

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kauliv 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni dose di 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide\*.

Una cartuccia da 3 mL di soluzione contiene 750 microgrammi di teriparatide (corrispondenti ad una concentrazione di 250 microgrammi per millilitro).

\*Teriparatide, rhPTH(1-34), prodotto in *E. coli* usando la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza aminoacidica 34 N-terminale dell'ormone paratiroideo umano endogeno.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione incolore, limpida per iniezione.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Kauliv è indicato negli adulti.

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali.

Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata di Kauliv è 20 microgrammi somministrata una volta al giorno.

Si raccomanda l'integrazione con calcio e vitamina D nei pazienti in cui l'assunzione di queste sostanze con la dieta è inadeguata.

La durata massima totale del trattamento con teriparatide deve essere 24 mesi (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con teriparatide della durata di 24 mesi non deve essere ripetuto nell'arco di vita del paziente.

Dopo la conclusione della terapia con teriparatide, i pazienti possono proseguire con altre terapie per

l'osteoporosi.

### Popolazioni particolari

#### *Anziani*

Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con grave compromissione renale, teriparatide non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale di grado moderato, teriparatide deve essere usato con cautela. Nei pazienti con compromissione renale di grado lieve, non è richiesta alcuna particolare cautela.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, teriparatide deve essere usato con cautela.

#### *Popolazione pediatrica e giovani adulti con epifisi non saldate*

La sicurezza e l'efficacia di teriparatide nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Teriparatide non deve essere usato nei pazienti pediatrici (al di sotto di 18 anni), o in giovani adulti con epifisi non saldate.

### Modo di somministrazione

Kauliv deve essere somministrato una volta al giorno per iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

I pazienti devono essere istruiti a seguire tecniche d'iniezione appropriate (vedere paragrafo 6.6). Per le istruzioni sul medicinale, prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). Le istruzioni per l'uso che sono incluse nella scatola della penna sono disponibili anche per istruire i pazienti ad un corretto uso della penna.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipercalcemia preesistente.
- Grave insufficienza renale.
- Malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.
- Aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
- Precedente terapia radiante dello scheletro da fonte esterna o da fonte interna (impianto).
- I pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Calcemia e calciuria

Nei pazienti con valori normali della calcemia, dopo iniezione di teriparatide sono stati osservati aumenti lievi e transitori delle concentrazioni sieriche di calcio. Dopo ogni dose di teriparatide le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo tra le 4 e le 6 ore, per tornare poi ai valori

basali entro 16- 24 ore. Pertanto, se vengono prelevati campioni di sangue per misurazioni della calcemia, questo deve essere effettuato almeno 16 ore dopo l'iniezione di teriparatide più recente. Durante la terapia non è richiesto un monitoraggio del calcio di routine.

Teriparatide può determinare piccoli aumenti dell'eliminazione urinaria di calcio, ma l'incidenza dell'ipercalcemia non è risultata diversa da quella riscontrata in pazienti trattati con placebo nel corso degli studi clinici.

#### Urolitiasi

Teriparatide non è stato studiato in pazienti con urolitiasi in fase attiva. Teriparatide deve essere usato con cautela nei pazienti con urolitiasi in fase attiva o recente perché può potenzialmente peggiorare questa condizione.

#### Ipotensione ortostatica

Nelle sperimentazioni cliniche a breve termine con teriparatide, sono stati osservati episodi isolati di ipotensione ortostatica transitoria. In genere tali eventi iniziavano entro 4 ore dalla somministrazione della dose e si risolvevano spontaneamente entro un periodo di tempo variabile da alcuni minuti a poche ore. Nel caso di ipotensione ortostatica transitoria, questa si manifestava a seguito delle prime somministrazioni, si attenuava facendo assumere ai soggetti una posizione distesa e non precludeva la continuazione del trattamento.

#### Compromissione renale

Si deve osservare cautela nei pazienti con moderata compromissione renale.

#### Popolazione adulta più giovane

Nella popolazione adulta più giovane, incluse le donne in premenopausa, l'esperienza è limitata (vedere paragrafo 5.1). In questo gruppo di popolazione il trattamento deve essere cominciato solo se il beneficio è chiaramente superiore ai rischi.

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace contraccettivo durante l'uso di teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di teriparatide deve essere sospeso.

#### Durata del trattamento

Studi condotti su ratti indicano una maggiore incidenza di osteosarcoma dopo somministrazione di teriparatide a lungo termine (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando ulteriori dati clinici non saranno disponibili, la durata del trattamento raccomandata di 24 mesi non deve essere superata.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In uno studio su 15 soggetti sani cui veniva somministrata giornalmente digoxina fino al raggiungimento dello steady-state, una singola dose di teriparatide non ha modificato l'effetto cardiaco della digoxina. Tuttavia, casi clinici sporadici hanno suggerito che l'ipercalcemia può predisporre i pazienti ad una tossicità da digitale. Poiché teriparatide determina transitoriamente aumenti della calcemia, teriparatide deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono digitale.

Teriparatide è stato valutato in studi di interazione farmacodinamica con idroclorotiazide. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

La somministrazione contemporanea di raloxifene o della terapia ormonale sostitutiva con teriparatide non ha modificato gli effetti di teriparatide sul calcio sierico od urinario o sugli eventi clinici avversi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace metodo contraccettivo durante l'uso di teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso di Kauliv deve essere sospeso.

##### Gravidanza

L'uso di Kauliv è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

L'uso di Kauliv è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se teriparatide venga escreto nel latte materno.

##### Fertilità

Studi effettuati sui conigli hanno evidenziato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di teriparatide sullo sviluppo del feto umano non è stato studiato. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Kauliv non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti è stata osservata ipotensione ortostatica transitoria o capogiro. Questi pazienti devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari fino a che i sintomi non siano scomparsi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con teriparatide sono nausea, dolore agli arti, cefalea e vertigini.

##### Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici con teriparatide, l'82,8% dei pazienti trattati con teriparatide e l'84,5% di quelli trattati con placebo hanno riportato almeno 1 evento avverso.

Le reazioni avverse associate con l'uso di teriparatide in studi clinici per l'osteoporosi e durante l'esposizione post-marketing sono riassunte nella tabella seguente.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata usata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ).

**Tabella 1. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Comune	Anemia

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Raro	Anafilassi
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Ipercolesterolemia
	Non comune	Ipercalcemia superiore a 2,76 mmol/L, iperuricemia
	Raro	Ipercalcemia superiore a 3,25 mmol/L
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Capogiro, cefalea, sciatica, sincope
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Dispnea
	Non comune	Enfisema
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea, vomito, ernia iatale, malattia da reflusso gastroesofageo
	Non comune	Emorroidi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Sudorazione aumentata
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Dolore agli arti
	Comune	Crampi muscolari
	Non comune	Mialgia, artralgia, crampo/dolore alla schiena*
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Incontinenza urinaria, poliuria, urgenza della minzione, nefrolitiasi
	Raro	Danno/compromissione renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Stanchezza, dolore toracico, astenia, eventi lievi e transitori nel sito di iniezione, inclusi dolore, tumefazione, eritema, contusione localizzata, prurito e minimo sanguinamento in sede di iniezione
	Non comune	Eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione
	Raro	Possibili eventi allergici entro breve tempo dopo l'iniezione: dispnea acuta, edema orofacciale, orticaria generalizzata, dolore toracico, edema (soprattutto periferico)
<b>Esami diagnostici</b>	Non comune	Peso aumentato, soffio cardiaco, fosfatasi alcalina aumentata

\*Casi gravi di crampo o dolore alla schiena sono stati riportati nei minuti successivi all'iniezione.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici le seguenti reazioni sono state riportate con una differenza di frequenza  $\geq 1\%$  rispetto al placebo: vertigine, nausea, dolore agli arti, capogiro, depressione, dispnea.

