

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Kauliv 20 mikrogramov/80 mikrolitrov raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek 80 mikrolitrov vsebuje 20 mikrogramov teriparatida\*.

En vložek s 3 ml raztopine vsebuje 750 mikrogramov teriparatida (kar ustreza 250 mikrogramom na ml).

\*Teriparatid, rhPTH(1-34), izdelan v *E. coli* z uporabo tehnologije rekombinantne DNA, je istoveten 34 N-terminalnemu aminokislinskemu zaporedju endogenega humanega paratiroidnega hormona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Brezbarvna, bistra raztopina za injiciranje.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kauliv je indicirano pri odraslih.

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in moških s povečanim tveganjem za zlom (glejte poglavje 5.1). Pri ženskah po menopavzi so dokazali pomembno znižanje pojavnosti vretenčnih in nevretenčnih zlomov, ne pa tudi zlomov kolka.

Zdravljenje osteoporoze povezane s podaljšanim sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem pri ženskah in moških s povečanim tveganjem za zlom (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Kauliv je 20 mikrogramov enkrat dnevno.

Če vnos s hrano ne zadošča, naj bolniki prejemajo dodatek kalcija in vitamina D.

Najdaljše skupno trajanje zdravljenja s teriparatidom mora biti 24 mesecev (glejte poglavje 4.4). 24-mesečni postopek zdravljenja s teriparatidom ne sme biti ponovljen v času bolnikovega življenja. Po ukinitvi zdravljenja s teriparatidom lahko bolniki naprej prejemajo druga zdravila za osteoporozo.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Teriparatida pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic moramo teriparatid uporabljati previdno. Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic posebna previdnost ni potrebna.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ni na voljo podatkov (glejte poglavje 5.3). Pri uporabi teriparatida je zato potrebna previdnost.

#### *Pediatrična populacija in mladi odrasli z odprtimi epifizami*

Varnost in učinkovitost teriparatida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Teriparatida pri pediatrični populaciji (mlajših od 18 let) ali mladih odraslih z odprtimi epifizami ne smemo uporabljati.

### Način uporabe

Zdravilo Kauliv se uporablja enkrat dnevno kot subkutana injekcija v stegno ali trebuh.

Bolnike je treba usposobiti za uporabo pravih tehnik injiciranja (glejte poglavje 6.6). Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred njegovo uporabo glejte poglavje 6.6. Za navodila bolnikom o pravilni uporabi so v škatli peresnika priložena tudi navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Že obstoječa hiperkalcemija.
- Hudo okvarjeno delovanje ledvic.
- Presnovne bolezni kosti (vključujoč hiperparatiroidizem in Pagetovo bolezen kosti) z izjemo primarne osteoporoze ali osteoporoze, povzročene z glukokortikoidi.
- Nepojasnjene povišane vrednosti alkalne fosfataze.
- Teleradioterapija ali brahiradioterapija za zdravljenje okostja v preteklosti.
- Bolniki s skeletnimi malignostmi ali kostnimi metastazami morajo biti izključeni iz zdravljenja s teriparatidom.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Serumski in urinski kalcij

Pri normokalcemičnih bolnikih so po injiciranju teriparatida opažali rahla in prehodna povišanja serumskih koncentracij kalcija. Serumske koncentracije kalcija so dosegale najvišje vrednosti po 4 do 6 urah in se povrnilo na izhodiščno vrednost po 16 do 24 urah po vsakem odmerku teriparatida. Če se jemlje vzorec za določanje serumske koncentracije kalcija, mora biti le-ta vzet vsaj 16 ur po zadnji injekciji teriparatida. Rutinsko spremljanje kalcija med zdravljenjem ni potrebno.

Teriparatid lahko povzroči majhna povečanja izločanja kalcija s sečem, vendar se incidenca hiperkalcemije ni razlikovala od incidence pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.

#### Urolitiazia

Teriparatida pri bolnikih z aktivno urolitiazio niso preučevali. Teriparatid je treba pri bolnikih z aktivno

ali nedavno urolitiazio uporabljati previdno zaradi možnosti poslabšanja tega stanja.

