

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Kauliv 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida*.

Jedan uložak s 3 ml otopine sadrži 750 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).

*Teriparatid, rhPTH(1-34), koji je proizveden u *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, istovjetan je sekvenci 34 N-terminalne aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bezbojna, bistra otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kauliv je indiciran u odraslih osoba.

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). U postmenopauzalnih žena dokazano je značajno smanjenje incidencije vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, no ne i prijeloma kuka.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnom terapijom sistemskim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Kauliv iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.

Bolesnici trebaju uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D ako je unos hranom nedostatan.

Ukupno trajanje liječenja teriparatidom smije iznositi najdulje 24 mjeseca (vidjeti dio 4.4). 24-mjesečni ciklus liječenja teriparatidom ne smije se ponoviti tijekom života bolesnika.

Nakon završetka terapije teriparatidom bolesnici smiju nastaviti liječenje osteoporoze drugim lijekovima.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju uzimati teriparatid (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega teriparatid treba primjenjivati uz oprez. Nisu potrebne posebne mjere opreza u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.3). Stoga teriparatid treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija i mlađi odrasli s otvorenim epifizama

Sigurnost i djelotvornost teriparatida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Teriparatid se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) niti u mlađih odraslih osoba s otvorenim epifizama.

Način primjene

Kauliv se primjenjuje jedanput dnevno supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen.

Bolesnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku davanja injekcije (vidjeti dio 6.6). Za upute o primjeni lijeka prije primjene (vidjeti dio 6.6). Za informacije o pravilnom korištenju brizgalice bolesnicima su dostupne i upute za uporabu brizgalice koje dolaze u kutiji s brizgalicom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Postojeća hiperkalcijemija.
- Teško oštećenje bubrega.
- Metaboličke bolesti kostiju (uključujući hiperparatireoidizam te Pagetovu bolest kostiju) osim primarne osteoporoze ili osteoporoze izazvane glukokortikoidima.
- Nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze.
- Prethodna teleradioterapija ili brahiradioterapija skeleta.
- Bolesnici s malignim bolestima skeleta ili koštanim metastazama moraju se isključiti iz terapije teriparatidom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kalcij u serumu i mokraći

U bolesnika s normalnom razinom kalcija u krvi primijećen je blag i prolazan porast koncentracije serumskog kalcija nakon injekcije teriparatida. Vršne koncentracije kalcija u serumu postižu se između 4 i 6 sati nakon primjene lijeka, a vraćaju se na početne vrijednosti 16-24 sata nakon svake doze teriparatida. Stoga, ako se bolesniku uzima uzorak krvi radi mjerenja koncentracije kalcija u serumu, to treba učiniti najmanje 16 sati nakon posljednje injekcije teriparatida. Nije potrebno rutinski pratiti koncentraciju kalcija tijekom liječenja.

Teriparatid može malo povećati izlučivanje kalcija mokraćom, no incidencija hiperkalciurije nije se razlikovala od one u bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali placebo.

Urolitijaza

Teriparatid nije ispitivan u bolesnika s aktivnom urolitijazom. Teriparatid treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili nedavnom urolitijazom jer može dovesti do pogoršanja tog stanja.

Ortostatska hipotenzija

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima su u bolesnika koji su primali teriparatid zabilježene izolirane epizode prolazne ortostatske hipotenzije. Poremećaj bi obično započeo 4 sata nakon primjene doze te spontano nestao u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Prolazna bi se ortostatska hipotenzija razvila nakon primanja prvih nekoliko doza, a ublažila bi se spuštanjem bolesnika u ležeći položaj te nije spriječila nastavak liječenja.

Oštećenje bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega.

Populacija mlađih odraslih bolesnika

Ograničena su iskustva primjene u populaciji mlađih odraslih bolesnika, uključujući žene u predmenopauzi (vidjeti dio 5.1). Liječenje u ovoj skupini bolesnika smije započeti samo ako korist jasno nadilazi rizike.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, treba prekinuti primjenu teriparatida.

Trajanje liječenja

Istraživanja na štakorima pokazala su povećanu incidenciju osteosarkoma pri dugotrajnoj primjeni teriparatida (vidjeti dio 5.3). Dok ne bude dostupno više kliničkih podataka, ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju provedenom s 15 zdravih ispitanika koji su svakodnevno primali digoksin do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, jednokratna doza teriparatida nije promijenila učinke digoksina na srce. Međutim, izvješća o sporadičnim slučajevima upućuju na to da hiperkalcijemija može predstavljati predispoziciju za toksičnost digitalisa. S obzirom na to da teriparatid prolazno povećava koncentraciju kalcija u serumu, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju digitalis.

Provedena su ispitivanja farmakodinamičkih interakcija teriparatida s hidroklorotiazidom, u kojima nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

Istodobna primjena raloksifena ili hormonske nadomjesne terapije i teriparatida nije promijenila učinke teriparatida na koncentraciju kalcija u serumu ili mokraći niti na kliničke nuspojave.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom primjene teriparatida. Dođe li do trudnoće, primjenu lijeka Kauliv treba prekinuti.

Trudnoća

Primjena lijeka Kauliv kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Primjena lijeka Kauliv kontraindicirana je tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se teriparatid u majčino mlijeko.

Plodnost

Istraživanja na kunićima ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije ispitivan učinak teriparatida na razvoj ljudskog fetusa. Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kauliv ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika primijećene prolazna ortostatska hipotenzija ili omaglica. Takvi bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se navedeni simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriparatidom su mučnina, bol u udovima, glavobolja i omaglica.

Tablični prikaz nuspojava

U ispitivanjima teriparatida je 82,8% bolesnika koji su primali teriparatid i 84,5% bolesnika koji su primali placebo prijavilo barem jedan štetan događaj.

Nuspojave povezane s primjenom teriparatida u kliničkim ispitivanjima liječenja osteoporoze te nakon stavljanja lijeka u promet sažeto su prikazane u tablici u nastavku.

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 1. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hiperkolesterolemija
	manje često	hiperkalcijemija veća od 2,76 mmol/l, hiperuricemija
	rijetko	hiperkalcijemija veća od 3,25 mmol/l

Psihijatrijski poremećaji	često	depresija
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja, išijas, sinkopa
Poremećaji uha i labirinta	često	vertoglavica
Srčani poremećaji	često	palpitacije
	manje često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	često	dispneja
	manje često	emfizem
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje, hiatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolest
	manje često	hemoroidi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u ekstremitetima
	često	grčevi mišića
	manje često	mialgija, artralgija, grč/bol u leđima*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	inkontinencija mokraće, poliurija, hitan nagon na mokrenje, nefrolitijaza
	rijetko	zatajivanje/oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor, bol u prsištu, astenija, blagi i prolazni događaji na mjestu injekcije, uključujući bol, oteklinu, eritem, lokalizirane podljeve, svrbež i manja krvarenja na mjestu injekcije
	manje često	eritem na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije
	rijetko	moгуće alergijske reakcije ubrzo nakon injiciranja: akutna zaduha, oro/facijalni edem, generalizirana urtikarija, bol u prsištu, edem (uglavnom periferni)
Pretrage	manje često	porast tjelesne težine, srčani šum, porast alkalne fosfataze

*Prijavljeni su ozbiljni slučajevi grča ili boli u leđima unutar nekoliko minuta nakon injekcije.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim su ispitivanjima sljedeće nuspojave zabilježene uz razliku učestalosti od $\geq 1\%$ kod primjene teriparatida u odnosu na placebo: vrtoglavica, mučnina, bol u udovima, omaglica, depresija, dispneja.

