

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kauliv 20 microgram/80 microliter, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 80 microliter bevat 20 microgram teriparatide*.
Elke patroon met 3 ml oplossing bevat 750 microgram teriparatide (overeenkomend met 250 microgram per ml).

*Teriparatide, rhPTH (1-34), door middel van recombinant-DNA-technologie in *E. coli* geproduceerd, is identiek aan de uit 34 aminozuren bestaande N-terminale aminozuursequentie van endogeen humaan parathyreoïd hormoon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Kleurloze, heldere oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kauliv is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken (zie rubriek 5.1). Bij postmenopauzale vrouwen is er een significante afname aangetoond in de incidentie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen, maar niet van heupfracturen.

Behandeling van osteoporose geassocieerd met aanhoudende systemische glucocorticoïdbehandeling bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis Kauliv is 20 microgram eenmaal daags toe te dienen.

Patiënten moeten aanvullend calcium- en vitamine D-supplementen gebruiken als de inname met de voeding ontoereikend is.

De maximale totale behandelduur met teriparatide moet 24 maanden zijn (zie rubriek 4.4). Het 24 maanden durend behandelingschema met teriparatide dient gedurende het gehele leven van een patiënt niet herhaald te worden.

Na afloop van de behandeling met teriparatide mogen de patiënten doorgaan met een andere behandeling voor osteoporose.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Aanpassing van de dosis aan de leeftijd is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Teriparatide mag niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet teriparatide met voorzichtigheid worden toegepast. Er is geen speciale voorzorg vereist voor patiënten met een lichte nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.3). Teriparatide dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten en jongvolwassenen met open epifysen

De veiligheid en werkzaamheid van teriparatide bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Teriparatide mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten of jongvolwassenen (tot 18 jaar) met open epifysen.

Wijze van toediening

Kauliv dient eenmaal daags te worden toegediend door middel van subcutane injectie in de dij of de buik.

Patiënten moet worden aangeleerd de juiste injectietechnieken toe te passen (zie rubriek 6.6). Voor de instructies van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6. Er is ook een gebruiksaanwijzing in het doosje van de pen bijgesloten, om de patiënten te instrueren omtrent het juiste gebruik van de pen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Reeds bestaande hypercalciëmie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Metabole botziekten (met inbegrip van hyperparathyreoïdie en botziekte van Paget) anders dan primaire osteoporose of door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose.
- Onverklaarde verhoogde alkalische fosfatase.
- Voorafgaande radiotherapie met externe stralingsbundels of implantaat-radiotherapie van het skelet.
- Patiënten met een maligniteit van het skelet of botmetastasen moeten worden uitgesloten van behandeling met teriparatide.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Calcium in serum en urine

Bij patiënten met een normale calciumspiegel zijn na injectie van teriparatide lichte en voorbijgaande verhogingen van de serumcalciumconcentratie waargenomen. De serumcalciumconcentraties bereiken na elke dosis teriparatide na 4 tot 6 uur een maximumwaarde en zijn na 16 tot 24 uur weer tot de uitgangswaarde gedaald. Als bij een patiënt bloedmonsters moeten worden afgenomen om het

serumcalcium te meten, dan moet dat daarom ten minste 16 uur na de meest recente teriparatide-injectie worden gedaan. Routinematig onderzoek van de calciumspiegel tijdens de behandeling is niet noodzakelijk.

Teriparatide kan kleine stijgingen van calciumuitscheiding in de urine veroorzaken, maar in de klinische onderzoeken verschilde de incidentie van hypercalciurie niet van die van met placebo behandelde patiënten.

Urolithiasis

Teriparatide is niet onderzocht bij patiënten met actieve urolithiasis. Teriparatide moet bij patiënten met actieve of recente urolithiasis met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt aangezien de kans bestaat dat de aandoening verslechtert.

Orthostatische hypotensie

In klinische kortetermijnonderzoeken met teriparatide zijn geïsoleerde episoden van voorbijgaande orthostatische hypotensie waargenomen. Een dergelijke gebeurtenis begon gewoonlijk binnen 4 uur na toediening en verdween spontaan binnen enkele minuten tot enkele uren. Wanneer zich voorbijgaande orthostatische hypotensie voordeed, trad dit binnen de eerste paar doses op, werd dit verlicht door de proefpersonen in een achteroverliggende houding te brengen en sloot dit voortzetting van de behandeling niet uit.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet de nodige voorzichtigheid worden betracht.

Jongvolwassenenpopulatie

Ervaring met de jongvolwassenenpopulatie, inbegrepen premenopauzale vrouwen, is beperkt (zie rubriek 5.1). Behandeling dient alleen gestart te worden indien de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's in deze populatie.

Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het gebruik van teriparatide. Indien zwangerschap optreedt, dient teriparatide te worden stopgezet.

Duur van de behandeling

Onderzoeken bij ratten duiden op een verhoogde incidentie van osteosarcoom bij langdurige toediening van teriparatide (zie rubriek 5.3). Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen, mag de aanbevolen behandelduur van 24 maanden niet worden overschreden.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een onderzoek waarin 15 gezonde proefpersonen dagelijks digoxine kregen toegediend tot "steady state" werd bereikt, veranderde een enkelvoudige dosis teriparatide niets aan het cardiale effect van digoxine. Sporadische casuïstische meldingen duiden er echter op dat hypercalciëmie patiënten kan predisponeren voor digitalisvergiftiging. Omdat door teriparatide het serumcalcium tijdelijk stijgt, moet teriparatide met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die digitalis gebruiken.

Teriparatide is beoordeeld in farmacodynamische interactieonderzoeken met hydrochloorthiazide. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Gelijktijdige toediening van raloxifeen of hormoonsuppletie therapie met teriparatide had geen invloed op de effecten van teriparatide op de hoeveelheid calcium in serum of urine, of op klinische bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het gebruik van teriparatide. Indien zwangerschap optreedt, dient Kauliv te worden stopgezet.

Zwangerschap

Kauliv is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Kauliv is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens borstvoeding. Het is niet bekend of teriparatide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij konijnen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het effect van teriparatide op humane foetale ontwikkeling is niet onderzocht. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kauliv heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij enkele patiënten is voorbijgaande, orthostatische hypotensie of duizeligheid waargenomen. Deze patiënten moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines tot de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die bij met teriparatide behandelde patiënten het meest werden gerapporteerd, zijn misselijkheid, pijn in extremiteiten, hoofdpijn en duizeligheid.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Van patiënten in de teriparatide-onderzoeken meldden 82,8% van de teriparatide-patiënten en 84,5% van de placebopatiënten ten minste 1 bijwerking.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van teriparatide tijdens klinische studies naar osteoporose en tijdens blootstelling na het op de markt komen zijn in de onderstaande tabel samengevat.

De volgende regel is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-	Frequentie	Bijwerkingen
---------	------------	--------------

orgaansysteemklasse		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	Zelden	anafylaxis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	hypercholesterolemie
	Soms	hypercalciëmie, meer dan 2,76 mmol/l, hyperurikemie
	Zelden	hypercalciëmie, meer dan 3,25 mmol/l
Psychische stoornissen	Vaak	depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, ischias, flauwvallen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	palpitaties
	Soms	tachycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	dyspneu
	Soms	emfyseem
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	misselijkheid, braken, hiatus hernia, gastro-oesofageale reflux
	Soms	hemorroïden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	toegenomen transpiratie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	pijn in extremiteit
	Vaak	spierkramp
	Soms	spierpijn, gewrichtspijn, rugkrampen/-pijn*
Nier- en urineweg-aandoeningen	Soms	urinaire incontinentie, polyurie, plotselinge mictiedrang, nefrolithiase
	Zelden	nierfalen/nier-functiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid, pijn op de borst, asthenie, milde en voorbijgaande bijwerkingen op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling, erytheem, blauwe plekken, jeuk, en lichte bloeding op de injectieplaats
	Soms	erytheem op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats
	Zelden	mogelijke allergische reacties vlak na injectie: acute dyspneu, oro/faciaal oedeem, gegeneraliseerde urticaria, pijn op de borst, oedeem (voornamelijk perifeer)

Onderzoeken	Soms	gewichtstoename hartgeruis, verhoogde alkalische fosfatase
--------------------	------	--

*Ernstige gevallen van rugkramp/-pijn zijn gemeld binnen enkele minuten na de injectie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij klinische studies werden de volgende bijwerkingen gemeld met $\geq 1\%$ verschil in frequentie ten opzichte van placebo: vertigo, misselijkheid, pijn in een extremiteit, duizeligheid, depressie, dyspneu.