#### Ortostatska hipotenzija

V kratkotrajnih kliničnih preskušanjih s teriparatidom so opažali osamljene epizode prehodne ortostatske hipotenzije. Tipično se je dogodek začel v 4 urah po odmerjanju in spontano izzvenel v nekaj minutah do nekaj urah. Kadar se je pojavila prehodna ortostatska hipotenzija, ki se je pojavljala v času prvih nekaj odmerkov, so jo olajšali z namestitvijo osebe v ležeč položaj in ni preprečila nadaljnega zdravljenja.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost.

#### Populacija mladih odraslih

Izkušnje pri populaciji mladih odraslih, vključno z ženskami pred menopavzo, so omejene (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje mora biti uvedeno le, če korist jasno pretehta tveganja pri tej populaciji.

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med uporabo teriparatida uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če zanosijo, mora biti teriparatid ukinjen.

#### Trajanje zdravljenja

Študije pri podganah so pokazale povečano incidenco osteosarkoma po dolgotrajnem dajanju teriparatida (glejte poglavje 5.3). Dokler ni na voljo nadaljnjih kliničnih podatkov, priporočenega časa zdravljenja 24 mesecev ne smemo preseči.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerk, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V študiji 15 zdravih oseb, ki so dnevno prejeli digoksin do stanja dinamičnega ravnovesja, enkratni odmerk teriparatida ni spremenil učinka digoksina na srce. Vendar pa so sporadična poročila o primerih bolnikov nakazala, da hiperkalcemija lahko naredi bolnike bolj dovzetne za toksičnost digitalisa. Ker teriparatid prehodno zviša serumsko koncentracijo kalcija, ga moramo pri bolnikih, ki jemljejo digitalis, uporabljati previdno.

Teriparatid so vrednotili v študijah farmakodinamičnega medsebojnega delovanja s hidroklorotiazidom. Zabeležili niso nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Sočasno dajanje teriparatida in raloksifena ali hormonske nadomestne terapije s teriparatidom ni spremenilo učinkov teriparatida na serumske koncentracije kalcija, koncentracije kalcija v seču ali na klinične neželene dogodke.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske, ki bi lahko zanosile/kontracepcija za ženske

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med uporabo teriparatida uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če zanosijo, mora biti zdravilo Kauliv ukinjeno.

#### Nosečnost

Zdravilo Kauliv je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Dojenje

Zdravilo Kauliv je med dojenjem kontraindicirano. Ni znano, ali se teriparatid izloča v materino mleko.

## Plodnost

Študije na kuncih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinka teriparatida na razvoj humanega ploda niso preučevali. Možno tveganje za ljudi ni znano.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kauliv nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so opažali prehodno ortostatsko hipotenzijo ali omotico. Ti bolniki naj se, dokler simptomi ne izzvenijo, vzdržijo vožnje ali upravljanja strojev.

### 4.8 Neželeni učinki

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročane neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s teriparatidom, so slabost, bolečine v okončinah, glavobol in omotica.

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Od bolnikov v preskušanih teriparatida je o vsaj 1 neželenem dogodku poročalo 82,8 % bolnikov, ki so prejeli teriparatid, in 84,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, povezani z uporabo teriparatida pri bolnikih z osteoporozo v kliničnih preskušanih in pri izpostavljenosti po prihodu zdravila na trg, so povzeti v preglednici spodaj.

Za klasifikacijo neželenih reakcij smo uporabili naslednji dogovor: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila**

<b>Organski sistem MedDRA</b>	<b>Frekvenca</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Pogosti:	anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	Redki	anafilaksija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	Pogosti	hiperholesterolemija
	Občasni	hiperkalcemija, višja od 2,76 mmol/l, hiperurikemija
	Redki	hiperkalcemija, višja od 3,25 mmol/L
<b>Psihiatrične motnje</b>	Pogosti	depresija
<b>Bolezni živčevja</b>	Pogosti	omotica, glavobol, išias, sinkopa
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	Pogosti	vertoglavica
<b>Srčne bolezni</b>	Pogosti	palpitacije
	Občasni	tahikardija
<b>Žilne bolezni</b>	Pogosti	hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega</b>	Pogosti	dispneja