Teriparatid povećava koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. U kliničkim je ispitivanjima serumska koncentracija mokraćne kiseline iznad gornje granice normale zabilježena u 2,8% bolesnika liječenih teriparatidom u usporedbi s 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Ipak, hiperuricemija nije rezultirala povećanom pojavom gihta, artralgijske ili urolitijaze.

Protutijela na lijek se mogu pojaviti slično kao i pri primjeni drugih lijekova koji sadrže teriparatid, ako se uopće pojave. Nije bilo znakova reakcija preosjetljivosti, alergijskih reakcija, učinaka na razine kalcija u serumu niti učinaka na mineralnu gustoću kosti (engl. *bone mineral density*, BMD).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Teriparatid se primjenjivao u jednokratnim dozama do 100 mikrograma i višekratnim dozama do 60 mikrograma na dan tijekom 6 tjedana.

Učinci predoziranja koji se mogu očekivati uključuju odgođenu hiperkalcijemiju te rizik od ortostatske hipotenzije. Mogu se javiti i mučnina, povraćanje, omaglica te glavobolja.

Iskustva s predoziranjem iz spontanijh prijava nakon stavljanja u promet

U spontanijh prijavama nakon stavljanja lijeka u promet navode se slučajevi pogrešaka u primjeni lijeka, kada je cjelokupan sadržaj (do 750 mikrograma) brizgalice s teriparatidom primijenjen u jednoj dozi. Zabilježeni učinci uključuju prolaznu mučninu, slabost/letargiju i hipotenziju. U nekim slučajevima predoziranje nije rezultiralo nuspojavama. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi povezani s predoziranjem.

Liječenje predoziranja

Ne postoji poseban antidot za teriparatid. Liječenje u slučaju sumnje na predoziranje treba obuhvatiti privremeni prekid primjene teriparatida, praćenje razine kalcija u serumu te primjerene suportivne mjere, poput hidracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, paratiroidni hormoni i njihovi analozi, ATK oznaka: H05AA02.

Kauliv je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) građen od 84 aminokiseline primarni je regulator metabolizma kalcija i fosfata u kostima i bubrezima. Teriparatid (rh PTH(1-34)) je aktivni fragment (1-34) endogenog humanog paratiroidnog hormona. Fiziološko djelovanje PTH-a uključuje stimulaciju stvaranja kosti izravnim učinkom na stanice koje stvaraju kost (osteoblaste) te neizravno povećanje crijevne apsorpcije kalcija i povećanje tubularne reapsorpcije kalcija i izlučivanja fosfata putem bubrega.

Farmakodinamički učinci

Teriparatid je lijek koji djeluje na stvaranje kosti te tako liječi osteoporozu. Učinci teriparatida na skelet ovise o obrascu sistemske izloženosti. Primjena teriparatida jedanput na dan povećava apoziciju novog koštanog tkiva na površini trabekularne i kortikalne kosti tako što jače stimulira aktivnost osteoblasta u odnosu na aktivnost osteoklasta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faktori rizika

Treba uzeti u obzir neovisne faktore rizika, primjerice nizak BMD, dob, prethodne prijelome, prijelome kuka u obiteljskoj anamnezi, ubrzanu koštanu pregradnju te nizak indeks tjelesne mase, kako bi se prepoznale žene i muškarci s povećanim rizikom za osteoporotične prijelome koji bi mogli imati koristi od liječenja.

Treba smatrati da predmenopauzalne žene oboljele od osteoporoze izazvane glukokortikoidima imaju visok rizik za prijelome ako su već doživjele prijelom ili imaju kombinaciju faktora rizika koja ih izlaže visokom riziku od prijeloma (npr. mala gustoća kosti [npr. T-vrijednost ≤ -2], dugotrajna terapija visokim dozama glukokortikoida [npr. $\geq 7,5$ mg/dan tijekom najmanje 6 mjeseci], visoka aktivnost osnovne bolesti, niska razina spolnih steroida).

Postmenopauzalna osteoporozna

U pivotalno je ispitivanje uključeno 1637 žena u postmenopauzi (prosječna dob 69,5 godina). Na početku ispitivanja je 90% bolesnica imalo jedan ili više prijeloma kralježaka, a prosječna vertebralna mineralna gustoća kosti (BMD) iznosila je $0,82 \text{ g/cm}^2$ (što odgovara T-vrijednosti od $-2,6$). Svim je bolesnicama ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. Rezultati liječenja teriparatidom u trajanju do 24 mjeseca (medijan: 19 mjeseci) pokazali su statistički značajno smanjenje broja prijeloma (Tablica 2). Kako bi se spriječio jedan ili više novih prijeloma kralježaka, 11 žena trebalo se liječiti tijekom medijana od 19 mjeseci.

Tablica 2. Incidencija prijeloma u žena u postmenopauzi

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativan rizik (95% CI) u odnosu na placebo
Novi prijelom kralješka (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Višestruki prijelomi kralježaka (≥ 1) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Nevertebralni prijelomi zbog krhkosti ^c	5,5%	2,6% ^b	0,47 (0,25; 0,87)
Veliki nevertebralni prijelomi zbog krhkosti ^c (kuk, palčana kost, nadlaktična kost, rebra i zdjelica)	3,9%	1,5% ^b	0,38 (0,17; 0,86)

Kratice: N = broj bolesnica slučajnim odabirom raspoređenih u pojedinu terapijsku skupinu; CI = interval pouzdanosti.

^a Incidencija prijeloma kralježaka ocijenjena je u 448 bolesnica koje su primale placebo te

444 bolesnice koje su primale teriparatid, a u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku te tijekom ispitivanja.

^b $p \leq 0,001$ u usporedbi s placebom

^c Nije dokazano značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka
 $p \leq 0,025$ u usporedbi s placebom.

Nakon 19 mjeseci (medijan) liječenja, BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao se za 9%, a BMD cijelog kuka za 4% ($p < 0,001$) u odnosu na placebo.

Praćenje nakon liječenja: Po završetku liječenja teriparatidom su 1262 žene u postmenopauzi koje su sudjelovale u pivotalnom ispitivanju uključene u ispitivanje praćenja nakon liječenja. Primarni cilj tog ispitivanja bio je prikupiti podatke o sigurnosti primjene teriparatida. Tijekom tog razdoblja praćenja bile su dopuštene druge terapije za osteoporozu, a provedene su i dodatne ocjene prijeloma kralježaka.

Tijekom medijana od 18 mjeseci nakon prekida liječenja teriparatidom broj bolesnica s najmanje jednim novim prijelomom kralješka smanjio se za 41% u odnosu na skupinu koja je primala placebo ($p = 0,004$).

U otvorenom su ispitivanju 503 postmenopausalne žene s teškom osteoporozom i prijelomima zbog krhkosti u prethodne 3 godine (83% ih je već bilo liječeno zbog osteoporoze) liječene teriparatidom najdulje 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca je prosječan porast BMD-a u odnosu na početne vrijednosti iznosio 10,5% u lumbalnom dijelu kralježnice, 2,6% u cijelom kuku te 3,9% u vratu bedrene kosti. Prosječan porast BMD-a od 18. do 24. mjeseca liječenja iznosio je 1,4% u lumbalnom dijelu kralježnice, 1,2% u cijelom kuku i 1,6% u vratu bedrene kosti.

