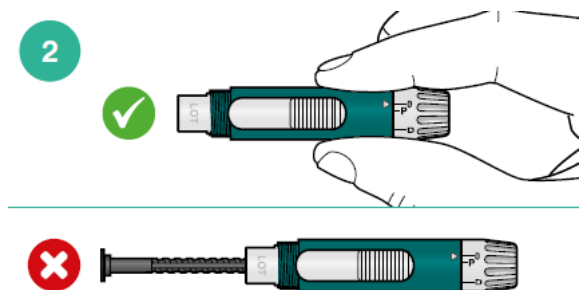
Записвайте датата на първото инжектиране за всеки нов патрон на предвиденото за това място върху картонената кутия. Това ще Ви помогне да разберете кога са използвани дозите за 28 дни в патрона (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ и точка 3 „Как да прилагате Kauliv“ в листовката на Kauliv). Всеки път, когато поставяте нов патрон Kauliv във Вашата писалка Kauliv следвайте указанията.

ПОСТАВЯНЕ НА ПАТРОН В ПИСАЛКАТА

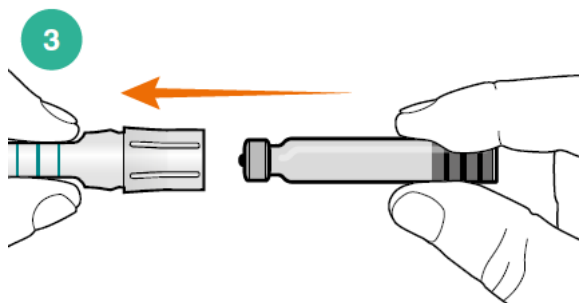


Издърпайте капачката на писалката.

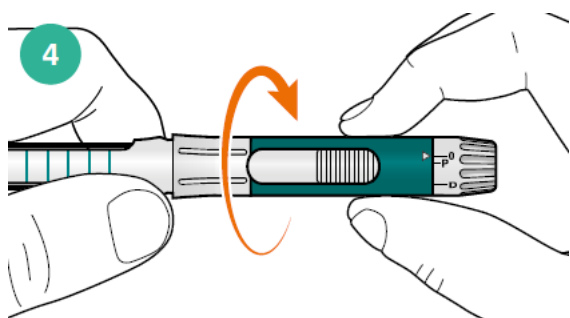
Развийте, като завъртите корпуса на писалката от държача на патрона (фигура 1).



Уверете се че вътрешното бутало е напълно прибрано (фигура 2). Ако вътрешното бутало е изтеглено навън, вижте фиг. 12 за това как да го навиете обратно навътре.

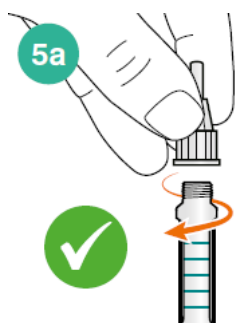


Огледайте патрона с терипаратид. Ако разтворът изглежда мътен, използвайте нов патрон. Поставете патрона Kauliv в държача на патрона, с металната капачка напред (фигура 3).

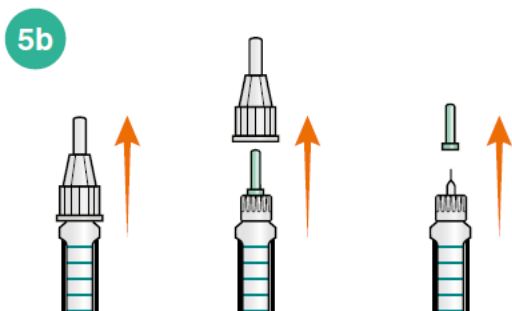


Завийте добре държача на патрона към корпуса на писалката (фигура 4).

ПОСТАВЯНЕ НА НОВА ИГЛА



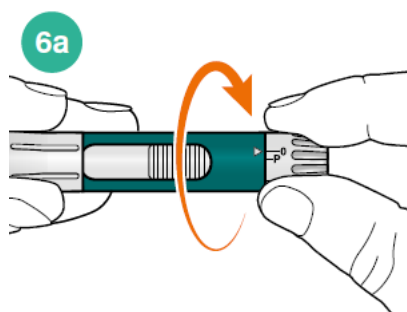
Отлепете предпазващия етикет от нова игла за писалка (размер: 32G 4 mm).
Завийте иглата на писалката направо върху държача на патрона (фигура 5a). Иглата на писалката трябва да се сменя преди всяка инжекция.