Teriparatide aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Negli studi clinici, il 2,8% dei pazienti trattati con teriparatide aveva concentrazioni sieriche di acido urico al di sopra del limite superiore del valore normale rispetto allo 0,7% dei pazienti trattati con placebo. Comunque, l'iperuricemia non ha determinato un aumento dei casi di gotta, artralgie, o urolitiasi.

Gli anticorpi anti farmaco, se presenti, è verosimile che siano in linea con quanto osservato con altri medicinali contenenti teriparatide. Non c'è stata evidenza di reazioni di ipersensibilità, di reazioni allergiche, di effetti sulla calcemia o di effetti sulla risposta della densità minerale ossea (*Bone Mineral Density*, BMD).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Teriparatide è stato somministrato in dosi singole fino a 100 microgrammi e in dosi ripetute fino a 60 microgrammi/die per 6 settimane.

Gli effetti del sovradosaggio che potrebbero essere attesi comprendono una ipercalcemia ritardata ed il rischio di ipotensione ortostatica. Possono verificarsi anche nausea, vomito, vertigine e cefalea.

### Esperienza di sovradosaggio basata su segnalazioni spontanee dopo commercializzazione

Fra le segnalazioni spontanee dopo commercializzazione, ci sono stati casi di errori nella somministrazione del medicinale in cui l'intero contenuto di una penna con teriparatide (fino a 750 microgrammi) era stato somministrato come dose singola.

Gli eventi transitori riportati hanno compreso nausea, debolezza/letargia e ipotensione. In alcuni casi, a seguito del sovradosaggio non si è verificato nessun evento avverso. Non sono stati riferiti casi mortali associati al sovradosaggio.

### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per teriparatide. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la sospensione transitoria di teriparatide, il monitoraggio della calcemia e l'attuazione di appropriate misure di supporto, come l'idratazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-omeostatici, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05AA02.

Kauliv è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

### Meccanismo d'azione

L'ormone paratiroideo endogeno (PTH) con 84 aminoacidi è il principale regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato nelle ossa e nei reni. Teriparatide (rh PTH(1-34)) è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano endogeno. Le azioni fisiologiche del PTH comprendono la stimolazione dell'osteogenesi mediante effetti diretti sulle cellule deputate alla formazione di osso (osteoblasti) aumentando indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando il riassorbimento tubulare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.

### Effetti farmacodinamici

Teriparatide è una sostanza che ricostituisce le ossa per il trattamento dell'osteoporosi. Gli effetti di teriparatide sullo scheletro dipendono dal tipo di esposizione sistemica. La somministrazione di teriparatide una volta al giorno aumenta l'apposizione di nuovo osso sulle superfici trabecolari e corticali dell'osso mediante stimolazione preferenziale dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Fattori di rischio

Fattori di rischio indipendenti, come ad esempio la bassa BMD, l'età, l'esistenza di una precedente frattura, una storia familiare di fratture dell'anca, l'alto turnover osseo ed un basso indice di massa corporea devono essere considerati al fine di identificare le donne e gli uomini ad aumentato rischio di fratture osteoporotiche che potrebbero trarre beneficio dal trattamento.

Le donne in premenopausa con osteoporosi indotta dai glucocorticoidi devono essere considerate ad alto rischio di frattura se hanno una frattura prevalente od una combinazione di fattori di rischio che le posizionano ad alto rischio di frattura (ad es., bassa densità ossea [ad es., T-score  $\leq$  -2]), una prolungata terapia con glucocorticoidi ad alte dosi [ad esempio,  $\geq$  7,5 mg/die per almeno 6 mesi], marcata attività della malattia sottostante, bassi livelli di steroidi sessuali).

#### Osteoporosi in postmenopausa

Lo studio principale comprendeva 1 637 donne in postmenopausa (con età media di 69,5 anni). Al basale, il 90% delle pazienti aveva una o più fratture vertebrali e, in media, la BMD vertebrale era di 0,82 g/cm<sup>2</sup> (equivalente ad un T-score = -2,6). Ogni giorno tutte le pazienti ricevevano 1 000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. I risultati dopo un periodo di trattamento con teriparatide fino a 24 mesi (mediana: 19 mesi) dimostrano una riduzione statisticamente significativa della frattura (Tabella 2). Per prevenire la comparsa di una o più nuove fratture vertebrali, 11 donne dovevano essere trattate mediamente per 19 mesi.

**Tabella 2. Incidenza della frattura nelle donne in postmenopausa**

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatide (N = 541) (%)	Rischio relativo (IC 95%) verso placebo
Nuova frattura vertebrale ( $\geq$ 1) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22; 0,55)
Fratture vertebrali multiple ( $\geq$ 1) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09; 0,60)
Fratture non vertebrali da fragilità <sup>c</sup>	5,5%	2,6% <sup>b</sup>	0,47 (0,25; 0,87)
Fratture non vertebrali da fragilità nei siti maggiori (anca, radio, omero, coste e pelvi) <sup>c</sup>	3,9%	1,5% <sup>b</sup>	0,38 (0,17; 0,86)

Abbreviazioni: N = numero dei pazienti randomizzati assegnati a ciascun gruppo di trattamento; IC = Intervallo di Confidenza.



<sup>a</sup> L'incidenza delle fratture vertebrali è stata valutata in 448 pazienti trattati con placebo e in 444 pazienti trattati con teriparatide, a cui erano state effettuate radiografie della colonna vertebrale al basale e successivamente

<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  confrontato con placebo

<sup>c</sup> Non è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture femorali  
 $p \leq 0,025$  confrontato con placebo

Dopo un trattamento (mediano) di 19 mesi, la BMD era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 9% e del 4%, rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ).

Gestione post-trattamento: A seguito del trattamento con teriparatide, 1 262 donne in postmenopausa dallo studio principale sono state arruolate in uno studio di follow-up post-trattamento. L'obiettivo primario dello studio era di raccogliere dati sulla sicurezza di teriparatide. Durante questo periodo di osservazione, sono stati consentiti altri trattamenti per l'osteoporosi ed è stata effettuata una valutazione aggiuntiva delle fratture vertebrali.

Durante un periodo mediano di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento con teriparatide, c'è stata una riduzione del 41% ( $p = 0,004$ ) rispetto al placebo del numero delle pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale.

In uno studio in aperto, 503 donne in postmenopausa con grave osteoporosi ed una frattura da fragilità nei 3 anni precedenti (l'83% aveva ricevuto una precedente terapia per osteoporosi) sono state trattate con teriparatide fino a 24 mesi. A 24 mesi, l'aumento medio rispetto al basale della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, del 10,5%, 2,6% e 3,9%. Da 18 a 24 mesi l'aumento medio della BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale, del femore in toto e del collo femorale è stato, rispettivamente, di 1,4%, 1,2% e 1,6%.