U 24-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, usporednim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 4 uključeno je 1360 žena u postmenopauzi s ustanovljenom osteoporozom. 680 ispitanica bilo je randomizirano za primanje teriparatida, a 680 za liječenje peroralnim risedronatom u dozi od 35 mg na tjedan. Srednja vrijednost dobi žena na početku ispitivanja iznosila je 72,1 godinu, a medijan postojećih prijeloma kralježaka iznosio je 2; 57,9% bolesnica prethodno je primalo terapiju bisfosfonatima, dok je njih 18,8% tijekom ispitivanja istodobno uzimalo glukokortikoide. 1013 (74,5%) bolesnica dovršilo je 24-mjesečno praćenje. Srednja vrijednost (medijan) ukupne doze glukokortikoida iznosila je 474,3 (66,2) mg u skupini koja je primala teriparatid te 898,0 (100,0) mg u skupini liječenoj risedronatom. Srednja vrijednost (medijan) unosa vitamina D u skupini koja je primala teriparatid iznosila je 1433 IU na dan (1400 IU na dan), dok je u skupini liječenoj risedronatom iznosila 1191 IU na dan (900 IU na dan). Među ispitanicama u kojih je učinjena radiografska snimka kralježnice na početku i tijekom ispitivanja, incidencija novih prijeloma kralježaka iznosila je 28/516 (5,4%) u skupini liječeni teriparatidom te 64/533 (12,0%) u onoj koja je primala risedronat, relativan rizik (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. Ukupna incidencija kliničkih prijeloma (klinički prijelomi kralježaka i nevertebralni prijelomi) iznosila je 4,8% u skupini koja je primala teriparatid te 9,8% u bolesnica liječenih risedronatom, omjer hazarda (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporoza u muškaraca

U kliničko je ispitivanje uključeno 437 muškaraca (prosječne dobi 58,7 godina) s hipogonadnom (definirano kao niska jutarnja razina slobodnog testosterona ili povišene razine FSH-a ili LH-a) ili idiopatskom osteoporozom. Početna prosječna T-vrijednost BMD-a bila je -2,2 za kralježnicu, a -2,1 za vrat bedrene kosti. Na početku ispitivanja je 35% bolesnika imalo prijelom kralješka, a 59% njih nevertebralni prijelom.

Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i najmanje 400 IU vitamina D na dan. BMD lumbalnog dijela kralježnice značajno se povećao nakon 3 mjeseca. Nakon 12 mjeseci se BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 5%, a BMD cijelog kuka za 1% u odnosu na primjenu placeba. Međutim, nije se pokazao značajan učinak liječenja na stopu prijeloma.

Osteoporoza izazvana glukokortikoidima

Djelotvornost teriparatida u muškaraca i žena (N=428) dugotrajno liječenih sistemskim

glukokortikoidima (ekvivalentno dozi prednizona od 5 mg ili više tijekom najmanje 3 mjeseca) dokazana je u 18-mjesečnoj primarnoj fazi 36-mjesečnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednim lijekom (alendronat 10 mg/dan) kontroliranog ispitivanja. Na početku ispitivanja je 28% bolesnika imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Svim je bolesnicima ponuđeno da uzimaju 1000 mg kalcija i 800 IU vitamina D na dan.

U ovo su ispitivanje bile uključene žene u postmenopauzi (N=277), žene u predmenopauzi (N=67) i muškarci (N=83). Na početku ispitivanja je prosječna dob postmenopauzalnih žena bila 61 godinu, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice im je iznosila -2,7, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 7,5 mg/dan prednizona, a 34% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Prosječna dob žena u predmenopauzi iznosila je 37 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice bila je -2,5, primale su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 9% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka. Kod muškaraca je prosječna dob iznosila 57 godina, prosječna T-vrijednost BMD-a lumbalnog dijela kralježnice -2,2, primali su medijan doze glukokortikoida ekvivalentan dozi od 10 mg/dan prednizona, a 24% ih je imalo jedan ili više radiografski dokazanih prijeloma kralježaka.

69% bolesnika je završilo 18-mjesečnu primarnu fazu ispitivanja. U mjerama ishoda nakon 18 mjeseci teriparatid je značajno povećao BMD lumbalnog dijela kralježnice (7,2%) u usporedbi s alendronatom (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatid je povećao BMD cijelog kuka (3,6%) u odnosu na alendronat (2,2%) ($p < 0,01$) kao i BMD vrata bedrene kosti (3,7%) u usporedbi s alendronatom (2,1%) ($p < 0,05$). U bolesnika liječenih teriparatidom se između 18. i 24. mjeseca liječenja BMD lumbalnog dijela kralježnice povećao za 1,7%, BMD cijelog kuka za 0,9%, a BMD vrata bedrene kosti za 0,4%.

Analiza RTG snimaka kralježnice za 169 bolesnika liječenih alendronatom i 173 bolesnika liječena teriparatidom nakon 36 mjeseci pokazala je da je do novog prijeloma kralješka došlo u 13 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,7%) u usporedbi s 3 bolesnika iz skupine liječene teriparatidom (1,7%) ($p = 0,01$). Nadalje, nevertebralni prijelom je imalo 15 od 214 bolesnika iz skupine liječene alendronatom (7,0%) u usporedbi sa 16 od 214 bolesnika iz skupine koja je primala teriparatid (7,5%) ($p = 0,84$).

U predmenopauzalnih je žena porast BMD-a od početka ispitivanja do 18. mjeseca bio značajno veći u skupini liječenoj teriparatidom u odnosu na skupinu liječenu alendronatom, i to u lumbalnom dijelu kralježnice (4,2% u odnosu na -1,9%; $p < 0,001$) te na cijelom kuku (3,8% u odnosu na 0,9%; $p = 0,005$). Međutim, nije se pokazao značajan učinak na stope prijeloma.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 1,7 l/kg. Poluvijek teriparatida je približno 1 sat kad se primjenjuje supkutano, što odražava vrijeme potrebno za apsorpciju s mjesta injiciranja.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma niti izlučivanja teriparatida, no smatra se da se periferni metabolizam paratiroidnog hormona pretežno odvija u jetri i bubrezima.

Eliminacija

Teriparatid se eliminira hepatskim i ekstrahepatskim klirensom (približno 62 l/h u žena i 94 l/h u muškaraca).

Starije osobe

Nisu otkrivene razlike u farmakokinetici teriparatida s obzirom na dob (u rasponu od 31 do 85 godina).

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teriparatid nije pokazao genotoksične učinke u standardnom nizu testova. Nije proizveo teratogene učinke u štakora, miševa ni kunića. Nisu opaženi važni učinci u skotnih ženki štakora ili miševa koji su primali teriparatid u dnevnim dozama od 30 do 1000 mikrograma/kg. Međutim, u skotnih ženki kunića je pri dnevnim dozama od 3 do 100 mikrograma/kg došlo do resorpcije fetusa i smanjene veličine legla. Zabilježena embriotoksičnost u kunića možda je povezana s njihovom značajno većom osjetljivošću na djelovanje PTH-a na ionizirani kalcij u krvi u usporedbi s glodavcima.

Štakori koji su gotovo čitavog života svakodnevno primali injekcije imali su o dozi ovisnu, pojačanu formaciju kosti i povećanu incidenciju osteosarkoma, najvjerojatnije zbog epigenetičkog mehanizma. Teriparatid nije doveo do povećanja incidencije niti jednog drugog tipa neoplazmi u štakora. S obzirom na razlike u fiziologiji kosti između štakora i ljudi, klinička je važnost ovih nalaza vjerojatno neznatna. Nisu zabilježeni tumori kosti u ovarijektomiranih ženki majmuna tretiranih teriparatidom 18 mjeseci, kao niti tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja nakon završetka primjene lijeka. Nadalje, slučajevi osteosarkoma nisu zabilježeni ni u kliničkim ispitivanjima ni tijekom ispitivanja praćenja nakon liječenja.

Istraživanja na životinjama pokazala su da izrazito smanjen krvni protok kroz jetru smanjuje izloženost PTH-a glavnom sustavu razgradnje (Kupfferovim stanicama) te posljedično smanjuje klirens PTH(1-84).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
manitol
metakrezol
natrijev acetat, bezvodni
kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

Dokazana je kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni tijekom 28 dana na temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Nakon otvaranja, lijek se može čuvati najdulje 28 dana unutar navedenog roka valjanosti, na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon stavljanja uložka u brizgalicu, spojeni brizgalice i uložak moraju se vratiti u hladnjak odmah nakon primjene. Brizgalicu se ne smije čuvati s pričvršćenom iglom. Ne skidati uložak s brizgalice nakon prve primjene. Uložak s brizgalicom može se dodatno spremati u vrećicu koja se isporučuje s brizgalicom radi zaštite od svjetlosti.