<b>koša in mediastinalnega prostora</b>	Občasni	emfizem
<b>Bolezni prebavil</b>	Pogosti	navzea, bruhanje, hiatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolezen
	Občasni	hemoroidi
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Pogosti	povečano znojenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	Zelo pogosti	bolečina v okončinah
	Pogosti	mišični krči
	Občasni	mialgija, artralgijska bolečina v hrbtu*
<b>Bolezni sečil</b>	Občasni	inkontinenca urina, poliurija, nuja po uriniranju, nefrolitiaza
	Redki	odpoved/okvara ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Pogosti	utrujenost, bolečina v prsnem košu, astenija, blagi in prehodni dogodki na mestu injiciranja, vključno z bolečino, oteklino, rdečino, omejeno podpludbo, srbenjem in manjšo krvavitvijo na mestu injiciranja
	Občasni	rdečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja
	Redki	možne alergijske reakcije kmalu po injiciranju: akutna dispneja, edem ust/obraza, generalizirana koprivnica, bolečina v prsnem košu, edem (zlasti periferni)
<b>Preiskave</b>	Občasni	zvišana telesna masa, šum na srcu, zvišana alkalna fosfataza

\*Nekaj minut po injiciranju so poročali o resnih primerih krča ali bolečine v hrbtu.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih so  $\geq 1\%$  razliko v pogostnosti od placeba poročali o naslednjih reakcijah: vrtoglavica, slabost, bolečina v okončinah, omotica, depresija, dispneja.

Teriparatid zvišuje serumske koncentracije sečne kisline. V kliničnih preskušanjih je imelo 2,8 % bolnikov, ki so prejeli teriparatid, serumske koncentracije sečne kisline nad zgornjo mejo normalnih vrednosti v primerjavi z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vendar pa hiperurikemija ni povzročila povišanja pojavnosti protina, artralgijskih ali urolitijskih.

Morebitna protitelesa proti zdravilu bodo zaznana podobno kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo teriparatid.

Dokazov preobčutljivostnih reakcij, alergijskih reakcij, učinkov na serumske koncentracije kalcija in na odzivnost mineralne gostote kosti (BMD - *bone mineral density*) ni bilo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Znaki in simptomi

Teriparatid so dajali v enkratnih odmerkih do 100 mikrogramov in v večkratnih odmerkih do 60 mikrogramov dnevno 6 tednov.

Učinki prevelikega odmerjanja, ki jih lahko pričakujemo, vključujejo podaljšano hiperkalcemijo in tveganje za ortostatsko hipotenzijo. Pojavijo se lahko tudi slabost, bruhanje, omotica in glavobol.

### Izkušnje s prevelikim odmerjanjem na podlagi spontanih poročil po uvedbi zdravila na trg

V spontanih poročilih po uvedbi zdravila na trg so poročali o primerih napačnega odmerjanja, ko so dali vso vsebino (do 750 mikrogramov) peresnika s teriparatidom kot enkratni odmerek. Poročali so o naslednjih prehodnih učinkih: slabost, oslabeledost/letargija in hipotenzija. V nekaterih primerih po prevelikem odmerjanju ni bilo nobenih neželenih učinkov. O smrtnem izidu, povezanim s prevelikim odmerjanjem, niso poročali.

### Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Za teriparatid ni specifičnega antidota. Zdravljenje domnevnega prevelikega odmerjanja naj vključuje prehodno ukinitve teriparatida, spremljanje serumskih koncentracij kalcija in uporabo ustreznih podpornih ukrepov, kot je hidracija.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija, občutni hormoni in analogi, oznaka ATC: H05AA02.

Zdravilo Kauliv je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

### Mehanizem delovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) iz 84 aminokislin je primarni regulator presnove kalcija in fosfata v kosteh in ledvicah. Teriparatid (rh PTH(1-34)) je aktivni fragment (1-34) endogenega humanega paratiroidnega hormona. Fiziološko delovanje paratiroidnega hormona vključuje stimulacijo tvorbe kosti z neposrednim učinkom na celice, ki izdelujejo kostnino (osteoblaste), posredno povečanje absorpcije kalcija iz črevesa, povišanje tubulne reabsorpcije kalcija in izločanje fosfata z ledvicami.