Teriparatide verhoogt de urinezuurconcentratie in serum. In klinische onderzoeken had 2,8% van de patiënten behandeld met teriparatide een serumurinezuurconcentratie die hoger was dan de bovengrens van de normaalwaarde ten opzichte van 0,7% van de patiënten behandeld met placebo. De hyperurikemie resulteerde echter niet in een toename van jicht, gewrichtspijn of urolithiasis.

Als er al antistoffen tegen het geneesmiddel worden waargenomen, zijn deze waarschijnlijk zoals bij andere geneesmiddelen die teriparatide bevatten. Er waren geen aanwijzingen voor overgevoeligheidsreacties, allergische reacties, effecten op het serumcalcium of effecten op de botmineraaldichtheid (BMD)-respons.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Teriparatide is toegediend in enkelvoudige doses van maximaal 100 microgram en in herhaalde doses van maximaal 60 microgram/dag gedurende 6 weken.

Eventueel te verwachten effecten na overdosering zijn onder meer vertraagde hypercalciëmie en een risico van orthostatische hypotensie. Ook kunnen misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn optreden.

Ervaring met overdosering gebaseerd op spontane, postmarketingmeldingen

Bij spontane postmarketingmeldingen zijn gevallen geweest van fouten bij de behandeling met geneesmiddelen waarbij de volledige inhoud (tot 750 microgram) van een pen met teriparatide als enkelvoudige dosis is toegediend.

Voorbijgaande gebeurtenissen die gemeld zijn omvatten misselijkheid, zwakte/lusteloosheid en hypotensie. In enkele gevallen traden geen bijwerkingen op als gevolg van de overdosering. Er zijn geen gevallen met dodelijke afloop in verband met overdosering gemeld.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor teriparatide. Bij een vermoeden van overdosering moet de behandeling onder meer bestaan uit tijdelijk staken van teriparatide, controleren van het serum calcium en toepassen van adequate ondersteunende maatregelen, zoals hydratatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumregulerende middelen, parathyreoïdhormonen en -analoga, ATC-code: H05AA02

Kauliv is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Endogeen 84-aminozuur parathyreoïdhormoon (PTH) is de primaire regulator van het calcium- en fosfaatmetabolisme in het bot en de nieren. Teriparatide (rh PTH (1-34)) is het actieve fragment (1-34) van endogeen humaan parathyreoïdhormoon. De fysiologische werking van PTH bestaat uit stimulering van de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirect verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatuitscheiding door de nieren.

Farmacodynamische effecten

Teriparatide is een botvormend middel ter behandeling van osteoporose. De effecten van teriparatide op het skelet zijn afhankelijk van het patroon van systemische blootstelling. Bij toediening van teriparatide eenmaal daags neemt de opbouw van nieuw bot op de trabeculaire en corticale botoppervlakken toe, doordat bij voorkeur de osteoblastenactiviteit boven de osteoclastenactiviteit wordt gestimuleerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Risicofactoren

Er dient rekening gehouden te worden met onafhankelijke risicofactoren, bv. lage BMD, leeftijd, het bestaan van eerdere fracturen, familiegeschiedenis van heupfracturen, hoge botstofwisseling en lage BMI, om vrouwen en mannen te identificeren met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen die baat kunnen hebben bij een behandeling.

Premenopauzale vrouwen met glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose hebben een groot risico op fracturen indien zij een prevalentie fractuur hebben gehad of een combinatie van meerdere risicofactoren hebben dat hen een groot risico op fracturen geeft (bijvoorbeeld lage botmineraaldichtheid [bijvoorbeeld T score ≤ -2], aanhoudend gebruik van hoge doses glucocorticoïden [bijvoorbeeld $\geq 7,5$ mg/dag gedurende tenminste 6 maanden], zeer actieve onderliggende ziekte, lage geslachtshormoonspiegels).

Postmenopauzale osteoporose

Het kernonderzoek omvatte 1 637 postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 69,5 jaar). Negentig procent van de patiënten had in de uitgangssituatie één of meer vertebrale fracturen, en de gemiddelde vertebrale BMD was 0,82 g/cm² (equivalent met een T-score = -2,6). Alle patiënten kregen per dag 1 000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. Uit de resultaten tot en met maximaal 24 maanden (mediaan: 19 maanden) behandeling met teriparatide bleek een statistisch significante afname in het aantal fracturen (Tabel 2). Om één of meer nieuwe vertebrale fracturen te voorkomen moesten 11 vrouwen gedurende een mediane periode van 19 maanden worden behandeld.

Tabel 2. Incidentie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatide (N = 541) (%)	Relatieve risico (95% BI) vs. placebo
Nieuwe vertebrale fractuur (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Meervoudige vertebrale fracturen (≥ 1) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)

Niet-vertebrale fragiliteitsfracturen ^c	5,5%	2,6% ^b	0,47 (0,25; 0,87)
Ernstige niet-vertebrale fragiliteitsfracturen ^c (heup, spaakbeen, opperarmbeenen, ribben en bekken)	3,9%	1,5% ^b	0,38 (0,17; 0,86)

Afkortingen: N= aantal patiënten dat een gerandomiseerde behandeling toegewezen heeft gekregen; BI = betrouwbaarheidsinterval.

^a De incidentie van vertebrale fracturen werd bepaald uit 448 placebo- en 444 teriparatide-patiënten die een wervelkolomröntgenfoto hadden in de uitgangssituatie en bij follow-up

^b $p \leq 0,001$ vergeleken met placebo

^c Een significante reductie in incidentie van heupfracturen werd niet aangetoond $p \leq 0,025$ vergeleken met placebo

De BMD was na 19 maanden (mediaan) behandeling in de lumbale wervelkolom en de heupen met respectievelijk 9% en 4% toegenomen vergeleken met placebo ($p < 0,001$).

Beleid na behandeling: Na de behandeling met teriparatide werden 1262 postmenopauzale vrouwen uit het kernonderzoek opgenomen in een post-treatment follow-uponderzoek. De primaire doelstelling van het onderzoek was het verzamelen van gegevens met betrekking tot de veiligheid van teriparatide. Tijdens deze observatieperiode waren andere osteoporosebehandelingen toegestaan en werd een aanvullende beoordeling van vertebrale fracturen uitgevoerd.

Gedurende een mediane periode van 18 maanden na staken van de behandeling met teriparatide nam het aantal patiënten met ten minste één nieuwe vertebrale fractuur in vergelijking met placebo met 41% af ($p = 0,004$).