Za drugačije vrijeme i uvjete čuvanja lijeka u primjeni odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati. Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Uložak od 3 ml (uložak od stakla tipa I), s čepom klipa (bromobutil guma) i zatvaračem u obliku pločice (aluminijski i gumeni zatvarači sa zaštitnim ovojem), pakiran u plastični podložak zatvoren poklopcem od folije i isporučen u kutiji.

Jedan uložak sadrži 3 ml otopine za injekciju što odgovara 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

Veličine pakiranja: 1 uložak ili 3 uloška.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Kauliv ulošci smiju se koristiti isključivo s Kauliv višedoznom brizgalicom namijenjenom za višekratnu uporabu. Igle se ne isporučuju s ovim lijekom.

Svaki uložak i brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik. Brizgalica se može koristiti s iglama za brizgalicu za jednokratnu uporabu od 32 G i 4 mm.

Za svaku se injekciju mora upotrijebiti nova sterilna igla.

Prije stavljanja uloška u Kauliv brizgalicu uvijek se mora provjeriti rok valjanosti na naljepnici na ulošku. Kako bi se izbjegle pogreške u primjeni lijeka, kod novog uloška pazite da je datum početka njegove primjene najmanje 28 dana prije isteka njegovog roka valjanosti.

Prije primjene brizgalice po prvi put, bolesnik mora pročitati i razumjeti upute o korištenju brizgalice koje su priložene uz brizgalicu.

Nakon svake injekcije brizgalica se mora vratiti u hladnjak. Nakon prve primjene, uložak se ne smije uklanjati s brizgalice tijekom 28 dana primjene. Ne primjenjivati Kauliv ako je smrznut ili je bio smrznut.

Kauliv otopina za injekciju ne smije se prebacivati u štrcaljku. Prazni ulošci ne smiju se ponovno puniti.

Kauliv se ne smije primijeniti ako je otopina zamućena, obojana ili sadrži vidljive čestice.

Datum prve injekcije mora se zapisati na vanjsko pakiranje Kauliv uloška (vidjeti predviđeno mjesto na kutiji označeno s: „Prva primjena“).

Kauliv brizgalica za višekratnu uporabu ima izbornik doze koji čujno škljoca i vizualne indikatore kako bi se osigurao odabir točne doze za pripremanje (P) i namještanje doze (D).

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ULOŽAK

1. NAZIV LIJEKA

Kauliv 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju teriparatid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida.
Jedan uložak sadrži 28 doza od 20 mikrograma (u 80 mikrolitara).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Iedena acetatna kiselina, bezvodni natrijev acetat, manitol, metakrezol, voda za injekcije, razrijeđena kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

1 uložak

3 uloška

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
potkožno

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Primjenjivati samo pomoću Kauliv brizgalice.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Uložak treba baciti 28 dana nakon prve primjene. Uložak se ne smije vaditi iz brizgalice tijekom 28 dana uporabe. Uložak u brizgalici može se dodatno držati u vrećici isporučenoj s brizgalicom radi

zaštite od svjetlosti.

Prva primjena:/...../.....

1. uložak/...../.....
2. uložak/...../.....
3. uložak/...../.....
{Sivo osjenčan tekst odnosi se na pakiranje s 3 uloška}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

EU/1/22/1710/001 [1 uložak]

EU/1/22/1710/002 [3 uloška]

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kauliv

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POKLOPAC OD FOLIJE

1. NAZIV LIJEKA

Kauliv 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju
teriparatid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Strides Pharma (Cyprus) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

potkožno {1X}
potkožno {3X}
Čuvati u hladnjaku.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kauliv 20 µg/80 µl otopina za injekciju
teriparatid
potkožno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kauliv 20 mikrograma/80 mikrolitara otopina za injekciju teriparatid

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Kauliv i za što se koristi

Kauliv sadrži djelatnu tvar teriparatid koja se koristi za jačanje kostiju i smanjuje rizik od prijeloma tako što potiče stvaranje kosti.

Kauliv se koristi za liječenje osteoporoze u odraslih osoba. Osteoporoza je bolest koja kosti čini tankima i krhkima. Ta je bolest osobito česta u žena nakon menopauze, no može se javiti i u muškaraca. Osteoporoza se često javlja i u bolesnika koji primaju lijekove koji se nazivaju kortikosteroidi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kauliv

Nemojte primjenjivati lijek Kauliv

- ako ste alergični na teriparatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate visoke razine kalcija u krvi (otprije postojeća hiperkalcijemija).
- ako imate ozbiljnih tegoba s bubrežima.
- ako ste ikada imali rak kosti ili su se neke druge vrste raka proširile (metastazirale) u kosti.
- ako bolujete od određenih bolesti kostiju. Ako imate neku koštanu bolest, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako imate nerazjašnjena povišenja vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, što znači da možda bolujete od Pagetove bolesti kostiju (bolest kod koje dolazi do abnormalnih promjena na kostima). Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.
- ako ste primili terapiju zračenjem koja je obuhvaćala kosti.
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Kauliv može uzrokovati porast razine kalcija u krvi ili mokraći.

Obratite se svom liječniku prije ili tijekom liječenja lijekom Kauliv:

- ako imate stalne mučnine, povraćate, imate zatvor, osjećate nedostatak energije ili slabost u mišićima. To mogu biti znakovi prekomjerne količine kalcija u krvi.
- ako patite od bubrežnih kamenaca ili ste nekada imali bubrežne kamence.
- ako imate tegoba s bubrežima (umjereno oštećenje bubrega).

U nekih se bolesnika nakon prvih nekoliko doza lijeka Kauliv može javiti omaglica ili ubrzani otkucaji srca. Prve injekcije lijeka Kauliv primijenite na mjestu gdje možete odmah sjesti ili leći ako osjetite omaglicu.

Ne smije se prekoračiti preporučeno trajanje liječenja od 24 mjeseca.

Prije stavljanja uloška u Kauliv brizgalicu zapišite broj serije (Lot) uloška i datum njegove prve injekcije na kalendar i tu informaciju navedite pri prijavljivanju bilo kakvih nuspojava. Datum prve injekcije mora se zapisati i na kutiju Kauliv uloška (pogledajte predviđeno mjesto na kutiji označeno s: „Prva primjena“) (pogledajte dio 3.).

Kauliv se ne smije primjenjivati u odraslih osoba u rastu.

Djeca i adolescenti

Kauliv se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Kauliv

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. To je važno jer neki lijekovi mogu imati međudjelovanje s teriparatidom (npr. digoksin/digitalis, lijek za liječenje srčanih bolesti).

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati lijek Kauliv ako ste trudni ili dojite. Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom primjene lijeka Kauliv. Ako zatrudnite tijekom primjene lijeka Kauliv, lijek Kauliv treba prekinuti. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon injekcije lijeka Kauliv neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu. Ako osjetite omaglicu, ne smijete upravljati vozilima i strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Kauliv sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Kauliv

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

Preporučena doza je 20 mikrograma (što odgovara 80 mikrolitara) jedanput na dan, a primjenjuje se injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u bedro ili trbuh.

Kako ne biste zaboravili primijeniti lijek, injicirajte ga svakoga dana u približno isto vrijeme. Lijek Kauliv možete injicirati u vrijeme obroka. Svakodnevno primjenjujte injekcije lijeka Kauliv sve dok Vam ih liječnik propisuje. Liječenje lijekom Kauliv ne smije trajati dulje od 24 mjeseca. Tijekom života ne smijete primiti više od jednog 24-mjesečnog ciklusa liječenja.