Uno studio di fase 4 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso comparatore, della durata di 24 mesi ha incluso 1 360 donne in postmenopausa con una osteoporosi accertata: 680 soggetti sono stati randomizzati a teriparatide e 680 soggetti sono stati randomizzati a risendronato orale 35 mg/settimana. Al basale, le donne avevano un'età media di 72,1 anni e una mediana di 2 fratture vertebrali prevalenti; il 57,9% delle pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con bifosfonati e il 18,8% assumeva glucocorticoidi in concomitanza durante lo studio. Milletredici pazienti (74,5%) hanno completato il follow-up a 24 mesi. La dose cumulativa media (mediana) di glucocorticoidi è stata di 474,3 (66,2) mg nel braccio teriparatide e 898,0 (100,0) mg nel braccio risendronato. L'assunzione media (mediana) di vitamina D nel braccio teriparatide è stata di 1 433 UI/die (1 400 UI/die) e per il braccio risendronato è stata di 1 191 UI/die (900 UI/die). Per quei soggetti che avevano radiografie della colonna vertebrale al basale e al follow-up, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata di 28/516 (5,4%) nelle pazienti in trattamento con teriparatide e 64/533 (12,0%) in quelle in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,44 (0,29-0,68),  $p < 0,0001$ . L'incidenza cumulativa dell'insieme delle fratture cliniche (fratture vertebrali cliniche e non vertebrali) è stata del 4,8% nelle pazienti in trattamento con teriparatide e del 9,8% nelle pazienti in trattamento con risendronato, rischio relativo (95% CI) = 0,48 (0,32-0,74),  $p = 0,0009$ .

### *Osteoporosi maschile*

437 pazienti maschi (età media di 58,7 anni) con osteoporosi ipogonadica (definita in base a bassi livelli mattutini di testosterone libero o a un elevato valore di FSH o di LH) o idiopatica sono stati arruolati in uno studio clinico. I valori basali medi del T-score relativo alla BMD della colonna vertebrale e del collo femorale erano di -2,2 e -2,1, rispettivamente. Al basale, il 35% dei pazienti aveva avuto una frattura vertebrale ed il 59% aveva avuto una frattura non vertebrale.

Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1 000 mg di calcio ed almeno 400 UI di vitamina D. La BMD nel tratto lombare della colonna vertebrale aumentava in maniera significativa entro 3 mesi. Dopo 12 mesi, la BMD era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore in toto, rispettivamente, del 5% e dell'1%, rispetto al placebo. Comunque, non è stato dimostrato alcun effetto significativo sulla frequenza delle fratture.

### *Osteoporosi indotta da glucocorticoidi*

L'efficacia di teriparatide in uomini e donne (N = 428) che ricevevano una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica (equivalente a 5 o più mg di prednisone per almeno 3 mesi) è stata dimostrata nei 18 mesi iniziali di uno studio della durata totale di 36 mesi, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso un comparatore attivo (alendronato 10 mg/die). Al basale, il 28% dei pazienti aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente. Tutti i pazienti ricevevano ogni giorno 1 000 mg di calcio e 800 UI di vitamina D.

Questo studio includeva donne in postmenopausa (N = 277), donne in premenopausa (N = 67) e uomini (N = 83). Al basale, le donne in postmenopausa avevano un'età media di 61 anni, un T-score medio di BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale di -2,7, una dose mediana equivalente di prednisone di 7,5 mg/die, e il 34% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; le donne in premenopausa avevano un'età media di 37 anni, un T-score medio di BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale di -2,5, una dose mediana equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 9% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente; infine, gli uomini avevano un'età media di 57 anni, un T-score medio di BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale di -2,2, una dose mediana equivalente di prednisone di 10 mg/die, e il 24% aveva una o più fratture vertebrali confermate radiograficamente.

Il 69% dei pazienti ha completato la fase iniziale di 18 mesi. Al termine dei 18 mesi, teriparatide aveva aumentato significativamente la BMD a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (7,2%) rispetto all'alendronato (3,4%) ( $p < 0.001$ ). Teriparatide aveva aumentato la BMD a livello dell'anca in toto (3,6%) rispetto all'alendronato (2,2%) ( $p < 0.01$ ), così come a livello del collo femorale (3,7%) rispetto all'alendronato (2,1%) ( $p < 0.05$ ). Tra i 18 e i 24 mesi nei pazienti trattati con teriparatide, a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, dell'anca in toto e del collo femorale la BMD è aumentata di un ulteriore 1,7%, 0,9% e 0,4%, rispettivamente,

A 36 mesi, l'analisi di radiografie alla colonna vertebrale di 169 pazienti trattati con alendronato e di 173 pazienti trattati con teriparatide mostrava che 13 pazienti nel gruppo trattato con alendronato (7,7%) aveva presentato una nuova frattura vertebrale rispetto ai 3 pazienti nel gruppo trattato con teriparatide (1,7%) ( $p = 0.01$ ). Inoltre, 15 pazienti su 214 del gruppo trattato con alendronato (7,0%) aveva presentato una frattura non vertebrale rispetto a 16 pazienti su 214 del gruppo trattato con teriparatide (7,5%) ( $p = 0.84$ ).

Nelle donne in premenopausa, l'aumento della BMD dal basale a 18 mesi risultava significativamente maggiore nel gruppo trattato con teriparatide rispetto al gruppo trattato con alendronato a livello del tratto lombare della colonna vertebrale (4,2% rispetto a -1,9%;  $p < 0.001$ ) ed a livello dell'anca in toto (3,8% rispetto a 0,9%;  $p = 0.005$ ). Comunque, non era dimostrato nessun effetto significativo sull'incidenza di nuove fratture.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è circa 1,7 L/kg. L'emivita di teriparatide è approssimativamente di 1 ora quando viene somministrato per via sottocutanea, e questo rispecchia il tempo richiesto per l'assorbimento dal sito di iniezione.

### Biotrasformazione

Con teriparatide non sono stati effettuati studi sul metabolismo e sull'eliminazione ma si ritiene che il metabolismo periferico dell'ormone paratiroideo si svolga essenzialmente nel fegato e nei reni.

### Eliminazione

Teriparatide viene eliminato mediante clearance epatica ed extra-epatica (circa 62 L/ora nelle donne e

94 L/ora negli uomini).

### Pazienti anziani

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica di teriparatide in relazione all'età (intervallo da 31 a 85 anni). Non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Teriparatide non è risultato genotossico in una batteria standard di test. Non ha prodotto effetti teratogeni su ratti, topi o conigli. Non sono stati osservati effetti importanti nei ratti e nei topi in gravidanza cui era stato somministrato teriparatide a dosi giornaliere da 30 a 1 000 microgrammi/kg. Comunque, nei conigli in gravidanza cui erano state somministrate dosi giornaliere da 3 a 100 microgrammi/kg si aveva riassorbimento fetale e riduzione della prole. L'embriotossicità che si osservava nei conigli può essere correlata alla loro maggiore sensibilità agli effetti del PTH sul calcio ionizzato ematico in confronto ai roditori.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane per un periodo di tempo approssimativamente uguale alla durata del loro ciclo vitale hanno avuto una ricostituzione eccessiva dell'osso dose-dipendente ed un'aumentata incidenza di osteosarcoma molto probabilmente dovuta ad un meccanismo epigenetico. Teriparatide non ha aumentato l'incidenza di un qualsiasi altro tipo di neoplasia nei ratti. A causa delle differenze nella fisiologia dell'osso tra ratti ed essere umani, l'importanza clinica di questi risultati è probabilmente minore. Nessun tumore osseo è stato osservato nelle scimmie ovariectomizzate trattate per 18 mesi o durante un periodo di follow-up di 3 anni dopo la sospensione del trattamento. In aggiunta, nessun osteosarcoma è stato osservato negli studi clinici o durante lo studio di follow-up post-trattamento.

Studi su animali hanno dimostrato che un flusso ematico notevolmente ridotto a livello epatico diminuisce l'esposizione del PTH al principale sistema di clivaggio (cellule epatiche del Kupffer) e, di conseguenza, la clearance del PTH (1-84).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale  
Mannitolo  
Metacresolo  
Sodio acetato anidro  
Acido cloridrico diluito (per la regolazione del pH)  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

La stabilità chimica del prodotto in uso è stata dimostrata per 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, dopo il primo utilizzo, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni entro la sua durata di conservazione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Altre modalità e tempi di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore. Dopo

l'inserimento della cartuccia nella penna, la penna e la cartuccia devono essere conservate in frigorifero subito dopo l'uso. Non conservare la penna con l'ago inserito. Non rimuovere la cartuccia dalla penna dopo il primo utilizzo. La cartuccia nella penna può essere ulteriormente inserita nell'astuccio fornito con la penna, per proteggere il medicinale dalla luce.