In een open-label-onderzoek werden 503 postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose en in de voorgaande 3 jaar een fractuur als gevolg van broosheid (83% had eerder osteoporosetherapie gehad) behandeld met teriparatide gedurende 24 maanden. Na 24 maanden was de gemiddelde toename vanaf uitgangsniveau in BMD (botmineraaldichtheid) van de lumbale wervelkolom, van de totale heup en van de femurhals respectievelijk 10,5%, 2,6% en 3,9%. De gemiddelde toename in BMD van 18 tot 24 maanden was 1,4%, 1,2% en 1,6% in respectievelijk de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd fase 4 onderzoek van 24 maanden waren 1.360 postmenopauzale vrouwen met bevestigde osteoporose geïncludeerd. 680 deelnemers werden gerandomiseerd naar teriparatide en 680 deelnemers werden gerandomiseerd naar oraal risedronaat, 35 mg per week. Als uitgangswaardes hadden de vrouwen een gemiddelde leeftijd van 72,1 jaar en een mediaan van 2 prevalentie vertebrale fracturen; 57,9% van de patiënten kreeg een eerdere therapie met bisfosfonaat en 18,8% gebruikte tijdens de studie gelijktijdig glucocorticoïden. 1 013 (74,5%) patiënten voltooiden de 24 maanden follow-up. De gemiddelde (mediaan) cumulatieve dosis glucocorticoïd was 474,3 (66,2) mg in de teriparatide-arm en 898,0 (100,0) mg in de risedronaat-arm. De gemiddelde (mediaan) vitamine D inname in de teriparatide-arm was 1 433 IE/dag (1 400 IE/dag) en was voor de risedronaat-arm 1 191 IE/dag (900 IE/dag). Bij de deelnemers die een uitgangs- en follow-up radiografie van de wervelkolom hadden, was de incidentie van nieuwe wervelfracturen 28/516 (5,4%) bij patiënten die met teriparatide werden behandeld en 64/533 (12,0%) bij patiënten die met risedronaat werden behandeld, relatieve risico (95% BI) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. De cumulatieve incidentie van samengevoegde klinische fracturen (klinische wervel- en niet-wervelfracturen) was 4,8% bij de teriparatide en 9,8% bij de met risedronaat behandelde patiënten, hazard ratio (95% BI) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporose bij mannen

Er werden 437 (gemiddelde leeftijd 58,7 jaar) mannen met hypogonadale (gedefinieerd als een lage ochtendwaarde vrij testosteron of een verhoogde FSH- of LH-waarde) of idiopathische osteoporose tot het klinische onderzoek toegelaten. De gemiddelde T-scores voor BMD van wervelkolom en femurhals op uitgangsniveau waren respectievelijk -2,2 en -2,1. Bij aanvang had 35% van de patiënten

een vertebrale fractuur en 59% een niet-vertebrale fractuur.

Alle patiënten kregen per dag 1 000 mg calcium en ten minste 400 IE vitamine D aangeboden. De BMD in de lumbale wervelkolom was na 3 maanden significant toegenomen. Na 12 maanden was de BMD in de lumbale wervelkolom en totale heup toegenomen met respectievelijk 5% en 1%, vergeleken met placebo. Echter, er werden geen significante effecten op het aantal fracturen aangetoond.

Glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose

De werkzaamheid van teriparatide bij mannen en vrouwen (N=428) die aanhoudende systemische behandeling met glucocorticoïden ondergaan (gelijk aan 5 mg of meer prednison voor ten minste 3 maanden), werd aangetoond in de 18 maanden durende primaire fase van een 36 maanden durend, gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd onderzoek (alendronaat 10 mg/dag). Achtentwintig procent van de patiënten had één of meer radiografisch aantoonbare vertebrale fracturen op baseline. Alle patiënten kregen 1 000 mg calcium per dag en 800 IE vitamine D per dag.

Het onderzoek omvatte postmenopauzale vrouwen (N=277), premenopauzale vrouwen (N=67), en mannen (N=83). Op baseline hadden de postmenopauzale vrouwen een gemiddelde leeftijd van 61 jaar, gemiddelde lumbale BMD T-score van -2,7, mediaan prednison equivalente dosis van 7,5 mg/dag, en 34% had één of meer radiografisch aantoonbare vertebrale fracturen; premenopauzale vrouwen hadden een gemiddelde leeftijd van 37 jaar, gemiddelde lumbale BMD T-score van -2,5, mediaan prednison equivalente dosis van 10 mg/dag, en 9% had één of meer radiografisch aantoonbare vertebrale fracturen; en mannen hadden een gemiddelde leeftijd van 57 jaar, gemiddelde lumbale BMD T-score van -2,2, mediaan prednison equivalente dosis van 10 mg/dag, en 24% had één of meer radiografisch aantoonbare vertebrale fracturen.

Negenenzestig procent van de patiënten volbracht de 18 maanden durende primaire fase. Op het eindpunt op 18 maanden verhoogde teriparatide significant de lumbale BMD (7,2%) vergeleken met alendronaat (3,4%) ($p < 0,001$). Teriparatide verhoogde de BMD in de gehele heup (3,6%) vergeleken met alendronaat (2,2%) ($p < 0,01$), evenals de BMD in de femurhals (3,7%) vergeleken met alendronaat (2,1%) ($p < 0,05$). Bij patiënten behandeld met teriparatide nam de BMD in de lumbale wervelkolom, van de totale heup en van de femurhals tussen de 18 en 24 maanden respectievelijk toe met een additionele 1,7%, 0,9% en 0,4%.

Na 36 maanden toonde analyse van spinale röntgenfoto's van 169 alendronaat-patiënten en 173 teriparatide-patiënten aan dat 13 patiënten in de alendronaat-groep (7,7%) een nieuwe vertebrale fractuur kregen vergeleken met 3 patiënten in de teriparatide-groep (1,7%) ($p = 0,01$). Bovendien hadden 15 van de 214 patiënten in de alendronaat-groep (7,0%) een niet-vertebrale fractuur gekregen, vergeleken met 16 van de 214 patiënten in de teriparatide-groep (7,5%) ($p = 0,84$).

Bij premenopauzale vrouwen was de toename van de BMD van baseline naar het 18-maanden-eindpunt significant groter in de teriparatide-groep vergeleken met de alendronaat-groep bij de lumbale BMD (4,2% versus -1,9%; $p < 0,001$) en BMD in de gehele heup (3,8% versus 0,9%; $p = 0,005$). Daarentegen is er geen significant effect aangetoond op het percentage fracturen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 1,7 l/kg. De halfwaardetijd van teriparatide is na subcutane toediening ongeveer 1 uur, wat de tijd weergeeft die nodig is voor absorptie vanuit de injectieplaats.

Biotransformatie

Er zijn met teriparatide geen onderzoeken uitgevoerd naar metabolisme of excretie, maar aangenomen wordt dat het perifere metabolisme van parathyreoïdhormoon voornamelijk in de lever en de nieren plaatsvindt.

Eliminatie

Teriparatide wordt via hepatische en extrahepatische klaring geëlimineerd (ongeveer 62 l/u bij vrouwen en 94 l/u bij mannen).

Ouderen

Er werden geen verschillen in de farmacokinetiek van teriparatide waargenomen met betrekking tot leeftijd (tussen 31 en 85 jaar). Aanpassing van de dosis aan de leeftijd is niet noodzakelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teriparatide was niet genotoxisch in een standaardreeks testmethoden. Teriparatide veroorzaakte geen teratogene effecten bij ratten, muizen of konijnen. Er zijn geen belangrijke effecten gezien bij drachtige ratten of muizen die een dagelijkse dosis van 30 tot 1 000 microgram/kg teriparatide kregen toegediend. Echter, er trad foetale resorptie en afgenomen worpgrootte op bij drachtige konijnen die een dagelijkse dosis kregen toegediend van 3 tot 100 microgram/kg. De embryotoxiciteit die gezien werd bij konijnen kan gerelateerd zijn aan hun veel grotere gevoeligheid voor de effecten van PTH op geïoniseerd calcium in het bloed vergeleken met knaagdieren.