Liječnik će Vam možda savjetovati da uz lijek Kauliv uzimate kalcij i vitamin D. Liječnik će Vam reći koliko kalcija i vitamina D trebate uzimati svakoga dana.

Lijek Kauliv može se primjenjivati neovisno o uzimanju hrane.

Kauliv ulošci namijenjeni su za uporabu samo sa Kauliv višedoznom brizgalicom i kompatibilnim

iglama za brizgalicu. Brizgalica i igle za injekciju nisu uključene u pakiranje Kauliv uloška. Prije prve uporabe, stavite uložak u brizgalicu (koja se isporučuje zasebno). Za ispravnu primjenu ovog lijeka vrlo je važno pažljivo slijediti detaljne upute za uporabu brizgalice koje su priložene uz brizgalicu.

Upotrijebite novu iglu za svaku injekciju kako biste spriječili kontaminaciju i sigurno je zbrinite nakon uporabe.

Nikada ne spremajte brizgalicu s pričvršćenom iglom.

Nikada ne dijelite svoju brizgalicu s drugim osobama.

Ne koristite Kauliv brizgalicu za injektiranje drugog lijeka (npr. inzulina).

Brizgalica je prilagođena samo za uporabu s lijekom Kauliv.

Nemojte ponovno puniti uložak.

Nemojte prebacivati lijek u štrcaljku.

Lijek Kauliv trebate injektirati ubrzo nakon što ste brizgalicu s umetnutim uloškom izvadili iz hladnjaka. Vratite brizgalicu s umetnutim uloškom u hladnjak odmah nakon uporabe. Nemojte uklanjati uložak s brizgalice nakon svake primjene brizgalice. Uložak umetnut u brizgalicu može se dodatno držati u vrećici isporučenoj s brizgalicom radi zaštite od svjetlosti tijekom svih 28 dana primjene.

Priprema brizgalice za uporabu

- Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka Kauliv uvijek pročitajte upute za uporabu za Kauliv brizgalicu koje su priložene u kutiji s brizgalicom.
- Operite ruke prije rukovanja uloškom ili brizgalicom.
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici uloška prije umetanja uloška u brizgalicu. Pazite da je ostalo najmanje 28 dana prije isteka roka valjanosti. Stavite uložak u brizgalicu prije prve uporabe kako je navedeno u uputama za brizgalicu. Zapišite u kalendar broj serije (Lot) svakog uloška i datum njegovog prvog injektiranja. Na kutiji Kauliv uloška potrebno je također zapisati datum prve injekcije (pogledajte predviđen prostor na kutiji: „Prva primjena“).
- Nakon stavljanja novog uloška i prije prve injekcije iz tog uloška pripremite brizgalicu u skladu s priloženim uputama za uporabu. Svakako se pobrinite da prije primjene svake doze pripremite brizgalicu kako je opisano u uputama za uporabu brizgalice.

Injektiranje lijeka Kauliv

- Prije nego injektirate lijek Kauliv, očistite kožu na mjestu gdje namjeravate injektirati (bedro ili trbuh) prema uputama Vašeg liječnika.
- Nježno primite nabor očišćene kože i ubodite iglu ravno u kožu. Pritisnite potisni gumb i držite ga pritisnutog sve dok se pokazivač doze ne vrati u početni položaj.
- Nakon injektiranja ostavite iglu u koži 10 sekundi kako biste bili sigurni da ste primili cjelokupnu dozu.
- Čim ste završili injektiranje, stavite vanjski zatvarač na iglu brizgalice i okrećući suprotno od kazaljke na satu uklonite iglu s brizgalice.
- Vratite zatvarač na brizgalicu. Ostavite uložak u brizgalici.

Ako primijenite više lijeka Kauliv nego što ste trebali

Ako ste greškom primijenili više lijeka Kauliv nego što ste trebali, javite se svom liječniku ili ljekarniku. Očekivani učinci predoziranja mogu biti mučnina, povraćanje, omaglica i glavobolja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Kauliv

Ako ste zaboravili injekciju ili ne možete primijeniti svoj lijek u uobičajeno vrijeme, injektirajte ga što prije istoga dana. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Kauliv

Ako razmišljate o prekidu liječenja lijekom Kauliv, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom. Liječnik će Vas savjetovati i odlučiti koliko dugo se trebate liječiti lijekom Kauliv.

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

Slijepim osobama ili osobama sa slabim vidom ne preporučuje se primjena lijeka Kauliv bez pomoći osobe koja je obučena za pravilnu primjenu brizgalice.

4. Moguće nuspojave

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

Najčešće nuspojave su bol u udovima (koja se može javiti u više od 1 na 10 osoba). Druge česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba) uključuju mučninu, glavobolju i omaglicu. Ako osjetite omaglicu (ošamućenost) nakon injekcije, sjednite ili legnite dok se ne budete osjećali bolje. Ako se ne osjećate bolje, nazovite liječnika prije nego nastavite liječenje. Zabilježeni su slučajevi nesvjestice nakon primjene teriparatida.

Ako imate neugodu oko mjesta injiciranja, poput crvenila kože, boli, oticanja, svrbeža, nastanka modrica ili blagog krvarenja (može se javiti često), te bi se nuspojave trebale povući za nekoliko dana ili tjedana. Ako se ne povuku, obratite se liječniku.

U bolesnika su se rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) pojavile alergijske reakcije, koje su uključivale nedostatak zraka, oticanje lica, osip i bol u prsnom košu. Te su se reakcije obično dešavale ubrzo nakon injekcije. U rijetkim se slučajevima mogu pojaviti ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti opasne po život, uključujući anafilaksiju.

Ostale nuspojave uključuju:

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

- povišene razine kolesterola u krvi
- depresija
- bol živaca u nozi
- nesvjestica
- osjećaj vrtnje
- nepravilni otkucaji srca
- zaduha
- pojačano znojenje
- grčevi mišića
- nedostatak energije
- umor
- bol u prsnom košu
- nizak krvni tlak
- žgaravica (bol ili pečenje neposredno ispod prsne kosti)
- povraćanje
- izbočenje dijela želuca kroz ošit (hijatalna hernija)
- niska razina hemoglobina ili malen broj crvenih krvnih stanica (anemija)

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

- povećana brzina srčanih otkucaja
- neuobičajen zvuk srca
- nedostatak zraka
- hemoroidi
- istjecanje mokraće
- pojačan nagon na mokrenje
- porast tjelesne težine
- bubrežni kamenci
- bol u mišićima i zglobovima. Neki su bolesnici imali jake grčeve ili bolove u leđima, što je dovelo do prijema u bolnicu.
- povišene razine kalcija u krvi

- povišene razine mokraćne kiseline u krvi
- povišene razine enzima koji se zove alkalna fosfataza

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- smanjena bubrežna funkcija, uključujući zatajenje bubrega
- oticanje, uglavnom šaka, stopala i nogu

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Kauliv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

Uložak čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kauliv se može primjenjivati najdulje 28 dana nakon prve injekcije ako se uložak/brizgalica s umetnutim uloškom čuva u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Uložak/brizgalica se može dodatno držati u vrećici koja se isporučuje s brizgalicom radi zaštite od svjetlosti.

Pazite da uložak ne stavljate blizu zamrzivača u hladnjaku da se ne bi zamrznuo. Lijek Kauliv se ne smije upotrijebiti ako je zamrznut ili je bio zamrznut.

Svaki uložak morate na odgovarajući način zbrinuti nakon 28 dana od prve uporabe, čak i ako nije potpuno prazan.