Издърпайте външната капачка на иглата и я запазете.

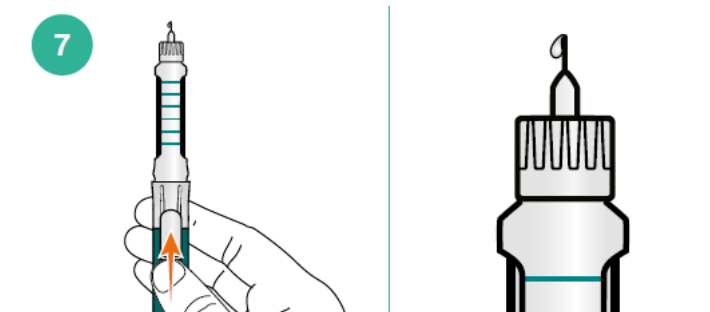
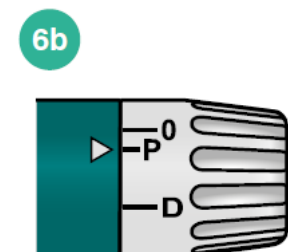
Издърпайте вътрешния предпазител на иглата и го изхвърлете (фиг. 5b).

ЗАРЕЖДАНЕ НА ПИСАЛКАТА



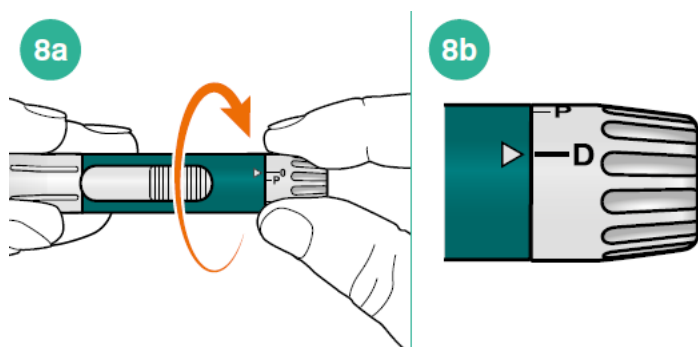
Важно е да зареждате писалката Kauliv всеки ден преди употреба, за да отстраните въздуха, който може да се намира в иглата и патрона. (фигура 6a)

Завъртете селектора на дозата в положение P, за да заредите писалката Kauliv (фигура 6b). Ако завъртите повече от необходимото, преминете към фигура 7.

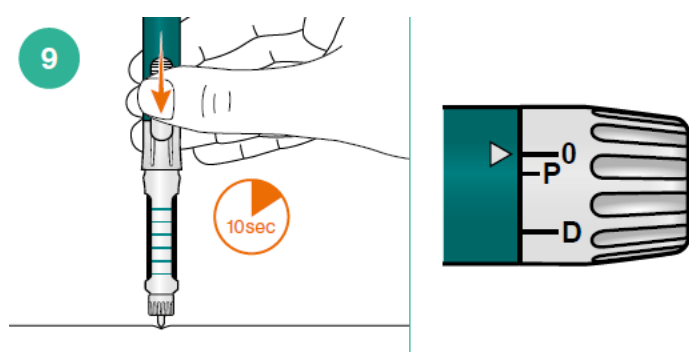


Дръжте писалката Kauliv с иглата нагоре. Натиснете и задръжте бутона за освобождаване в посока към иглата, докато стрелката върху селектора на дозата покаже **0**. Продължете да завъртате до **P** и да освобождавате, докато на върха на иглата се появи капка терипаратид (фигура 7). Писалката Kauliv вече е готова за употреба. (ако стрелката не се върне на **0** след натискане на бутона за освобождаване, вижте съветите за зареждане, дадени по-горе.)