Bij ratten die vrijwel hun gehele leven dagelijks werden geïnjecteerd, was sprake van dosisafhankelijke buitensporige botvorming en een toegenomen incidentie van osteosaroom, hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een epigenetisch mechanisme. De incidentie van andere vormen van neoplasie bij ratten nam niet toe door teriparatide. Door de verschillen in botfysiologie bij ratten en mensen zijn deze bevindingen waarschijnlijk weinig klinisch relevant. Er werden geen bottumoren waargenomen bij apen die ovariëctomie hadden ondergaan en gedurende 18 maanden behandeld waren en er werden ook geen bottumoren waargenomen gedurende een 3 jaar durende follow-upperiode na staken van de behandeling. Bovendien werden in klinische onderzoeken of tijdens het post-treatment follow-uponderzoek geen osteosarcomen waargenomen.

In dieronderzoeken is aangetoond dat door een sterk afgenomen bloeddorstrooming van de lever blootstelling van PTH aan de belangrijkste splitsingsplaats (Kupffer-cellen) afneemt en dientengevolge eveneens de klaring van PTH(1-84).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Mannitol
Metacresol
Natriumacetaat (watervrij)
Verdund zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 2-8 °C.

Na opening kan het geneesmiddel ten hoogste 28 dagen binnen de houdbaarheidsperiode bij 2-8 °C worden bewaard. Na het inbrengen van de patroon in de pen, moet de pen met de ingebrachte patroon na gebruik onmiddellijk in de koelkast worden teruggelegd. Niet bewaren met de naald bevestigd op het injectieapparaat. De patroon na het eerste gebruik niet uit de pen halen. Ook kan de patroon in de pen in het meegeleverde zakje worden geplaatst ter bescherming tegen licht.

Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren. De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon (patroon van USP Type I glas) van 3 ml, met een zuiger (bromobutyl) en een schijfafsluiting (afdichtende laag van aluminium en rubber), verpakt in een plastic bakje, dat afgesloten is met een foliedeksel, en geleverd is in een doos.

Elke patroon bevat 3 ml oplossing voor injectie, wat overeenkomt met 28 doses van 20 microgram (per 80 microliter).

Verpakkingsgrootten van 1 patroon of 3 patronen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hanteren

Kauliv-patronen moeten uitsluitend gebruikt worden met de herbruikbare, voor meerdere doses geschikte Kauliv-pen. Er zijn geen injectienaalden bij dit geneesmiddel inbegrepen.

Iedere patroon en iedere pen dient slechts door één patiënt te worden gebruikt. De pen kan worden gebruikt met pennaalden voor eenmalig gebruik met een gauge van 32 G 4 mm.

Voor elke injectie moet een nieuwe steriele pennaald worden gebruikt.

De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de patroon moet altijd gecontroleerd worden voordat de patroon in de Kauliv-pen ingebracht wordt. Om medicatiefouten te voorkomen, dient u zich ervan te verzekeren dat de datum waarop een nieuwe patroon voor het eerst gebruikt wordt, minstens 28 dagen vóór de uiterste houdbaarheidsdatum is.

Vóór het eerste gebruik van de pen dient de patiënt de instructies voor het gebruik van de pen die bij de pen worden meegeleverd, te lezen en te begrijpen.

Na iedere injectie moet de pen weer in de koelkast worden teruggelegd. Na het eerste gebruik mag de patroon tijdens de 28 dagen van gebruik niet uit de pen worden gehaald. Gebruik Kauliv niet meer als het bevroren is of bevroren is geweest.

Kauliv mag niet naar een injectiespuit worden overgebracht. Lege patronen mogen niet opnieuw worden gevuld.

Kauliv dient niet te worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is, of zichtbare deeltjes bevat.

De datum van de eerste injectie moet op de buitenverpakking van het Kauliv-patroon worden geschreven (zie de hiervoor bestemde ruimte op de doos: 'Eerste gebruik').

De herbruikbare pen van Kauliv is voorzien van een doseerkiezer met hoorbare klikken en visuele indicatoren om de juiste dosis in te stellen voor het klaarmaken (P) en voor het instellen van de dosis (D).

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR PATROON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kauliv 20 microgram/ 80 microliter oplossing voor injectie teriparatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis van 80 microliter bevat 20 microgram teriparatide.
Elke patroon bevat 28 doses van 20 microgram (per 80 microliter).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijnzuur, watervrij natriumacetaat, mannitol, metacresol, water voor injecties, verdund zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing). Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 patroon

3 patronen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alleen te gebruiken met Kauliv-pen

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gooi de patroon 28 dagen na het eerste gebruik weg. De patroon tijdens de 28 dagen van gebruik niet uit de pen halen. Ook kan de patroon in de pen in het meegeleverde zakje worden geplaatst ter bescherming tegen licht.

Eerste gebruik:/...../.....

Patroon 1. / /

Patroon 2. / /

Patroon 3. / /

{de grijs gemarkeerde tekst verwijst naar de verpakkingsgrootte met 3 patronen}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kauliv

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIEDEKSEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kauliv 20 microgram/ 80 microliter oplossing voor injectie
teriparatide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Strides Pharma (Cyprus) Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik {1X}
SC gebruik {3X}
In de koelkast bewaren

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kauliv 20 mcg/ 80 mcl oplossing voor injectie
teriparatide
Subcutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

In de koelkast bewaren

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kauliv 20 microgram/80 microliter oplossing voor injectie teriparatide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kauliv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kauliv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kauliv bevat de werkzame stof teriparatide en wordt gebruikt om botten sterker te maken, en het risico van breuken te verminderen door de botaanmaak te stimuleren.

Kauliv wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij volwassenen. Osteoporose is een ziekte die uw botten dun en breekbaar maakt. Deze aandoening komt met name voor bij vrouwen na de menopauze, maar het kan ook voorkomen bij mannen. Osteoporose komt ook vaak voor bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die corticosteroïden worden genoemd.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft last van te veel calcium in uw bloed (al bestaande hypercalciëmie).
- U heeft last van ernstige nierproblemen.
- U heeft ooit botkanker gehad of een andere kanker die naar de botten is uitgezaaid (metastasen).
- U heeft bepaalde botziektes. Indien u een botziekte heeft, vertel dit dan uw arts.
- U heeft een onverklaarde hoge hoeveelheid alkalische fosfatase in uw bloed, wat kan wijzen op de botziekte van Paget (een aandoening met abnormale veranderingen van het bot). Indien u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U heeft bestraling gehad van uw botten.
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Kauliv kan de hoeveelheid calcium in uw bloed of urine verhogen. Neem contact op met uw arts voordat of terwijl u dit middel gebruikt:

- als u voortdurend misselijk bent, moet braken en last heeft van verstopping, weinig energie of spierzwakte. Dit kunnen tekenen zijn dat er te veel calcium in uw bloed zit.
- als u last heeft van nierstenen of nierstenen heeft gehad.
- wanneer u lijdt aan nierproblemen (matig verminderde nierfunctie).

Sommige patiënten worden duizelig of krijgen een hoge hartslag na de eerste paar doses Kauliv. Injecteer de eerste doses Kauliv op een plaats waar u kunt gaan zitten of languit liggen wanneer u duizelig wordt.

De aanbevolen behandelingsperiode van 24 maanden dient niet overschreden te worden.

Schrijf vóór het plaatsen van een patroon in de Kauliv-pen het partijnummer (lot) van de patroon en de datum van de eerste injectie op een kalender en geef deze informatie mee bij het melden van bijwerkingen. De datum van de eerste injectie moet ook worden genoteerd op de buitenverpakking van de Kauliv-patroon (zie de hiervoor bestemde ruimte op de doos: 'Eerste gebruik') (rubriek 3).