Kauliv sadrži bistru i bezbojnu otopinu. Kauliv se ne smije primijeniti ako sadrži vidljive čestice ili je otopina zamućena ili obojana.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kauliv sadrži

- Djelatna tvar je teriparatid. Jedna doza od 80 mikrolitara sadrži 20 mikrograma teriparatida. Jedan uložak od 3 ml sadrži 750 mikrograma teriparatida (što odgovara 250 mikrograma po ml).
- Drugi sastojci su: bezvodni natrijev acetat, ledena acetatna kiselina, manitol, metakrezol, razrijeđena kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Kauliv sadrži natrij“.

Kako Kauliv izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Kauliv je bezbojna i bistra otopina za injekciju. Dostupan je u ulošku. Jedan uložak sadrži 3 ml otopine, što odgovara 28 doza.

Veličina pakiranja:

1 uložak ili 3 uloška u plastičnom podlošku zatvorena poklopcem od folije i pakirana u kutiju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

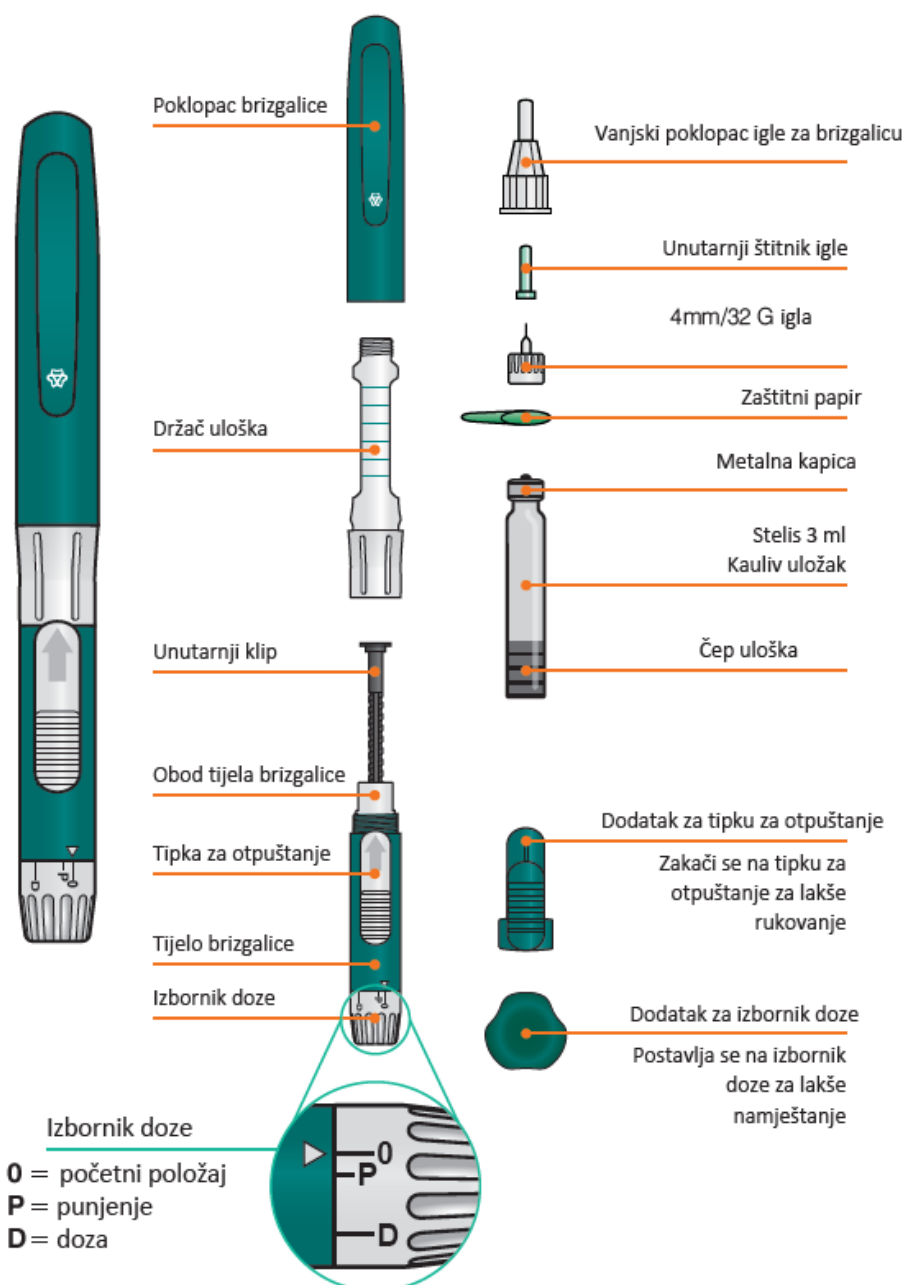
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu Kauliv brizgalica

Prilikom uporabe Kauliv brizgalice pažljivo se pridržavajte ovih uputa opisanih korak po korak.

Kauliv brizgalica ne smije se koristiti ni u kakve druge svrhe osim one za koju Vam ju je preporučio zdravstveni radnik.

Dijelovi Kauliv brizgalice



UPUTE ZA UPORABU

Kauliv brizgalica je injekcijska brizgalica za višekratnu uporabu, a služi za samoprimjenu potkožnih injekcija teriparatida. Za više informacija pogledajte podnaslov „Što je Kauliv i za što se koristi“ u uputi o lijeku za Kauliv. Kauliv brizgalica smije se koristiti samo s Kauliv uloškom i iglama za brizgalice za jednokratnu upotrebu veličine 32 G 4 mm.

Svaki uložak sadrži 28 doza teriparatida. Svaki dan ubrizgajte si jednokratnu dozu (**D**) od

20 mikrograma (što odgovara 80 mikrolitara).

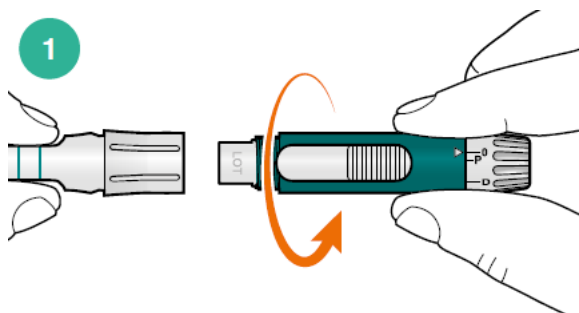
Na početku svakog razdoblja od 28 dana trebate staviti novi uložak u brizgalicu.

Bolesnici i njegovatelji koji primjenjuju Kauliv prije prvog korištenja trebaju s kvalificiranim zdravstvenim radnikom proći odgovarajuću obuku i dobiti upute o pravilnom korištenju Kauliv brizgalice te pročitati uputu o lijeku za Kauliv. Važno je pročitati i razumjeti ove upute za uporabu Kauliv brizgalice te ih se pridržavati.

PRIPREMA BRIZGALICE: PRVA PRIMJENA I PROMJENA ULOŠKA

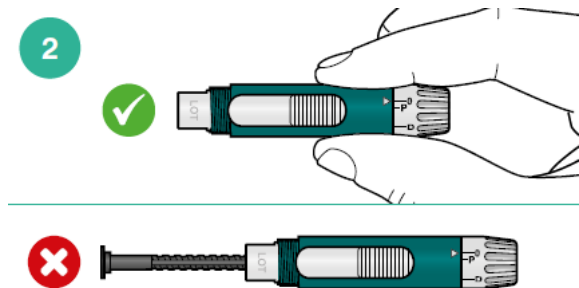
Datum primjene prve injekcije s novim uloškom zapišite na kartonsku kutiju, na mjesto koje je za to predviđeno. Tako ćete znati kada je iskorišteno svih 28 doza iz uložka (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“ i dio 3. „Kako uzimati Kauliv“ u uputi o lijeku za Kauliv). Svaki put kad stavljate novi Kauliv uložak u Kauliv brizgalicu pažljivo slijedite upute.