### Farmakodinamični učinki

Teriparatid je zdravilo za tvorbo kostnine za zdravljenje osteoporoze. Učinki teriparatida na okostje so odvisni od načina izpostavljanja sistema. Dajanje teriparatida enkrat dnevno poveča apozicijo nove kostnine na trabekularne in kortikalne površine kosti s prednostno stimulacijo osteoplastnega delovanja proti osteoklastnemu delovanju.

### Klinična učinkovitost in varnost

### Dejavniki tveganja

Neodvisni dejavniki tveganja, na primer nizka mineralna gostota kosti (BMD - *bone mineral density*), starost, prisotnost predhodnih zlomov, družinska anamneza zlomov kolka, visoka kostna premena in nizek indeks telesne mase se upoštevajo za določitev žensk in moških s povečanim tveganjem za osteoporozne zlome, ki bi lahko imeli koristi od zdravljenja.

Ženske pred menopavzo, ki imajo osteoporozo povzročeno z glukokortikoidi, se morajo obravnavati z visokim tveganjem za zlom, če imajo pogosto zlom ali kombinacijo dejavnikov tveganja, kar jih postavlja na mesto z visokim tveganjem za zlom (npr. nizka kostna gostota [npr. T vrednost  $\leq -2$ ], podaljšani visoki odmerki glukokortikoidne terapije [npr.  $\geq 7,5$  mg/dan za najmanj 6 mesecev], visoko osnovno delovanje bolezni, nizki nivoji spolnega steroida).

#### *Pomenopavzalna osteoporozo*

Ključna študija je vključevala 1637 žensk po menopavzi (povprečna starost 69,5 let). V izhodiščnem stanju je imelo devetdeset odstotkov bolnikov enega ali več zlomov vretenc in v povprečju je bila mineralna gostota kosti (BMD) vretenc 0,82 g/cm<sup>2</sup> (kar ustreza T-vrednosti = -2,6). Vsem bolnikom so ponudili 1.000 mg kalcija dnevno in vsaj 400 i.e. vitamina D dnevno. Rezultati do 24 mesecev (mediana: 19 mesecev) trajajočega zdravljenja s teriparatidom kažejo statistično pomembno znižanje števila zlomov (Preglednica 2). Za preprečitev enega ali več novih zlomov vretenc so morali 11 žensk zdraviti mediano 19 mesecev.

#### **Preglednica 2. Incidenca zlomov pri ženskah po menopavzi**

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)	Relativno tveganje (95 % IZ) v primerjavi s placebom
Nov zlom vretenc ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22, 0,55)
Več zlomov vretenc ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09, 0,60)
Nevretenčni zlomi zaradi krhkosti <sup>c</sup>	5,5	2,6 <sup>b</sup>	0,47 (0,25, 0,87)
Večji nevretenčni zlomi zaradi krhkosti (kolk, koželjnica, nadlahtnica, rebra in medenica)	3,9	1,5 <sup>b</sup>	0,38 (0,17, 0,86)

Okrajšave: N = število bolnikov, naključno vključenih v vsako skupino zdravljenja; IZ = interval zaupanja

<sup>a</sup> Incidenca vretenčnih zlomov je bila ocenjena pri 448 bolnikih, ki so prejeli placebo in 444 bolnikih, ki so prejeli teriparatid in so imeli radiografijo osnovnega stanja in ponovne ocene hrbtenice.

<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  v primerjavi s placebom

<sup>c</sup> Pomembnega zmanjšanja incidence zlomov kolka niso dokazali.

$p \leq 0,025$  v primerjavi s placebom

Po 19 mesecih (mediana) zdravljenja se je BMD povišala v ledvenem delu hrbtenice oziroma celem kolku, za 9 % oziroma 4 % v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

Obravnava po zdravljenju: Po zdravljenju s teriparatidom je 1262 žensk po menopavzi iz ključnega preskušanja sodelovalo v kontrolni študiji bolnikov po zdravljenju. Primarni cilj študije je bil zbrati podatke o varnosti teriparatida. V tem opazovalnem obdobju so dovolili druga zdravljenja osteoporoze, opravljeno pa je bilo tudi dodatno vrednotenje zlomov vretenc.