Kauliv dient niet te worden toegepast bij volwassenen die groeien.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kauliv dient niet te worden toegepast bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kauliv nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is belangrijk omdat sommige geneesmiddelen (bijvoorbeeld digoxine/digitalis, een geneesmiddel om hartaandoeningen te behandelen) een wisselwerking met dit middel kunnen hebben.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen Kauliv als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden dan dient u een effectieve methode van anticonceptie te gebruiken tijdens het gebruik van Kauliv. Als u zwanger wordt terwijl u Kauliv gebruikt, moet u het gebruik van Kauliv staken. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen na het injecteren van Kauliv. Als u zich duizelig voelt dient u geen auto te rijden of machines te besturen voordat u zich beter voelt.

Kauliv bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen, dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 20 microgram (wat overeenkomt met 80 microliter) per dag, gegeven als injectie onder de huid (subcutane injectie) in de dij of de buik.

Gebruik uw geneesmiddel iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, dit helpt u het niet te vergeten. Kauliv kan worden geïnjecteerd bij de maaltijd. Injecteer Kauliv elke dag net zo lang als uw arts het voor u heeft voorgeschreven. De totale duur van behandeling met Kauliv dient niet meer dan 24 maanden te zijn. U mag niet vaker dan eenmaal in uw leven gedurende 24 maanden met Kauliv worden behandeld.

Uw arts kan u adviseren om Kauliv gelijktijdig te gebruiken met calcium en vitamine D. Uw arts

vertelt u hoeveel u dagelijks dient in te gebruiken.

Kauliv kan met of zonder voedsel gegeven worden.

Kauliv-patronen zijn bestemd om uitsluitend te worden gebruikt met de Kauliv-pen voor meerdere doses en de hiermee verenigbare pennaalden. De pen en injectienaalden worden niet bij de Kauliv-patroon geleverd.

Breng vóór het eerste gebruik de patroon in de pen (die afzonderlijk wordt geleverd) in. Voor het juiste gebruik van dit geneesmiddel is het heel belangrijk dat u zich goed houdt aan de gedetailleerde gebruiksaanwijzing van uw pen. Deze worden bij de pen geleverd.

Gebruik voor elke injectie een nieuwe injectienaald om besmetting te voorkomen en gooi de naald na gebruik veilig weg.

Bewaar uw pen nooit met de naald er nog op.

Deel uw pen nooit met anderen.

Gebruik uw Kauliv-pen niet om een ander geneesmiddel (bijvoorbeeld insuline) te injecteren.

De pen is speciaal aangepast om uitsluitend met Kauliv te worden gebruikt.

Vul de patroon niet opnieuw.

Breng het geneesmiddel niet over in een injectiespuit.

U dient Kauliv te injecteren vlak nadat u de pen met de ingebrachte patroon uit de koelkast heeft gehaald. Leg de pen met de ingebrachte patroon direct na gebruik terug in de koelkast. Haal de patroon niet uit de pen na elk gebruik. Ook kan de patroon in de pen worden bewaard in het zakje dat bij de pen is meegeleverd, ter bescherming tegen licht tijdens de hele behandelingsperiode van 28 dagen.

De pen voor gebruik klaarmaken

- Om te zorgen dat Kauliv op de juiste wijze wordt toegediend, moet u altijd de gebruiksaanwijzing voor de Kauliv-pen lezen, die zich in de doos van de pen bevindt.
- Was uw handen voordat u de patroon of pen vastpakt.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de patroon voordat u de patroon in de pen inbrengt. Zorg dat er minstens nog 28 dagen vóór de uiterste houdbaarheidsdatum zijn. Breng vóór het eerste gebruik de patroon in de pen in, zoals beschreven in de instructies voor de pen. Schrijf het partijnummer (lot) van elk patroon en de datum van de eerste injectie op een kalender. De datum van de eerste injectie moet ook worden genoteerd op de buitenverpakking van de Kauliv-patroon (zie de hiervoor bestemde ruimte op de doos: 'Eerste gebruik').
- Vul de pen na het inbrengen van een nieuwe patroon en vóór de eerste injectie uit deze patroon volgens de gebruiksaanwijzing die bij de pen zijn meegeleverd. Maak de pen voor elke dosis klaar volgens de instructies in de gebruiksaanwijzing van de pen.

Injecteren van Kauliv

- Reinig voordat u Kauliv injecteert de plek van uw huid waar u van plan bent te injecteren (dij of buik) volgens de instructies van uw arts.
- Pak voorzichtig een plooi van de schoongemaakte huid en breng de naald recht in de huid in.
- Druk de drukknop in en houd hem ingedrukt tot de dosisindicatie terug bij de uitgangspositie is.
- Laat de naald na uw injectie nog tien seconden in de huid zitten om te verzekeren dat u de hele dosis ontvangt.
- Zodra u klaar bent met de injectie, plaatst u de buitenste naaldbeschermingsdop op de naald en schroeft u de dop tegen de wijzers van de klok in om de pennaald te verwijderen. Hierdoor blijft de resterende Kauliv steriel en zal de pen niet lekken.
- Doe de dop terug op uw pen. Laat de patroon in de pen zitten.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u per ongeluk meer Kauliv heeft toegediend dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De te verwachten verschijnselen van overdosering zijn misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie bent vergeten of niet in staat bent om dit middel op het gebruikelijke tijdstip te gebruiken, dan dient u het zo snel mogelijk op die dag te injecteren. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik niet meer dan één injectie per dag.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u erover denkt te stoppen met de Kauliv-behandeling, bespreek dat dan alstublieft met uw arts. Uw arts zal u adviseren en besluiten hoe lang u met Kauliv behandeld moet worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kauliv wordt niet aanbevolen voor gebruik door blinden of slechtzienden zonder de hulp van iemand die getraind is in het juiste gebruik van de pen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn in de ledematen (ze komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Andere vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) zijn misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid. Als u duizelig wordt (licht gevoel in het hoofd) na uw injectie, dient u te gaan zitten of te gaan liggen totdat u zich weer beter voelt. Als u zich niet beter voelt, dient u uw arts te raadplegen voordat u de behandeling voortzet. Na het gebruik van teriparatide zijn gevallen van flauwvallen voorgekomen.

Als u ongemak krijgt rond de injectieplaats zoals roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, blauwe plekken of lichte bloeding (komen vaak voor), moet dit binnen enkele dagen tot weken verdwijnen. Meld dit anders aan uw arts.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers) kunnen patiënten allergische bijwerkingen ervaren, die bestaan uit ademnood, zwelling van het gezicht, huiduitslag en pijn op de borst. Deze reacties treden meestal vlak na de injectie op. Ernstige en mogelijk levensbedreigende allergische reacties, waaronder anafylaxie, kunnen in zeldzame gevallen voorkomen.

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stijging van bloedcholesterolspiegels
- depressie
- zenuwpijn in het been
- zich flauw voelen
- een gevoel dat men ronddraait
- onregelmatige hartslag
- ademnood
- toegenomen transpiratie
- spierkramp
- verlies van energie
- vermoeidheid
- pijn op de borst
- lage bloeddruk
- zuurbranden (pijnlijk of branderig gevoel vlak onder het borstbeen)
- overgeven
- een uitstulping (hernia) van de slokdarm
- laag hemoglobinegehalte of laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde hartslag
- abnormaal geluid van het hart
- kortademigheid
- aambeien (hemorroïden)
- lekken van urine
- toegenomen drang om te plassen
- gewichtstoename
- nierstenen
- spierpijn en gewrichtspijn. Sommige patiënten kregen ernstige rugkrampen of rugpijn, die leidden tot ziekenhuisopname.
- toename van het calciumgehalte in het bloed
- toename van het gehalte urinezuur in het bloed
- toename van een enzym, alkalische fosfatase genaamd

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers)

- verminderde nierfunctie, waaronder nierfalen
- zwelling van voornamelijk handen, voeten en benen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en patroon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

U kunt Kauliv maximaal 28 dagen na de eerste injectie van iedere pen gebruiken, zolang de patroon/pen met de ingebrachte patroon wordt bewaard in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. Ook kan de patroon/de pen in het meegeleverde zakje worden geplaatst ter bescherming tegen licht.