POSTAVLJANJE ULOŠKA

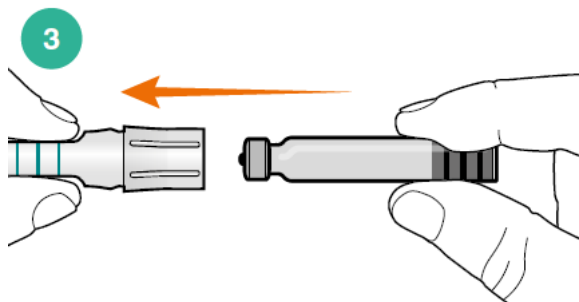


Skinite poklopac s brizgalice.

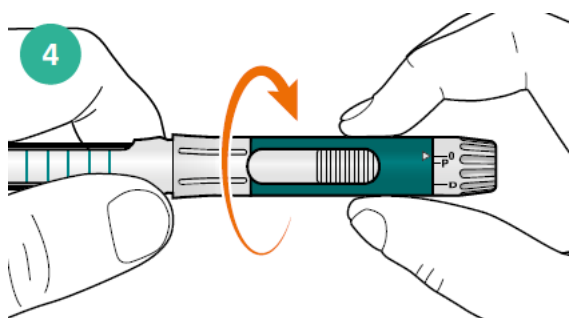
Rastavite brizgalicu tako da odvijete tijelo brizgalice od držača uložka (slika 1).



Provjerite je li unutarnji klip potpuno uvučen (slika 2). Ako unutarnji klip nije uvučen, pogledajte sliku 12 da vidite kako ga uvući.

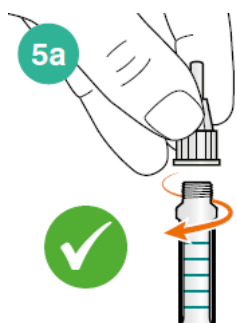


Provjerite uložak s teriparatidom. Ako otopina izgleda zamućeno, uzmite novi uložak. Stavite Kauliv uložak u držač uložka tako da metalna kapica prva ide unutra (slika 3).

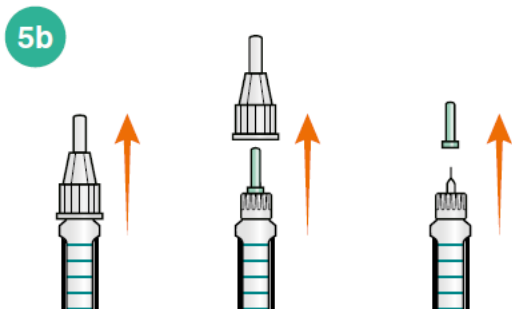


Čvrsto zavijte tijelo brizgalice natrag na držač uloška (slika 4).

POSTAVLJANJE NOVE IGLE



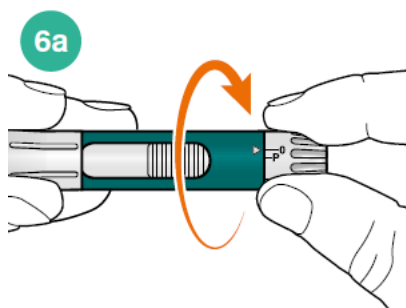
Odljepite zaštitni papir s nove igle za brizgalicu (veličina: 32 G 4 mm).
Zavijte iglu za brizgalicu izravno na držač uloška (slika 5a). Igla za brizgalicu mora se promijeniti za svaku injekciju.



Skinite vanjski poklopac igle i sačuvajte ga.

Skinite unutarnji štitnik igle i bacite ga (slika 5b).

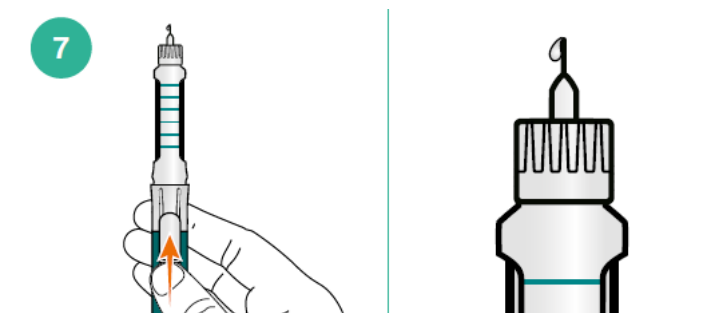
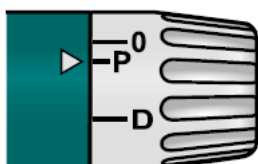
PUNJENJE BRIZGALICE



Kauliv brizgalica se svaki put prije uporabe mora napuniti kako bi se istisnuo zrak koji može biti u igli i ulošku. (slika 6a)

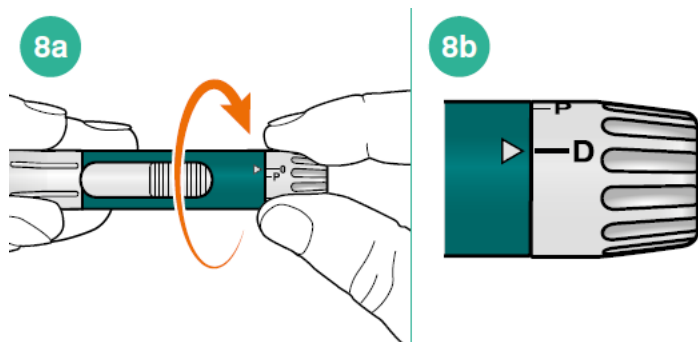
Za punjenje Kauliv brizgalice izbornik doze namjestite na **P** (slika 6b). Ako pretjerate, nastavite na korake na slici 7.

6b

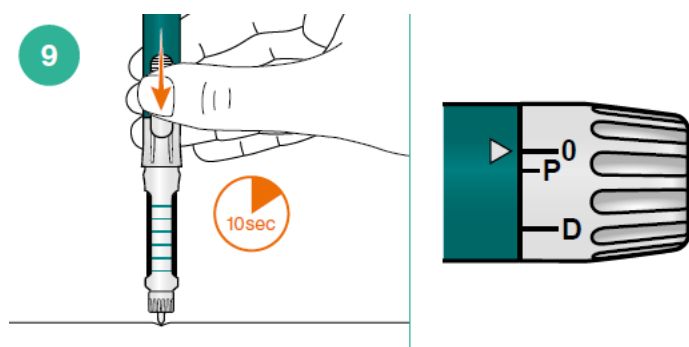


Držite Kauliv brizgalicu tako da igla bude usmjerena prema gore. Pritisnite tipku za otpuštanje prema igli i držite je pritisnute sve dok strelica ne pokaže **0** na izborniku doze. Ponavljajte namještanje na **P** i otpuštanje sve dok se na vrhu igle ne pojavi kapljica teriparatida (slika 7). Kada se to dogodi, Kauliv brizgalica je spremna za uporabu. (Ako strelica ne pokazuje **0** nakon pritiskanja tipke za otpuštanje, pogledajte navedene savjete u vezi punjenja.)

UBRIZGAVANJE DOZE

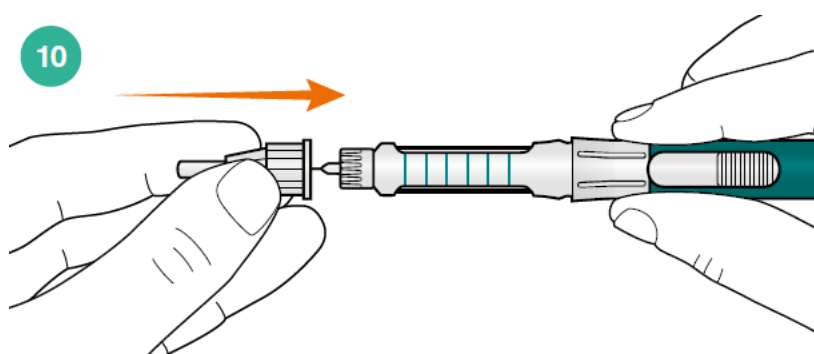


Uvjerite se da strelica pokazuje **0** na izborniku doze (slika 8a). Sad namjestite izbornik doze na **D** (slika 8b).