Altre modalità e tempi di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare. Conservare la cartuccia nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo l'apertura, vedere il paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia da 3 mL (cartuccia di vetro di Tipo I USP), con stantuffo (bromo butile) e chiusura a disco (laminato in alluminio e gomma), confezionata in una vaschetta di plastica sigillata con un foglio di alluminio e fornita in una scatola.

Ogni cartuccia contiene 3 mL di soluzione iniettabile, corrispondente a 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

Confezioni da 1 cartuccia o 3 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Manipolazione

Le cartucce di Kauliv devono essere utilizzate esclusivamente con la penna multidose riutilizzabile Kauliv. Non sono forniti aghi con questo medicinale.

Ogni cartuccia deve essere usata da un solo paziente. La penna può essere utilizzata con aghi monouso per penna da 32 G 4 mm.

Per ciascuna iniezione deve essere usato un ago nuovo, sterile.

Controllare sempre la data di scadenza sull'etichetta della cartuccia prima di inserire la cartuccia nella penna Kauliv. Per evitare errori terapeutici, assicurarsi che la data del primo utilizzo di una nuova cartuccia sia di almeno 28 giorni precedente alla data di scadenza.

Prima di utilizzare la penna per la prima volta, il paziente deve leggere e comprendere le istruzioni per l'uso fornite con la penna.

Dopo ogni iniezione, la penna deve essere riposta in frigorifero. Dopo il primo utilizzo, la cartuccia non deve essere rimossa dalla penna per tutti i 28 giorni di utilizzo. Non utilizzare Kauliv se è o è stato congelato.

Kauliv non deve essere trasferito in una siringa. Le cartucce vuote non devono essere riempite nuovamente.

Kauliv non deve essere usato se la soluzione appare torbida, colorata o contiene particelle visibili.

La data della prima iniezione deve essere scritta sulla scatola esterna della cartuccia di Kauliv (vedere lo spazio fornito sulla scatola: "Primo utilizzo").

La penna riutilizzabile Kauliv è dotata di un selettore di dose con click sonori e indicatori visivi per assicurare l'impostazione della dose corretta per il caricamento (P) e per l'impostazione della dose (D).

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA PER LA CARTUCCIA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kauliv 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile teriparatide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni dose di 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide.  
Ogni cartuccia contiene 28 dosi da 20 microgrammi (per 80 microlitri).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico glaciale, sodio acetato anidro, mannitolo, metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico diluito (per la regolazione del pH) e sodio idrossido (per la regolazione del pH).  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 cartuccia  
3 cartucce

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Utilizzare esclusivamente con la penna Kauliv.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Smaltire la cartuccia dopo 28 giorni dal primo utilizzo. Non rimuovere la cartuccia dalla penna durante

i 28 giorni di utilizzo. La cartuccia nella penna può essere ulteriormente inserita nell'astuccio fornito con la penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Primo utilizzo: ...../...../.....

Cartuccia 1. .... / ..... / .....

Cartuccia 2. .... / ..... / .....

Cartuccia 3. .... / ..... / .....

{il testo evidenziato in grigio si riferisce alla confezione da 3 cartucce}

## **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

## **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

## **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1710/001 [1 cartuccia]

EU/1/22/1710/002 [3 cartucce]

## **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kauliv

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**COPERCHIO IN FOGLIO DI ALLUMINIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kauliv 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile teriparatide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso sottocutaneo {1X}

Uso SC {3X}

Conservare in frigorifero

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Kauliv 20 mcg/80 mcL soluzione iniettabile  
teriparatide  
Usò sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 mL

**6. ALTRO**

Conservare in frigorifero

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Kauliv 20 microgrammi/80 microlitri soluzione iniettabile teriparatide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Kauliv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kauliv
3. Come usare Kauliv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kauliv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kauliv e a cosa serve**

Kauliv contiene il principio attivo teriparatide che è usato per rendere più forti le ossa e ridurre il rischio di fratture stimolando la ricostituzione delle ossa.

Kauliv viene usato per curare l'osteoporosi negli adulti. L'osteoporosi è una malattia che fa sì che le ossa divengano sottili e fragili. Questa malattia è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa, ma può verificarsi anche negli uomini. L'osteoporosi è comune anche nei pazienti in trattamento con farmaci detti corticosteroidi.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Kauliv**

##### **Non usi Kauliv**

- Se è allergico al teriparatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha alti livelli di calcio nel sangue (preesistente ipercalcemia).
- Se soffre di gravi problemi ai reni.
- Se ha avuto un tumore alle ossa o se altri tumori si sono diffusi (hanno metastatizzato) alle ossa.
- Se ha altre malattie alle ossa. Se ha una malattia alle ossa, lo riferisca al medico.
- Se ha nel sangue alti livelli di fosfatasi alcalina di natura sconosciuta, significa che potrebbe avere la malattia ossea di Paget (malattia con alterazioni ossee anormali). Se non è sicuro, chiedi al medico.
- Se è stato sottoposto a terapia radiante che ha coinvolto le ossa.
- Se è in gravidanza o nel periodo di allattamento.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Kauliv può provocare un aumento della quantità di calcio nel sangue o nelle urine.



Si rivolga al medico prima o durante l'assunzione di Kauliv:

- Se ha continuamente nausea, vomito, costipazione, bassa energia o debolezza muscolare. Questi possono essere segni che c'è troppo calcio nel sangue.
- Se soffre o ha sofferto di calcoli renali.
- Se soffre di problemi ai reni (compromissione renale di grado moderato).

Alcuni pazienti avvertono un capogiro o una accelerazione del battito del cuore dopo aver preso le prime dosi di Kauliv. Durante l'assunzione delle prime dosi, se avverte un capogiro, si inietti Kauliv in un luogo ove possa stare seduto o disteso.

Il periodo di trattamento raccomandato di 24 mesi non deve essere superato.

Prima di inserire una cartuccia nella penna Kauliv, annoti il numero di lotto e la data della prima iniezione su un calendario e fornisca queste informazioni in caso di segnalazione di effetti indesiderati. La data della prima iniezione deve essere scritta anche sulla scatola esterna della cartuccia di Kauliv (vedere lo spazio fornito sulla scatola: "Primo utilizzo") (vedere paragrafo 3).

Kauliv non deve essere usato negli adulti in fase di crescita.

### **Bambini e adolescenti**

Kauliv non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni).

### **Altri medicinali e Kauliv**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

È importante, perché alcuni farmaci (ad es. digossina/digitale, un medicinale usato per trattare malattie del cuore) possono interagire con teriparatide.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Kauliv se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno. Se è una donna in età fertile, deve fare uso di efficaci metodi di contraccezione durante l'uso di Kauliv. In caso di gravidanza mentre usa Kauliv, quest'ultimo deve essere sospeso. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni pazienti possono avvertire un capogiro dopo l'iniezione di Kauliv. Se avverte capogiro non guidi e non usi macchinari fino a quando non si sente meglio.

### **Kauliv contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Kauliv**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 20 microgrammi (corrispondenti a 80 microlitri) somministrati una volta al giorno tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea) nella coscia o nell'addome.