Vermijd het plaatsen van de patroon dicht bij het vriesgedeelte van de koelkast om bevroren te voorkomen. Gebruik Kauliv niet meer als het bevroren is of bevroren is geweest.

Elke patroon dient na 28 dagen na het eerste gebruik te worden weggegooid volgens de gebruikelijke methode, zelfs als hij niet helemaal leeg is.

Kauliv bevat een heldere en kleurloze oplossing. Gebruik Kauliv niet als er vaste deeltjes in de oplossing verschijnen of als de oplossing troebel of gekleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teriparatide. Elke dosis van 80 microliter bevat 20 microgram teriparatide. Elke patroon met 3 ml bevat 750 microgram teriparatide (wat overeenkomt met 250 microgram per ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: watervrij natriumacetaat, ijsazijnzuur, mannitol, metacresol, verdund zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (voor pH- aanpassing) en water voor injecties. Zie rubriek 2 “Kauliv bevat natrium”.

Hoe ziet Kauliv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kauliv is een kleurloze en heldere oplossing. Het wordt geleverd in een patroon. Elke patroon bevat 3 ml oplossing, geschikt voor 28 doses.

Verpakkingsgrootte:

1 patroon of 3 patronen verpakt in een plastic bakje, afgesloten met een foliedeksel, en verpakt in een doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Vergunninghouder**

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

Fabrikant

Fairmed Healthcare GmbH
Maria-Goeppert-Strasse 3
23562 Lübeck
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

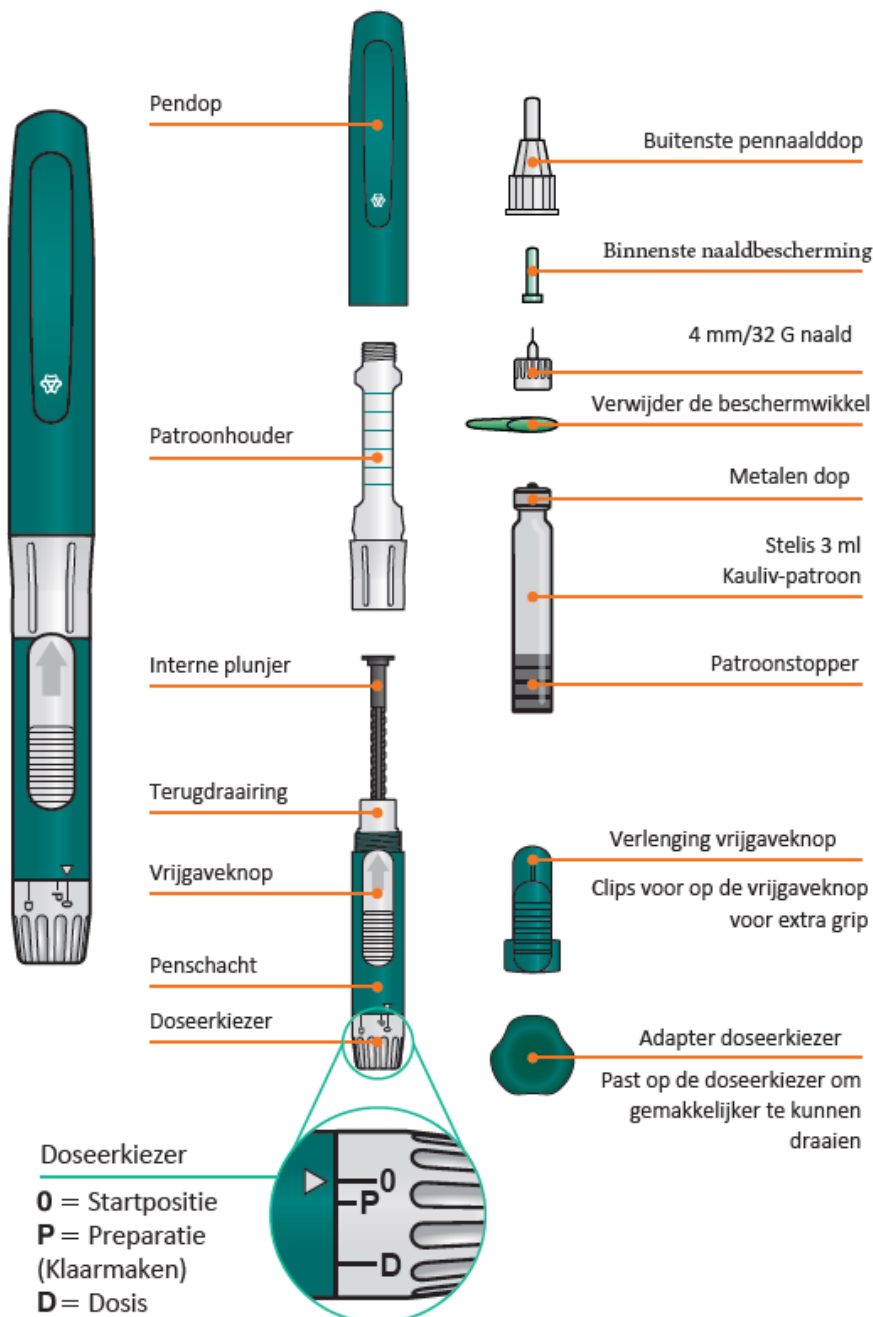
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing Kauliv-pen

Volg deze stapsgewijze instructies zorgvuldig op voordat u Kauliv-pen gebruikt.

Gebruik de Kauliv-pen niet voor andere doeleinden dan aangegeven door uw zorgverlener.

Onderdelen Kauliv-pen



INDICATIES VOOR GEBRUIK

De Kauliv-pen is een herbruikbare injectiepen om teriparatide zelf onderhuids te kunnen toedienen. Voor verdere informatie, zie 'Wat is Kauliv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?' in de bijsluiter voor Kauliv. Gebruik de Kauliv-pen uitsluitend met de Kauliv-patroon en 32 G/4 mm pennaalden voor eenmalig gebruik.

Elke patroon bevat 28 doses teriparatide. Injecteer elke dag een enkelvoudige dosis (**D**) van 20 microgram (hetgeen overeen komt met 80 microliter).

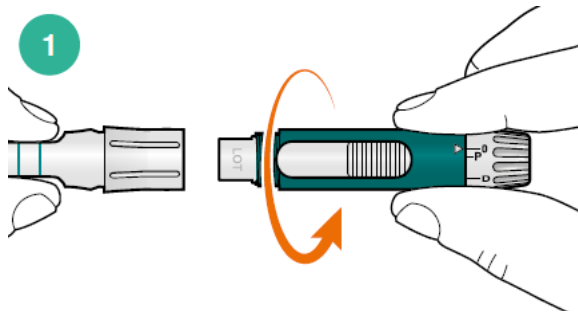
Aan het begin van elke periode van 28 dagen moet u een nieuwe patroon laden.

Patiënten en verzorgers die Kauliv toedienen, moeten voldoende training en instructies krijgen van een bevoegde zorgverlener over het juiste gebruik van de Kauliv-pen en de bijsluiter voor de Kauliv-patroon lezen voordat ze de pen voor het eerst gaan gebruiken. Voor u de pen gebruikt, leest u de instructies in de gebruiksaanwijzing van Kauliv-pen en zorgt ervoor dat u ze begrijpt en opvolgt.