Nježno uvedite iglu Kauliv brizgalice pod kožu na mjestu injekcije kako Vam je pokazao zdravstveni radnik. Pritisnite tipku za otpuštanje prema igli brizgalice i držite je tako sve dok strelica ne pokaže **0** na izborniku doze i još 10 sekundi nakon toga, a onda izvucite iglu (slika 9).

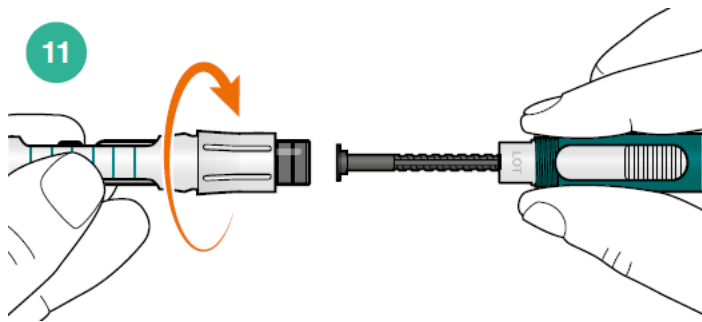
UKLANJANJE IGLE



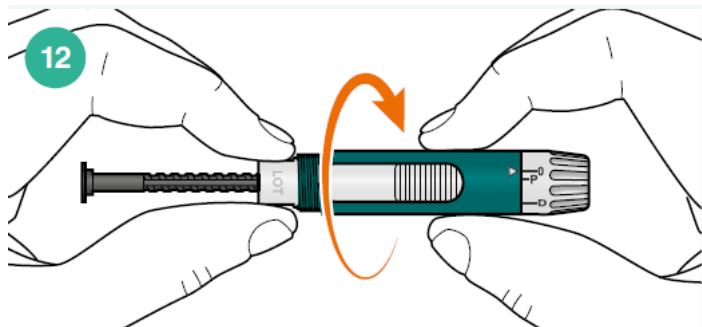
Vratite vanjski poklopac igle za brizgalicu na iglu i odvijte je (slika 10). Uvijek provjerite jeste li uklonili iglu s brizgalice. Korištene igle za brizgalicu pažljivo bacite u odobreni spremnik za oštre predmete u skladu sa savjetima koje ste dobili od zdravstvenog radnika ili prema lokalnim propisima. Vratite poklopac brizgalice na Kauliv brizgalicu i spremite je natrag u hladnjak.

PROMJENA ULOŠKA (SVAKIH 28 DANA)

U svakom ulošku ima teriparatida za 28 doza. Nakon 28 dana bacite iskorišteni uložak i stavite novi uložak (slike 1 do 4). Odložite iskorišteni uložak u skladu sa savjetima koje ste dobili od zdravstvenog radnika ili prema lokalnim propisima.



Prije promjene uložka provjerite je li s brizgalice uklonjena igla. Odvijte držač uložka od tijela brizgalice i izvadite uložak (slika 11).



Uvucite unutarnji klip tako da držite brizgalicu za sivi obod tijela brizgalice palcem i kažiprstom (slika 12), a drugom rukom okrećete tijelo brizgalice sve dok unutarnji klip ne bude potpuno uvučen (slika 2). Za postavljanje novog uložka vratite se na 3. korak.

SAVJETI U VEZI PUNJENJA

Ako tijekom koraka na slici 7 strelica ne pokazuje 0 (nakon pritiskanja tipke za otpuštanje) i ne pojavi se kapljica teriparatida, postoje dvije mogućnosti:

- A.** Možda je igla koju koristite za brizgalicu začepljena. Uklonite iglu za brizgalicu s brizgalice i zamijenite je novom. Zatim se vratite na korake na slikama 5, 6 i 7.
- B.** Možda je potrebno otpustiti čep uložka. U tom slučaju napravite sljedeće:
 - a.** Vratite vanjski poklopac igle za brizgalicu na iglu.
 - b.** Odvijte držač uložka.
 - c.** Pritisnite tipku za otpuštanje prema unutarnjem klipu i držite je pritisnutu sve dok strelica ne pokaže 0 na izborniku doze.
 - d.** Namjestite izbornik doze na D bez sastavljanja brizgalice. Pritisnite tipku za otpuštanje prema unutarnjem klipu i držite je pritisnutu sve dok strelica ne pokaže 0.
 - e.** Čvrsto zavijte tijelo brizgalice natrag na držač uložka bez uvlačenja unutarnjeg klipa. To će otpustiti čep uložka i istisnuti nešto teriparatida, međutim, brizgalica tada još **nije** napunjena.
 - f.** Kako biste napunili brizgalicu ponovite korake na slikama 6 i 7.

MJERE OPREZA

- Prije uporabe temeljito operite ruke.
- Kad je Kauliv uložak u brizgalici, Kauliv brizgalicu između davanja injekcija treba čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) 28 dana od datuma prve uporabe. Brizgalica s uloškom može se dodatno spremirati u vrećicu isporučenu s brizgalicom radi zaštite od svjetlosti.
- Kako bi se izbjeglo oštećivanje brizgalice, Kauliv brizgalicu treba čuvati tako da strelica na tijelu brizgalice pokazuje 0.
- Provjerite Kauliv uložak. Ako otopina izgleda zamućeno, uzmite novi uložak.
- Prije svake primjene svakako provjerite je li Kauliv brizgalica napunjena u skladu s uputama opisanim u koracima 6 i 7. Ako se strogo ne pridržava uputa za punjenje, može doći do davanja netočne doze.

- Prilikom namještanja izbornik doze nikada nemojte pokušavati vraćati unatrag jer to može oštetiti Kauliv brizgalicu. Netočnu dozu izbacite u zrak.
- Nemojte si davati više od jedne doze (D) na dan.
- Ako tijekom uklanjanja igle za brizgalicu vidite da curi teriparatid, moguće je da si niste dali cijelu dozu teriparatida. Nemojte to pokušavati nadoknaditi davanjem druge injekcije.
- Igla se mora ukloniti i sigurno odložiti odmah nakon svake injekcije. Ako se igla ostavi na brizgalici, može se začepiti i utjecati na sljedeću dozu.
- Opasnost od gušenja – sitni dijelovi. Čuvajte izvan dohvata djece mlađe od 3 godine.

ČUVANJE I ČIŠĆENJE

- Kauliv brizgalice može se u svrhu čišćenja brisati vlažnom krpom. Nemojte je uranjati u vodu. Nemojte koristiti bilo kakve druge otopine za čišćenje brizgalice, npr. kemijska sredstva, maramice natopljene alkoholom.
- Kauliv brizgalicu uvijek treba čuvati ili nositi bez igle za brizgalicu i poklopljenu poklopcem brizgalice.
- Uložak bacite 28 dana nakon datuma prve primjene.
- Prije odlaganja injekcijske brizgalice, uvjerite se da ste uklonili iglu.
- Korištene igle za brizgalicu pažljivo bacite u spremnik za oštre predmete ili u skladu sa savjetima koje ste dobili od zdravstvenog radnika ili prema lokalnim propisima.
- Nemojte bacati igle u kućni otpad.
- Napunjeni spremnik za oštre predmete nemojte odlagati u reciklažu.