Per aiutarla a ricordarsi di assumere il medicinale, se lo inietti ogni giorno alla stessa ora. Kauliv può essere iniettato al momento dei pasti. Si inietti Kauliv ogni giorno per tutto il periodo di tempo che il medico le ha prescritto. La durata totale del trattamento con Kauliv non deve superare i 24 mesi. Non deve ricevere più di un trattamento della durata di 24 mesi per il resto della vita.

Il medico può consigliarla di assumere Kauliv con calcio e vitamina D. Il medico le dirà quanto calcio

e vitamina D deve assumere ogni giorno.

Kauliv può essere somministrato con o senza cibo.

Le cartucce di Kauliv sono progettate per l'utilizzo esclusivo con la penna multidose Kauliv e aghi compatibili. La penna e gli aghi da iniezione non sono forniti con la cartuccia Kauliv.

Prima del primo utilizzo, inserisca la cartuccia nella penna (che è fornita separatamente). Per il corretto utilizzo di questo medicinale, è molto importante seguire attentamente le Istruzioni per l'uso (IFU) dettagliate della penna fornite con la penna stessa.

Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione per prevenire contaminazioni ed elimini l'ago in modo sicuro dopo l'uso.

Non conservi mai la penna con l'ago inserito. Non condivida mai la sua penna con altri.

Non utilizzi la penna Kauliv per iniettare altri medicinali (ad esempio insulina). La penna è personalizzata per l'utilizzo esclusivo con Kauliv.

Non ricarichi la cartuccia.

Non trasferisca il farmaco in una siringa.

Deve iniettare Kauliv entro breve tempo dopo avere preso la penna con cartuccia inserita dal frigorifero. Dopo l'uso, riponga immediatamente la penna con cartuccia inserita nel frigorifero. Non rimuova la cartuccia dalla penna dopo l'uso. La cartuccia nella penna può essere ulteriormente inserita nell'astuccio fornito con la penna, per proteggere il medicinale dalla luce per tutto il periodo di trattamento di ventotto giorni.

### **Preparazione all'uso della penna**

- Per garantire la corretta somministrazione di Kauliv, legga sempre le IFU della penna Kauliv, incluse nell'astuccio della penna.
- Si lavi le mani prima di manipolare la cartuccia o la penna.
- Controlli la data di scadenza sull'etichetta della cartuccia prima di inserire la cartuccia nella penna. Si assicuri che ci siano almeno 28 giorni rimanenti prima della scadenza. Inserisca la cartuccia nella penna prima del primo utilizzo come indicato nelle istruzioni della penna. Annoti il numero di lotto di ogni cartuccia e la data della prima iniezione su un calendario. Dovrebbe annotare anche la data della prima iniezione sull'astuccio esterno della cartuccia Kauliv (vedere l'apposito spazio sulla scatola: "Primo utilizzo").
- Dopo aver inserito una nuova cartuccia e prima della prima iniezione da questa cartuccia, carichi la penna secondo le istruzioni fornite nelle IFU della penna. Si assicuri di caricare prima di ciascuna dose, come da istruzioni fornite delle IFU della penna.

### **Iniettare Kauliv**

- Prima di iniettare Kauliv, pulisca la cute dove si intende iniettare (coscia o addome) come indicato dal medico.
- Stringa delicatamente una porzione di cute pulita e inserisca l'ago in maniera perpendicolare nella cute. Prema il pulsante e lo tenga premuto finché l'indicazione della dose non torna alla posizione di partenza.
- Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella pelle per dieci secondi per assicurarsi di somministrare l'intera dose.
- Non appena terminata l'iniezione, inserisca il tappo protettivo sull'ago della penna e lo avviti in senso antiorario per rimuovere l'ago della penna.
- Riposizioni il tappo sulla penna. Lasci la cartuccia nella penna.

### **Se usa più Kauliv di quanto deve**

Se, per errore, ha assunto più Kauliv di quanto deve, contatti il medico o il farmacista. Gli effetti previsti di un sovradosaggio includono nausea, vomito, capogiro e mal di testa.

### **Se dimentica di usare Kauliv**

Se dimentica un'iniezione o non può farla al momento in cui la fa abitualmente lo inietti durante la giornata appena possibile. Non utilizzi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non

si faccia più di un'iniezione nello stesso giorno.

#### **Se interrompe il trattamento con Kauliv**

Se sta pensando di interrompere il trattamento con Kauliv, la invitiamo a discuterne con il medico. Il suo medico la consiglierà e deciderà per quanto tempo deve essere trattato con Kauliv.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

L'utilizzo di Kauliv non è raccomandato da parte di una persona cieca o ipovedente senza l'assistenza di una persona addestrata al corretto uso della penna.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni sono il dolore agli arti (che può interessare più di 1 persona su 10). Altri effetti collaterali comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) includono sensazione di nausea, mal di testa e capogiro. Se dopo l'iniezione avverte capogiro (intontimento), deve sedersi o sdraiarsi fino a che non si sente meglio. Se non si sente meglio, deve chiamare un medico prima di continuare il trattamento. Si sono verificati casi di svenimento dopo l'uso di teriparatide.

Se avverte un fastidio intorno all'area dell'iniezione, così come un arrossamento della cute, dolore, tumefazione, prurito, contusione o un piccolo sanguinamento (che possono manifestarsi comunemente), questo dovrebbe risolversi in pochi giorni o settimane. Altrimenti, avverta il medico.

Raramente (che possono interessare fino a 1 persona su 1 000), i pazienti hanno sofferto di reazioni allergiche comprendenti affanno, gonfiore del viso, eruzione cutanea e dolore al petto. Tali reazioni compaiono generalmente entro breve tempo dopo l'iniezione. In casi rari, possono verificarsi reazioni allergiche serie e potenzialmente a rischio di vita comprendenti l'anafilassi.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento dei livelli di colesterolo nel sangue
- depressione
- dolore neuropatico alle gambe
- sensazione di svenimento
- sensazione di capogiro
- battiti cardiaci irregolari
- affanno
- aumentata sudorazione
- crampi muscolari
- perdita di energia
- stanchezza
- dolore al petto
- diminuzione della pressione sanguigna
- bruciore di stomaco (sensazione di dolore o di bruciore avvertita appena sotto lo sterno)
- vomito
- la presenza di ernia del condotto che porta il cibo nello stomaco (ernia iatale)
- diminuzione dell'emoglobina o del numero dei globuli rossi nel sangue (anemia)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento della frequenza cardiaca
- anormalità dei toni cardiaci
- respiro affannoso
- emorroidi

- fuoriuscita delle urine
- aumentato bisogno di eliminare liquidi
- aumento di peso
- calcolosi renale
- dolore ai muscoli e dolore alle articolazioni. Alcuni pazienti sono stati colpiti da gravi crampi o dolore alla schiena che hanno portato al ricovero in ospedale.
- aumento dei livelli di calcio nel sangue
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue
- aumento di un enzima chiamato fosfatasi alcalina

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale
- comparsa di gonfiore, soprattutto alle mani, ai piedi ed alle gambe

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Kauliv**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla cartuccia dopo SCAD/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Non congelare.

Conservi la cartuccia nell'astuccio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Può usare Kauliv fino a 28 giorni dopo la prima iniezione, durante tale periodo la cartuccia/penna con la cartuccia inserita viene conservata in frigorifero (2°C–8°C). La cartuccia /penna può essere ulteriormente inserita nell'astuccio fornito con la penna per proteggere il medicinale dalla luce

Evitare di porre le penne vicino allo scomparto del ghiaccio nel frigorifero per prevenirne il congelamento. Non usare Kauliv se è o è stato congelato.

Dopo 28 giorni dal primo utilizzo, ogni cartuccia deve essere eliminata in maniera appropriata, anche se non è completamente vuota.