V času po ukinitvi teriparatida (mediana 18 mesecev) je za 41 % ( $p = 0,004$ ) manj bolnikov imelo najmanj en novi zlom vretenca v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

V odprti študiji je 503 žensk po menopavzi, ki so imele hudo osteoporozo in zlom zaradi krhkosti v zadnjih 3 letih (83 % jih je bilo predhodno zdravljenih za osteoporozo), do 24 mesecev dobivalo teriparatid. Po 24 mesecih se jim je BMD v ledvenem delu hrbtenice v povprečju povišala za 10,5 %, v



celem kolku za 2,6 % in v vratu stegenice za 3,9 %. Povprečno povišanje BMD od 18. do 24. meseca je bilo v ledvenem delu hrbtenice 1,4 %, celem kolku 1,2 % in vratu stegenice 1,6 %.

24-mesečna, randomizirana, dvojno slepa študija 4. faze, nadzorovana s primerjalnim zdravilom je vključevala 1360 žensk po menopavzi z dokazano osteoporozo. 680 bolnic je bilo randomiziranih v skupino s teriparatidom, 680 bolnic pa je bilo randomiziranih v skupino s peroralnim rizedronatom 35 mg/teden. V izhodišču je bila povprečna starost bolnic 72,1 let, imele pa so mediano 2 predhodna zloma vretenc; 57,9 % bolnic je že prejelo zdravljenje z bisfosfonati, 18,8 % pa jih je med študijo sočasno jemalo glukokortikoide. 1013 (74,5 %) bolnic je zaključilo 24-mesečno obdobje spremljanja. Povprečni (mediani) kumulativni odmerek glukokortikoida je bil 474,3 (66,2) mg v skupini s teriparatidom in 898,0 (100,0) mg v skupini z rizedronatom. Povprečni (mediani) vnos vitamina D v skupini s teriparatidom je bil 1433 i.e./dan (1400 i.e./dan), v skupini z rizedronatom pa 1191 i.e./dan (900 i.e./dan). Pri bolnicah, pri katerih so opravili radiografijo osnovnega stanja in radiografijo za spremljanje stanja, je bila incidenca novih zlomov vretenc 28/516 (5,4 %) v skupini s teriparatidom in 64/533 (12,0 %) pri bolnicah, zdravljenih z rizedronatom, relativno tveganje (95-odstotni IZ) = 0,44 (0,29–0,68),  $p < 0,0001$ . Kumulativna incidenca kliničnih zlomov (klinični vretenčni in nevretenčni zlomi) je bila 4,8 % v skupini s teriparatidom in 9,8 % pri bolnicah, zdravljenih z rizedronatom, razmerje tveganja (95-odstotni IZ) = 0,48 (0,32–0,74),  $p = 0,0009$ .

#### *Osteoporozo pri moških*

437 bolnikov (povprečna starost 58,7 let) je bilo vključenih v klinično preskušanje za moške s hipogonadalno (definirano kot nizek jutranji prosti testosteron ali povišan FSH ali LH) ali idiopatsko osteoporozo. Povprečni T-vrednosti osnovne mineralne gostote kosti hrbtenice in vratu stegenice sta bili -2,2 in -2,1. V osnovnem stanju je imelo 35 % bolnikov vretenčni zlom in 59 % nevretenčni zlom.

Vsem bolnikom so ponudili 1.000 mg kalcija dnevno in vsaj 400 i.e. vitamina D dnevno. BMD ledvenega dela hrbtenice se je značilno povišala po 3 mesecih. Po 12 mesecih se je BMD v ledvenem delu hrbtenice oziroma celem kolku povišala za 5 % oziroma 1 % v primerjavi s placebom. Vendar pa niso dokazali nobenega značilnega učinka na stopnjo zlomov.