KLAARMAKEN PEN: EERSTE GEBRUIK EN PATRONEN VERVANGEN

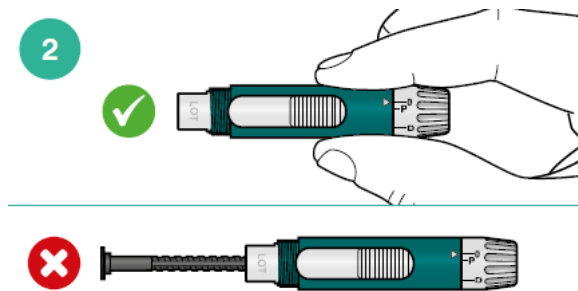
Schrijf de datum van de eerste injectie van elke nieuwe patroon op de daarvoor bestemde ruimte op de doos. Zo weet u wanneer u de 28 dagelijkse doses per patroon heeft gebruikt (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ en rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel’ in de bijsluiter van Kauliv). Volg de instructies telkens wanneer u een nieuwe Kauliv-patroon in uw Kauliv-pen plaatst.

LAAD EEN PATROON

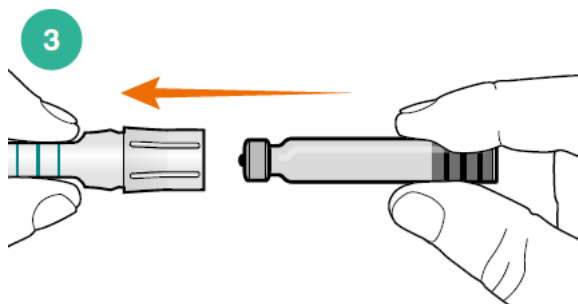


Verwijder de pendop.

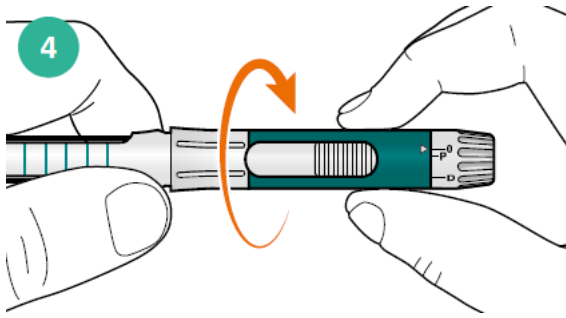
Schroef deze los door de penschacht van de patroonhouder los te draaien (afb. 1).



Controleer of de interne plunjer volledig is ingeschoven (afb. 2). Als de interne plunjer uitgeschoven is, ga dan naar afb. 12 om te zien hoe de plunjer weer kan worden ingetrokken.

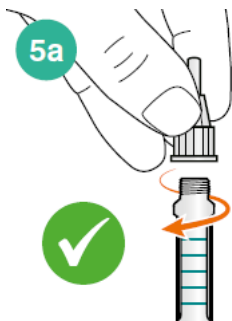


Controleer de teriparatide-patroon. Als de oplossing troebel is, gebruik dan een nieuwe patroon. Laad de Kauliv-patroon in de patroonhouder, metalen dop eerst (afb. 3).

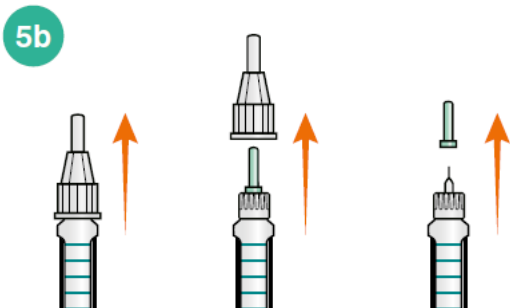


Schroef de patroonhouder en penschacht stevig aan elkaar (afb. 4).

BEVESTIG EEN NIEUWE NAALD



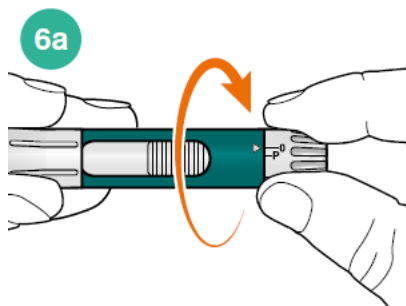
Haal de beschermwikkel van een nieuwe pennaald (maat: 32G-4mm).
Schroef de pennaald recht op de patroonhouder (afb. 5a). Vervang de pennaald voor iedere injectie.



Trek de buitenste naaldkap van de pen af en bewaar hem.
naaldbescherming en gooi deze weg (afb. 5b).

Verwijder de binnenste

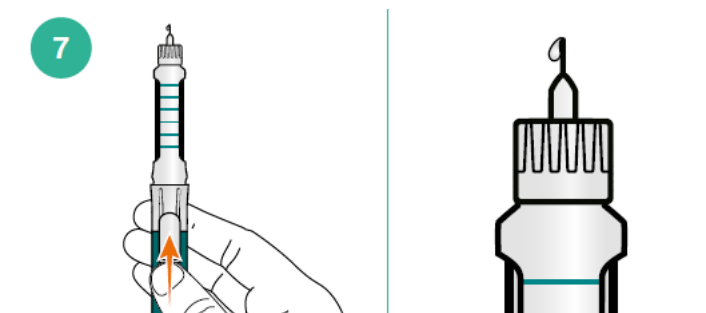
MAAK DE PEN KLAAR



Let op dat u de Kauliv-pen voor elk dagelijks gebruik klaarmaakt om eventuele lucht in de naald en de patroon te verwijderen. (afb. 6a)

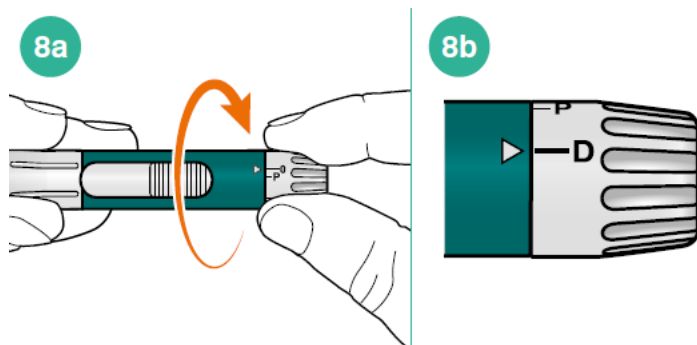
Draai de doseerkiezer naar de P om de Kauliv-pen klaar te maken (afb. 6b). Heeft u te ver doorgedraaid? Ga dan naar afb. 7.

6b

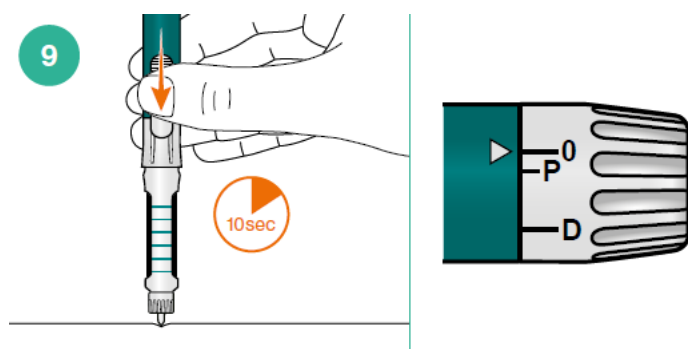


Houd de Kauliv-pen met de naald recht omhoog gericht. Druk de vrijgaveknop in richting van de naald tot het pijltje naar de **0** op de doseerkiezer wijst. Blijf naar **P** draaien en van het product vrijgeven tot er een druppel teriparatide op de punt tevoorschijn komt (afb. 7). De Kauliv-pen is nu klaar voor gebruik. (Keert het pijltje na het induwen van de vrijgaveknop niet terug naar de **0**? Bekijk dan het bovengenoemde advies voor het klaarmaken van de pen.)