Kauliv contiene una soluzione incolore e limpida. Non usi Kauliv se nota la presenza di particelle solide o se la soluzione appare torbida o colorata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Kauliv**

- Il principio attivo è teriparatide. Ogni dose di 80 microlitri contiene 20 microgrammi di teriparatide. Ogni cartuccia da 3 mL contiene 750 microgrammi di teriparatide (corrispondenti a 250 microgrammi per mL).
- Gli altri componenti sono: acetato di sodio anidro, acido acetico glaciale, mannitolo, metacresolo, acido cloridrico diluito (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la

regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili (Vedere il paragrafo 2 “Kauliv contiene sodio”).

**Descrizione dell’aspetto di Kauliv e contenuto della confezione**

Kauliv è una soluzione iniettabile incolore e limpida. Kauliv viene fornito in una cartuccia. Ogni cartuccia contiene 3 mL di soluzione, adeguata per 28 dosi.

Contenuto della confezione:

1 cartuccia o 3 cartucce confezionate in una vaschetta di plastica sigillata con un foglio di rivestimento e contenuta in una scatola.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d’informazioni**

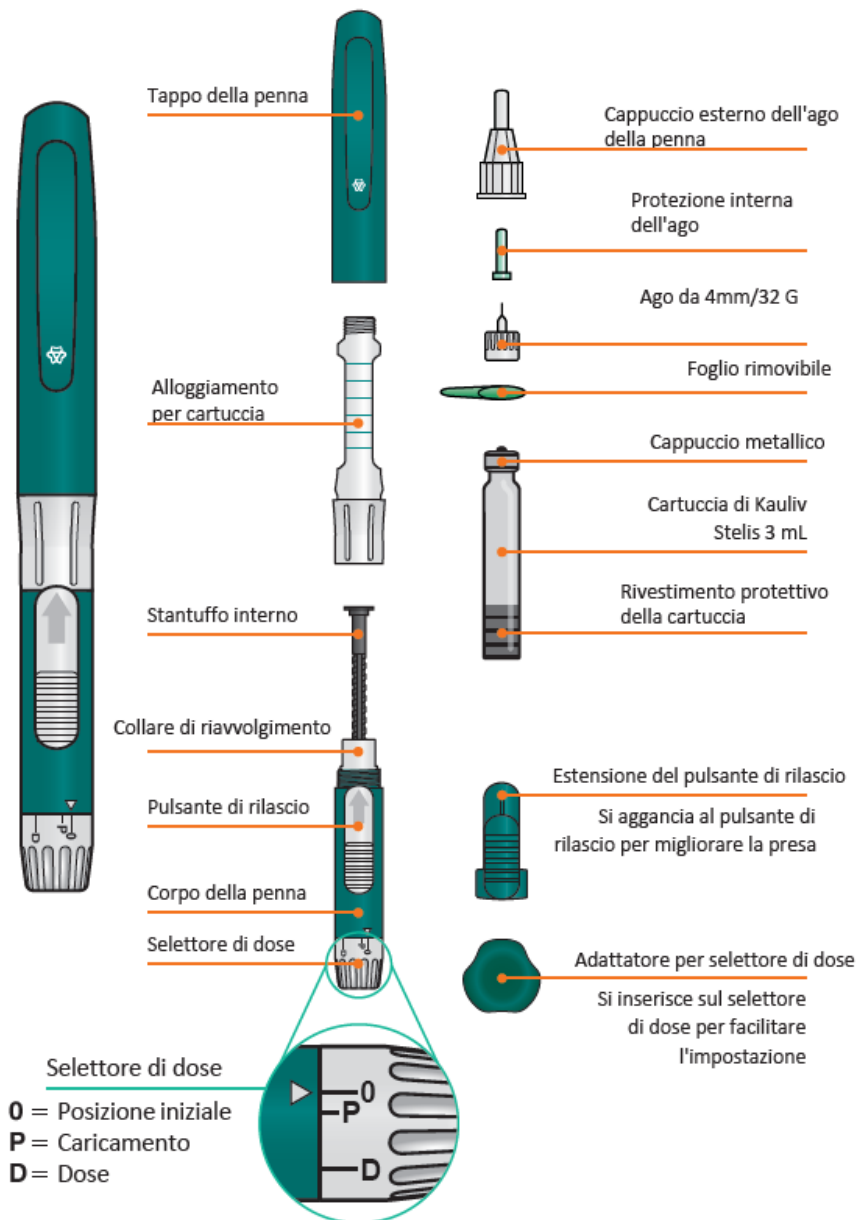
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'Uso Penna Kauliv

Seguire attentamente queste istruzioni passo passo prima di usare la penna Kauliv.

La penna Kauliv non deve essere usata per scopi diversi da quello consigliato dall'operatore sanitario.

### Parti della penna Kauliv



### INDICAZIONI D'USO

La penna Kauliv è una penna da iniezione riutilizzabile per l'auto-somministrazione di iniezioni sottocutanee di teriparatide. Per ulteriori informazioni consultare "Cos'è Kauliv e a cosa serve" nel foglio illustrativo di Kauliv. La penna Kauliv deve essere utilizzata solo con la cartuccia di Kauliv e aghi monouso per penna da 32 G 4 mm.

Ogni cartuccia contiene 28 dosi di teriparatide. Iniettare una singola dose (**D**) da 20 microgrammi (corrispondente a 80 microlitri) ogni giorno.

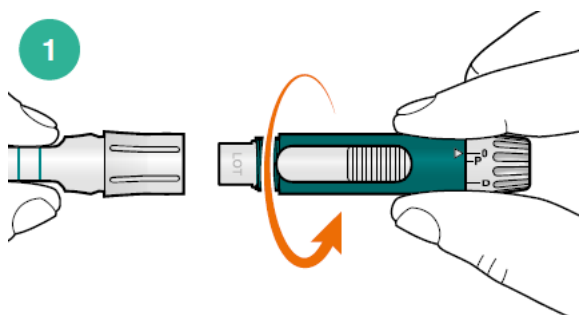
All'inizio di ogni nuovo periodo di 28 giorni deve essere caricata una nuova cartuccia.

I pazienti e i caregiver che somministrano Kauliv devono ricevere una formazione appropriata e istruzioni sull'uso della penna Kauliv da un operatore sanitario qualificato e devono leggere il foglio illustrativo per la cartuccia di Kauliv prima del primo utilizzo. È importante leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso fornite nelle Istruzioni per l'uso della penna Kauliv

## **PREPARAZIONE DELLA PENNA: PRIMO UTILIZZO E CAMBIO DELLA CARTUCCIA**

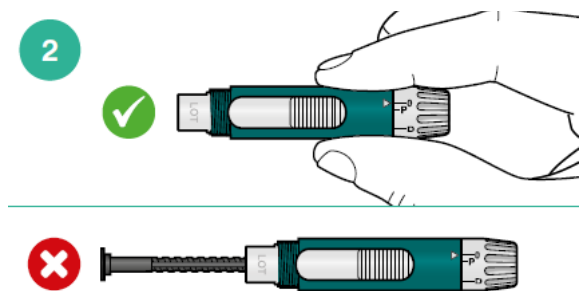
Scrivere la data della prima iniezione di ogni nuova cartuccia nello spazio fornito sulla scatola di cartone. Questo aiuterà a sapere quando sono state usate le 28 dosi giornaliere contenute in ogni cartuccia (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni" e paragrafo 3 "Come usare Kauliv" nel foglio illustrativo di Kauliv). Seguire le istruzioni ogni volta che si inserisce una nuova cartuccia di Kauliv nella penna Kauliv.