#### *Osteoporozo, povzročena z glukokortikoidi*

Učinkovitost teriparatida pri moških in ženskah (N = 428), ki so prejemale podaljšano sistemsko glukokortikoidno terapijo (kar ustreza 5 mg ali več prednizona v najmanj 3 mesecih) so dokazali v 18-mesečni začetni fazi 36-mesečne, randomizirane, dvojno slepe, s primerjavo kontrolirane študije (alendronat 10 mg/dan). Osemindvajset odstotkov bolnikov je imelo v osnovi enega ali več radiografskih zlomov vretenc. Vsem bolnikom so ponudili 1.000 mg kalcija na dan in 800 i.e. vitamina D dnevno.

Ta študija je vključevala ženske po menopavzi (N = 277), ženske pred menopavzo (N = 67) in moške (N = 83). V osnovi so imele ženske po menopavzi povprečno starost 61 let, srednjo T-vrednost BMD ledvenega dela hrbtenice -2,7, srednji ustrezeni odmerek prednizona 7,5 mg/dan in 34 % jih je imelo enega ali več radiografskih zlomov; ženske pred menopavzo so imele povprečno starost 37 let, srednjo T-vrednost BMD ledvenega dela hrbtenice -2,5, srednji ustrezeni odmerek prednizona 10 mg/dan in 9 % jih je imelo enega ali več radiografskih zlomov; moški so imeli povprečno starost 57 let, srednjo T-vrednost BMD ledvenega dela hrbtenice -2,2, srednji ustrezeni odmerek prednizona 10 mg/dan in 24 % jih je imelo enega ali več radiografskih zlomov.

Devetinšestdeset odstotkov bolnikov je zaključilo 18-mesečno začetno fazo. V končni točki po 18 mesecih je teriparatid značilno zvišal BMD v ledvenem delu hrbtenice (7,2 %) v primerjavi z alendronatom (3,6 %) ( $p < 0,01$ ). Teriparatid je zvišal BMD v celem kolku (7,2 %) v primerjavi z alendronatom (2,2 %) ( $p < 0,01$ ), kot tudi v vratu stegenice (3,7 %) v primerjavi z alendronatom (2,1 %) ( $p < 0,05$ ). Pri bolnikih zdravljenih s teriparatidom, se je BMD ledvenega dela hrbtenice od 18. do 24. meseca dodatno povišala za 1,7 %, celega kolka za 0,9 % in vratu stegenice za 0,4 %.

Analiza rentgenskih posnetkov 169 bolnikov, ki so dobivali alendronat, in 173 bolnikov, ki so dobivali teriparatid, je po 36 mesecih pokazala nov zlom vretenc pri 13 bolnikih v skupini z alendronatom (7,7 %) in pri 3 bolnikih v skupini s teriparatidom (1,7 %) ( $p = 0,01$ ). Poleg tega se je nevretenčen zlom pojavil pri 15 od 214 bolnikov v skupini z alendronatom (7,0 %) in pri 16 od 214 bolnikov v skupini s

teriparatidom (7,5 %) ( $p = 0,84$ ).

Pri ženskah pred menopavzo je bilo povišanje BMD z osnove na končno točko po 18 mesecih značilno višje v skupini s teriparatidom v primerjavi s skupino alendronata za ledveni del hrbtenice (4,2 % proti -1,9 %;  $p < 0,001$ ) in celi kolk (3,8 % proti 0,9 %;  $p < 0,005$ ).

Vendar niso pokazali značilnega vpliva na razmerja zlomov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 1,7 l/kg. Razpolovni čas teriparatida je približno 1 ura po subkutanem dajanju, kar odraža čas, potreben za absorpcijo z mesta injiciranja.

### Biotransformacija

Za teriparatid niso opravili nobenih študij presnove ali izločanja, vendar za periferno presnovo paratiroidnega hormona velja, da poteka predvsem v jetrih in ledvicah.

### Izločanje

Teriparatid se izloča z jetrnim in zunaj-jetrnim očistkom (približno 62 l/h pri ženskah in 94 l/h pri moških).