INJECTEER EEN DOSIS

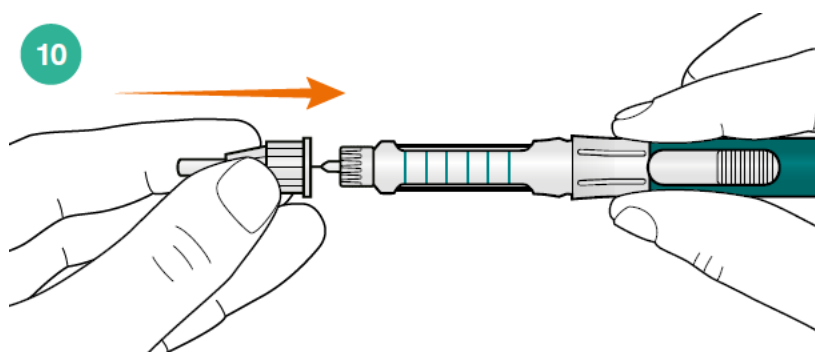


Controleer of het pijltje naar de **0** op de doseerkiezer wijst (afb. 8a). Draai nu naar **D** (afb. 8b).



Steek de naald van de Kauliv-pen voorzichtig in de injectieplaats zoals uw zorgverlener u heeft uitgelegd. Druk de vrijgaveknop in richting van de pennaald en houdt hem op zijn plaats tot het pijltje naar de **0** op de doseerkiezer wijst. Houdt de vrijgaveknop 10 seconden ingedrukt en trek vervolgens de naald terug uit de huid (afb. 9).

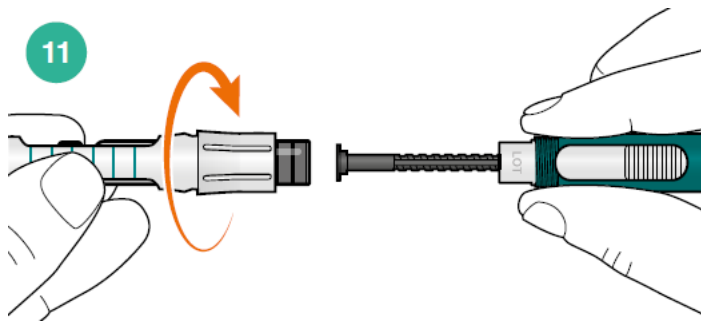
VERWIJDER DE NAALD



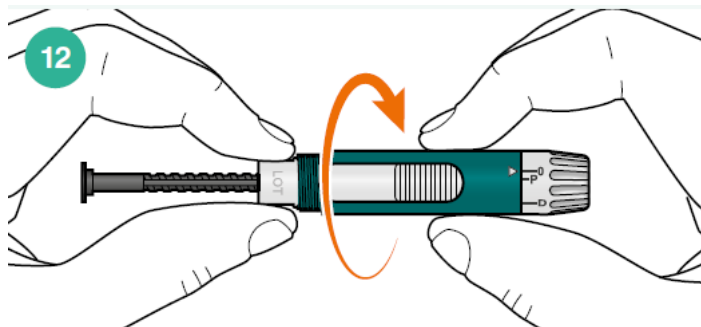
Doe de buitenste dop weer op de pennaald en schroef de pennaald los (afb. 10). Controleer altijd of de pennaald is verwijderd. Gooi gebruikte pennaalden voorzichtig weg in een daarvoor goedgekeurde afvalcontainer voor scherpe voorwerpen zoals uw zorgverlener heeft verteld of volgens de lokale voorschriften. Doe de pendop terug op de Kauliv-pen en leg hem weer in de koelkast voor opslag.

VERVANG DE PATROON (OM DE 28 DAGEN)

Elke patroon bevat voldoende teriparatide voor 28 doses. Gooi de gebruikte patroon na 28 dagen weg en plaats een nieuwe patroon (afb. 1 tot en met afb. 4). Gooi de gebruikte patroon weg zoals uw zorgverlener heeft verteld of volgens de lokale voorschriften.



Controleer voor u de patroon vervangt of de pennaald is verwijderd. Schroef de patroonhouder van de penschacht en verwijder de patroon (afb. 11).



Draai de interne plunjer terug door de grijze terugdraairing van de penschacht tussen duim en wijsvinger vast te houden (afb. 12). Draai aan de penschacht tot de interne plunjer volledig is ingeschoven (afb. 2). Ga door naar stap 2 om de volgende patroon te laden.

PREPARATIE (KLAARMAKEN)

Als het pijltje bij afb. 7 niet naar de 0 wijst (na het induwen van de vrijgaveknop) en er geen teriparatide tevoorschijn komt, kan dit twee dingen betekenen:

- A.** De pennaald die u gebruikt, is geblokkeerd. Haal in dit geval de pennaald van de pen en vervang hem door een nieuwe. Keer vervolgens terug naar afb. 5, afb. 6 en afb. 7.
- B.** De patroonstopper moet misschien losgemaakt worden. Volg in dit geval de volgende stappen:
 - a.** Vervang de buitenste pennaalddop op de naald.
 - b.** Schroef de patroonhouder los.
 - c.** Houd de vrijgaveknop ingedrukt richting de interne plunjer totdat het pijltje naar de 0 op de doseerkiezer wijst.
 - d.** Draai naar D zonder het pen weer in elkaar te schroeven. Houd de vrijgaveknop ingedrukt richting de interne plunjer totdat het pijltje naar de 0 wijst.
 - e.** Schroef de patroonhouder en schacht stevig aan elkaar zonder de interne plunjer terug te draaien. Hierdoor komt de patroonstopper los en komt er wat teriparatide tevoorschijn. De pen wordt zo **niet** klaargemaakt.
 - f.** Herhaal afb. 6 en 7 om de pen volledig klaar te maken.

VOORZORGSMAATREGELEN

- Was voor gebruik goed uw handen.
- Wanneer er een Kauliv-patroon is geladen, moet de Kauliv-pen tot 28 dagen na de datum van het eerste gebruik tussen de injecties door in een koelkast (2°C tot 8°C) bewaard worden. Ook kan de patroon/pen in het meegeleverde zakje worden geplaatst ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de Kauliv-pen met het pijltje op de penschacht naar de 0 om beschadiging van het pen te voorkomen.
- Controleer de Kauliv-patroon. Als de oplossing troebel is, gebruik dan een nieuwe patroon.
- Zorg er altijd voor dat de Kauliv-pen voor gebruik is klaargemaakt volgens de instructies in stap 6 en 7. Als u de preparatieprocedures niet goed opvolgt, bestaat het risico dat er een verkeerde dosis wordt toegediend.

- Probeer nooit de doseerkiezer terug te draaien. Hierdoor kan de Kauliv-pen beschadigd raken. Spuit de onjuiste dosis in de lucht.
- Niet meer dan één dosis (D) per dag injecteren.
- Wanneer er bij het terugtrekken van de pennaald wat teriparatide lekt, heeft u misschien niet de volledige dosis geïnjecteerd. Vul het tekort aan teriparatide niet aan met een tweede injectie.
- De naald moet onmiddellijk na elke injectie worden verwijderd en veilig worden weggegooid. Als de naald op de pen blijft zitten, kan de pen geblokkeerd raken met gevolgen voor de volgende dosis.
- Verstikkingsgevaar – kleine onderdelen. Buiten bereik van kinderen onder de 3 jaar houden.

OPSLAG EN REINIGING

- Veeg de Kauliv-pen af met een vochtige doek om hem schoon te maken. Niet onderdompelen in water. Gebruik voor het schoonmaken van de pen geen andere oplossingen zoals chemische schoonmaakmiddelen of alcoholdoekjes.
- Bewaar of vervoer de Kauliv-pen altijd met de pennaald verwijderd en de pendop erop.
- Gooi de patroon 28 dagen na het eerste gebruik weg.
- Verwijder de pennaald voordat u de injectiepen weggooit.
- Gooi gebruikte pennaalden voorzichtig weg in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen of zoals uw zorgverlener heeft verteld of volgens de lokale voorschriften.
- Gooi geen naalden weg met het huisvuil.
- De afvalcontainer voor scherpe voorwerpen niet hergebruiken.