### **INSERIMENTO DELLA CARTUCCIA**

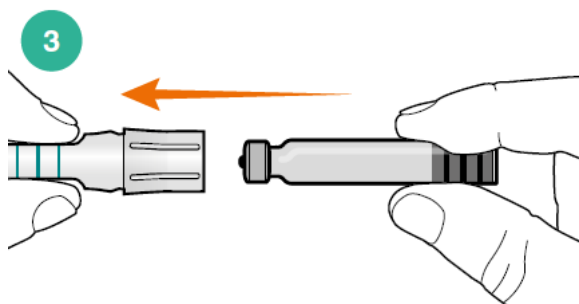


Togliere il tappo della penna.

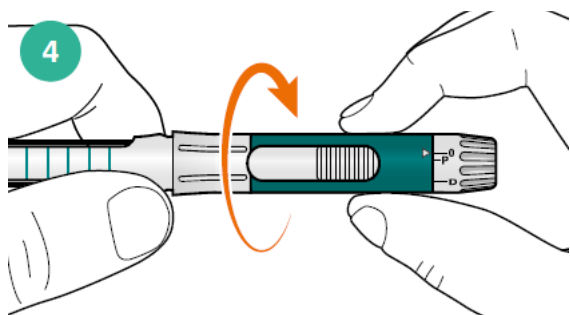
Svitarlo girando il corpo della penna dall'alloggiamento per cartuccia (fig. 1).



Controllare che lo stantuffo interno sia completamente reintrodotto (fig. 2). Se lo stantuffo interno è esteso, consultare la fig. 12 per vedere come reintrodurlo.

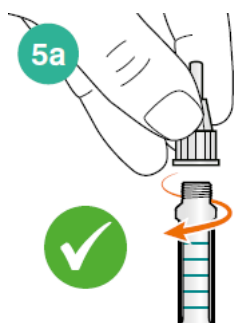


Controllare la cartuccia di teriparatide. Se la soluzione è torbida, usare una nuova cartuccia. Caricare la cartuccia di Kauliv nell'alloggiamento per cartuccia, mettendo prima il cappuccio metallico (fig. 3).

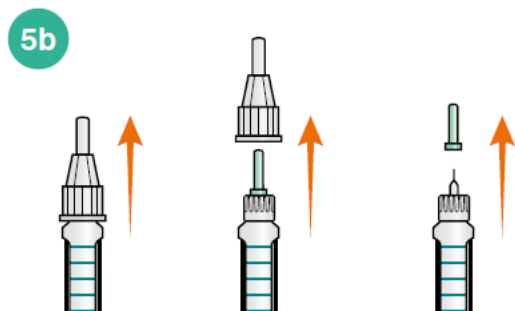


Avvitare saldamente insieme l'alloggiamento per cartuccia e il corpo della penna (fig. 4).

### **INSERIMENTO DI UN AGO NUOVO**



Togliere il foglio protettivo da un nuovo ago per penna (Misura: 32G 4mm).  
Avvitare l'ago per penna in posizione verticale nell'alloggiamento per cartuccia (fig. 5a). L'ago della penna deve essere cambiato ad ogni iniezione.

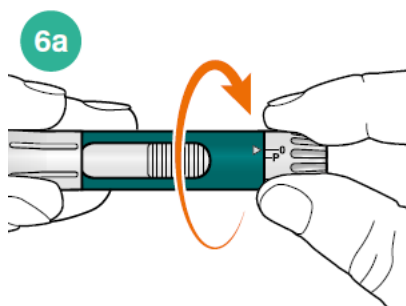


Togliere il cappuccio esterno dell'ago e conservarlo.

Rimuovere la protezione interna dell'ago e gettarla via (fig. 5b).

### **CARICAMENTO DELLA PENNA**

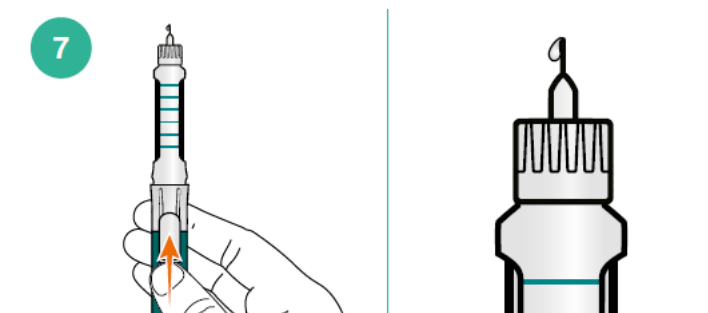
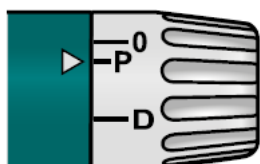




È importante caricare la penna Kauliv prima di ogni uso giornaliero per rimuovere eventuale aria che si può trovare nell'ago e nella cartuccia. (fig. 6a)

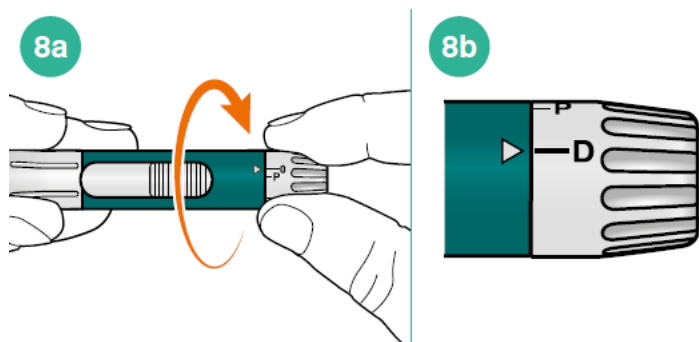
Impostare il selettore di dose su P per caricare la penna Kauliv (fig 6b). Se si sorpassa la posizione, procedere alla fig. 7.

6b

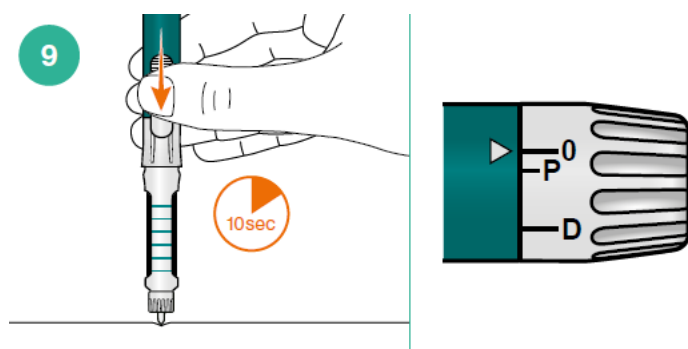


Tenere la penna Kauliv con l'ago rivolto verso l'alto. Premere e tenere premuto il pulsante di rilascio in direzione dell'ago fino a quando la freccia sul selettore di dose indica **0**. Continuare a girare fino a **P** e rilasciare fino a quando compare una goccia di teriparatide sulla punta dell'ago (fig. 7). La penna Kauliv adesso è pronta per l'uso. (Se la freccia non ritorna su **0** dopo aver premuto il pulsante di rilascio, consultare le istruzioni per il caricamento fornite sopra.)

### **INIEZIONE DELLA DOSE**

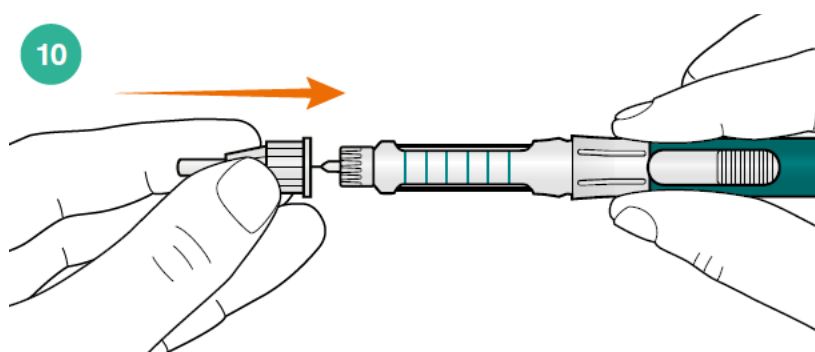


Assicurarsi che la freccia indichi **0** sul selettore della dose (fig. 8a). Quindi girare fino a **D** (fig. 8b).