ИНЖЕКТИРАНЕ НА ДОЗА

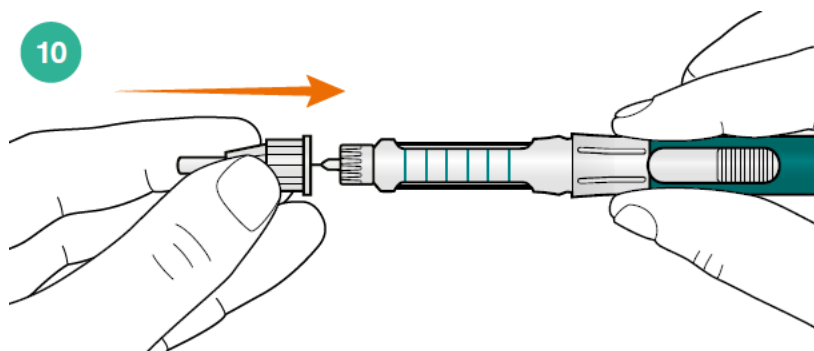


Уверете се, че стрелката на селектора на дозата сочи **0** (фигура 8a). Сега завъртете до **D** (фигура 8b).



Използвайки техниката, препоръчана от медицинския Ви специалист, внимателно вкарайте иглата на писалката Kauliv в мястото на инжектиране. Натиснете бутона за освобождаване в посока към иглата на писалката и задръжте, докато стрелката на селектора на дозата посочи **0**, и продължете да държите бутона за освобождаване натиснат в продължение на 10 секунди, след което извадете иглата от кожата (фиг. 9).

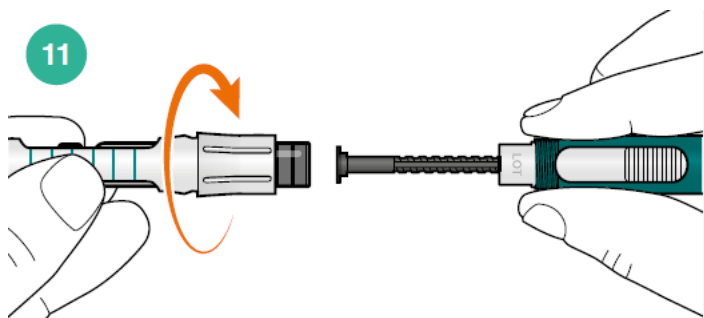
ИЗВАДЕТЕ ИГЛАТА



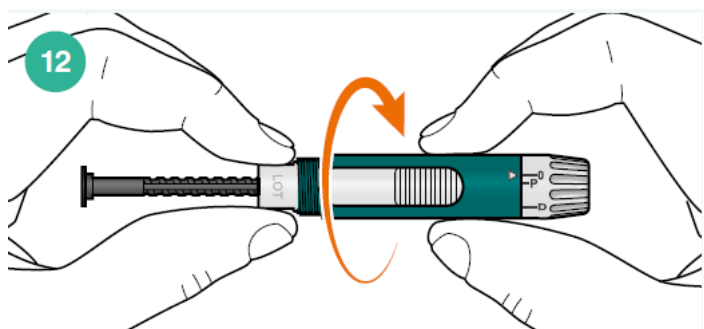
Прикрепете обратно външната капачка на иглата на писалката и развийте иглата на писалката (фигура 10). Винаги проверявайте дали иглата на Вашата писалка е отстранена. Изхвърляйте внимателно използваните игли за писалка в одобрен за тази цел контейнер за остри предмети в съответствие със съветите, дадени от Вашия медицински специалист, или с местните разпоредби. Поставете обратно капачката върху писалката Kauliv и я върнете в хладилника за съхранение.

СМЯНА НА ПАТРОНА (НА ВСЕКИ 28 ДНИ)

Всеки патрон съдържа терипаратид, достатъчен за 28 дози. След 28 дни изхвърлете използвания патрон и поставете нов (фигура 1 до фигура 4). Изхвърлете използвания патрон в съответствие със съветите, дадени от Вашия медицински специалист/местните разпоредби.



При смяна на патрона се уверете, че иглата е отстранена от писалката. Отвийте държача на патрона от корпуса на писалката и извадете патрона (фигура 11).