Usando la tecnica raccomandata dall'operatore sanitario, inserire delicatamente l'ago della penna Kauliv nel sito dell'iniezione. Premere il pulsante di rilascio verso l'ago della penna e mantenerlo in posizione fino a quando la freccia sul selettore di dose indica **0** e continuare a premere il pulsante di rilascio per 10 secondi, quindi rimuovere l'ago dalla pelle (fig. 9).

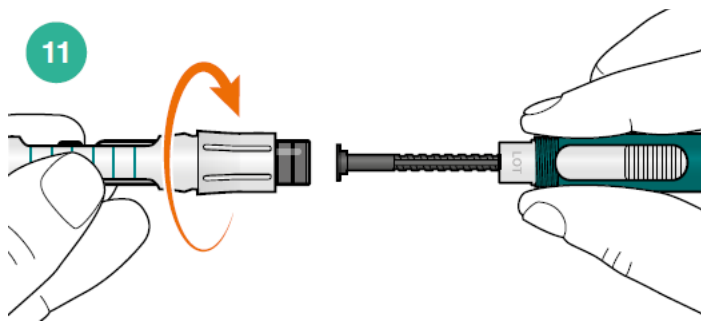
### **RIMOZIONE DELL'AGO**



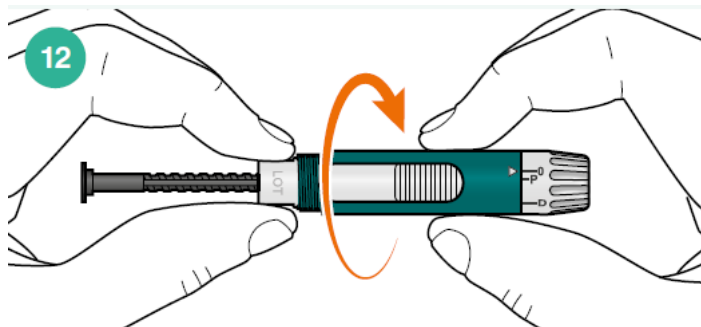
Rimettere il cappuccio esterno dell'ago della penna e svitare l'ago della penna (fig. 10). Controllare sempre che l'ago della penna sia stato rimosso. Smaltire attentamente gli aghi da penna usati in un contenitore approvato per rifiuti taglienti in conformità alle istruzioni fornite dall'operatore sanitario o alle normative locali. Riposizionare il tappo della penna sulla penna Kauliv e rimetterla in frigorifero per conservarla.

### **CAMBIO DELLA CARTUCCIA (OGNI 28 GIORNI)**

Ogni cartuccia contiene teriparatide sufficiente per 28 dosi. Dopo 28 giorni, gettare la cartuccia usata ed inserire una nuova cartuccia (fig. 1-4). Smaltire la cartuccia usata in conformità alle istruzioni fornite dall'operatore sanitario o alle normative locali.



Per cambiare la cartuccia assicurarsi che l'ago della penna sia rimosso. Svitare l'alloggiamento per cartuccia dal corpo della penna e rimuovere la cartuccia (fig. 11).



Riavvitare lo stantuffo interno tenendo tra il pollice e l'indice il collare verde di riavvitamento del corpo della penna (fig 12). Girare il corpo della penna fino a quando lo stantuffo interno è completamente represso (fig. 2). Quindi tornare al passaggio 3 per inserire la cartuccia successiva.

### **CONSIGLIO PER IL CARICAMENTO**

Se durante il processo descritto nella fig. 7 la freccia non indica 0 (dopo avere premuto il pulsante di rilascio) e non compare teriparatide, questo può indicare una delle seguenti due possibilità:

**A.** L'ago della penna che si sta usando potrebbe essere bloccato. In tal caso, rimuovere l'ago della penna dalla penna e sostituirlo con uno nuovo. Quindi tornare alla fig. 5, fig. 6 e fig. 7.

**B.** Potrebbe essere necessario rimuovere il rivestimento protettivo della cartuccia. In tal caso seguire questi passaggi:

- a. Rimettere sull'ago il cappuccio esterno dell'ago della penna.
- b. Svitare l'alloggiamento per cartuccia.
- c. Premere e mantenere premuto il pulsante di rilascio verso lo stantuffo interno fino a quando la freccia indica 0 sul selettore di dose.
- d. Girare fino a D senza riavvitare la penna. Premere e mantenere premuto il pulsante di rilascio verso lo stantuffo interno fino a quando la freccia indica 0.
- e. Senza riavvolgere lo stantuffo interno, avvitare saldamente insieme l'alloggiamento per cartuccia e il corpo. Questo rimuoverà il rivestimento protettivo della cartuccia e farà fuoriuscire un po' di teriparatide, tuttavia la penna **non** sarà caricata.
- f. Ripetere la fig. 6 e fig. 7 per caricare completamente la penna.

### **PRECAUZIONI DI SICUREZZA**

- Lavarsi bene le mani prima dell'uso.
- Quando la cartuccia di Kauliv è caricata, la penna Kauliv deve essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) tra una iniezione e l'altra fino a 28 giorni di utilizzo dalla data del primo utilizzo. La cartuccia/penna può essere ulteriormente inserita nell'astuccio fornito con la penna per proteggere il medicinale dalla luce.
- La penna Kauliv deve essere conservata con la freccia sul corpo della penna indicante 0 per evitare di danneggiare la penna.
- Controllare la cartuccia di Kauliv. Se la soluzione è torbida, usare una nuova cartuccia.
- Assicurarsi sempre che la penna Kauliv sia stata caricata prima di ogni utilizzo, in base alle

istruzioni dettagliate nei passaggi 6 e 7. La mancata esecuzione delle esatte procedure di caricamento potrebbe portare all'erogazione di una dose non accurata.

- Non provare mai a girare all'indietro il selettore di dose poiché potrebbe danneggiare la penna Kauliv. Espellere la dose non corretta in aria.
- Non iniettare più di una dose (D) al giorno.
- Se quando si rimuove l'ago della penna si notano delle perdite di teriparatide, è possibile che non sia stata iniettata la dose completa di teriparatide. Non provare a compensare la ridotta dose di teriparatide facendo una seconda iniezione.
- L'ago deve essere rimosso e smaltito immediatamente dopo ciascuna iniezione. Se l'ago viene lasciato sulla penna, può bloccarsi e compromettere la dose successiva.
- Rischio di soffocamento - piccole parti. Tenere fuori dalla portata di bambini con meno di 3 anni.

### **CONSERVAZIONE E PULIZIA**

- Per pulire la penna Kauliv, strofinare con un panno umido. Non immergere in acqua. Non usare altre soluzioni per pulire la penna, ad es. sostanze chimiche, salviette imbevute di alcol.
- La penna Kauliv deve essere sempre conservata o trasportata con l'ago della penna rimosso e il tappo inserito.
- Gettare la cartuccia 28 giorni dopo la data del primo utilizzo.
- Prima di gettare via l'iniettore a penna, assicurarsi di rimuovere l'ago della penna.
- Smaltire attentamente gli aghi della penna usati in un contenitore per rifiuti taglienti in conformità alle istruzioni fornite dall'operatore sanitario/alle normative locali.
- Non gettare gli aghi direttamente nei rifiuti domestici.
- Non riciclare il contenitore per oggetti taglienti pieno.