Навийте обратно вътрешното бутало, като държите сивия накрайник за навиване на корпуса на писалката между палеца и показалеца си (фигура 12). Завъртете корпуса на писалката, докато вътрешното бутало се прибере напълно (фигура 2). След това се върнете на стъпка 3, за да поставите следващия патрон.

СЪВЕТ ЗА ЗАРЕЖДАНЕ

Ако на етап фигура 7 стрелката не сочи 0 (след натискане на бутона за освобождаване) и не се появява капка терипаратид на върха на иглата, това може да означава едно от следните две неща:

- А.** Иглата на писалката, която използвате, може да е запушена. Ако е така, извадете иглата от писалката и я заменете с нова. След това се върнете към фигура 5, фигура 6 и фигура 7.
- Б.** Може да е необходимо запушалката на патрона да се освободи. Ако е така, следвайте следните стъпки:
 - а.** Поставете външната капачка на иглата на писалката върху иглата.
 - б.** Развийте държача на патрона.
 - в.** Натиснете и задръжте бутона за освобождаване в посока към вътрешното бутало, докато стрелката посочи 0 на селектора на дозата.
 - г.** Завъртете до D, без да завивате държача към писалката. Натиснете и задръжте бутона за освобождаване към вътрешното бутало, докато стрелката посочи 0.
 - д.** Без да навивате вътрешното бутало, завийте добре държача на патрона към корпуса. Това ще освободи запушалката на патрона и ще изхвърли малко количество терипаратид навън, но писалката **няма** да бъде заредена.
 - е.** Повторете стъпките от фигура 6 и фигура 7, за да заредите писалката напълно.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

- Измийте добре ръцете си преди употреба.

- Когато патронът Kauliv е поставен, писалката Kauliv трябва да се съхранява в хладилник (при температура 2°C до 8°C) между инжектиранията до 28 дни от датата на първата употреба. Патронът/писалката може допълнително да се постави в торбичката, предоставена с писалката, за да се предпази от светлина.
- Писалката Kauliv трябва да се съхранява, така че стрелката върху корпуса на писалката да сочи 0, за да се избегне повреда на писалката.
- Проверете патрона Kauliv. Ако разтворът изглежда мътен, използвайте нов патрон.
- Винаги, преди всяка употреба, се уверявайте, че писалката Kauliv е заредена в съответствие с **указанията**, описани в стъпки 6 и 7. Неспазването на точните процедури за зареждане може да доведе до поставяне на неточна доза.
- Никога не се опитвайте да завъртите назад селектора на дозата, тъй като това може да повреди писалката Kauliv. Изпръскайте неправилната доза във въздуха.
- Не инжектирайте повече от една доза (D) на ден.
- Ако при отстраняване на иглата от писалката видите изтичане на терипаратид, възможно е да не сте инжектирали пълната доза терипаратид. Не се опитвайте да компенсирате недостига на дозата терипаратид чрез втора инжекция.
- Иглата трябва да се отстрани и безопасно да се изхвърли веднага след всяко инжектиране. Ако иглата остане върху писалката, тя може да се запуши и да промени следващата доза.
- Опасност от задавяне – малки части. Да се съхранява далеч от деца на възраст под 3 години.

СЪХРАНЕНИЕ И ПОЧИСТВАНЕ

- За да почистите писалката Kauliv, избършете я с влажна кърпа. Не потапяйте във вода. Не използвайте други разтвори за почистване на писалката, напр. химикали, напоени със спирт кърпички.
- Писалката Kauliv трябва винаги да се съхранява и да се пренася с отстранена игла и поставена капачка.
- Изхвърлете патрона 28 дни след датата на първата употреба.
- Преди да изхвърлите писалката инжектор, не забравяйте да извадите иглата от писалката.
- Изхвърляйте внимателно използваните игли за писалка в контейнер за остри предмети или в съответствие със съветите, дадени от Вашия медицински специалист/местните разпоредби.
- Не изхвърляйте иглите директно с битовите отпадъци.
- Не рециклирайте напълнения контейнер за остри предмети.