### Starejši

V farmakokinetiki teriparatida niso zaznali razlik glede na starost (razpon od 31 do 85 let). Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V standardnem naboru testov niso ugotovili genotoksičnosti teriparatida. Pri podganah, miših ali kuncih ni povzročil nobenih teratogenih učinkov. Niso opazili nobenih pomembnih učinkov pri brejih podganah ali miših, ki so jim dajali teriparatid v dnevni odmerki 30 do 1.000 mikrogramov/kg. Vendar se je pojavila resorpcija ploda in zmanjšanje zaroda pri brejih kuncih, ki so prejeli dnevne odmerke od 3 do 100 mikrogramov/kg. Embriotoksičnost, ki so jo opazili pri kuncih je morda povezana z njihovo večjo občutljivostjo za učinke paratiroidnega hormona na ioniziran kalcij v krvi v primerjavi z glodalci.

Podgane, ki so skoraj ves čas življenja prejemale dnevne injekcije, so imele od odmerka odvisno povečano tvorbo kosti in povečano incidenco osteosarkomov, najverjetneje zaradi epigenetskega mehanizma. Teriparatid ni povečal incidenco kateregakoli drugega tipa novotvorb pri podganah. Zaradi razlik v fiziologiji kosti pri podganah in ljudeh je klinični pomen teh ugotovitev verjetno majhen. Pri opicah, ki so jim izrezali jajčnike in so 18 mesecev prejemale teriparatid, niso opazili nobenih kostnih tumorjev, niti v 3-letnem obdobju spremljanja po končanem zdravljenju. Nadalje v kliničnih preskušanjih ali v času študije kontrole bolnikov po zdravljenju niso opazili nobenih osteosarkomov.

Študije na živalih so pokazale, da hudo zmanjšan pretok krvi skozi jetra zniža izpostavitvev paratiroidnega hormona poglavitnemu sistemu razgradnje (Kupfferjeve celice) in posledično očistek paratiroidnega hormona (1-84).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

koncentrirana očetna kislina (ledocet)  
manitol  
metakrezol  
brezvodni natrijev acetat  
razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

Pri temperaturi 2 do 8 °C so dokazali 28-dnevno fizikalno in mikrobiološko stabilnost med uporabo zdravila. Po odprtju zdravila ga lahko v času njegovega roka uporabnosti shranjujemo največ 28 dni pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Po vstavitvi vložka v peresnik morate peresnik z vložkom takoj po uporabi shraniti nazaj v hladilnik. Peresnika ne shranjujte z nameščeno iglo. Po prvi uporabi vložka ne odstranite. Vložek v peresniku lahko za zaščito pred svetlobo dodatno vstavite v priloženo vrečko.

Za drugačen čas in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila je odgovoren uporabnik.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Vložek hranite v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

3-mililitrski vložek (vložek iz stekla USP tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilnim) in zaporno ploščico (aluminij in gumijasta obložna tesnila), pakiran na plastičen pladenj s tesnilnim pokrovom iz folije in dobavljen v škatli.

En vložek vsebuje 3 ml raztopine za injekcije, kar ustreza 28 odmerkom po 20 mikrogramov (na 80 mikrolitrov).

Velikosti pakiranja sta 1 ali 3 vložki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Rokovanje

Vložke zdravila Kauliv je treba uporabljati izključno s peresnikom Kauliv za več odmerkov in večkratno uporabo. Temu zdravilu igle niso priložene.

Vsak vložek in vsak peresnik sta namenjena za uporabo pri samo enem bolniku. Peresnik se lahko uporablja z iglami za enkratno uporabo velikosti 32 G 4 mm. Za vsako injiciranje je treba uporabiti novo, sterilno iglo.

Pred vstavljanjem vložka v peresnik Kauliv je treba vedno preveriti datum izteka roka uporabnosti

zdravila na vložku. Da se izognete napakam pri uporabi zdravila, se morate prepričati, da je pri uporabi novega vložka zdravilo v njem uporabno še najmanj 28 dni.

Pred prvo uporabo peresnika mora bolnik prebrati in razumeti navodila za uporabo peresnika, ki so priložena peresniku.

Po vsakem injiciranju morate injekcijski peresnik shraniti nazaj v hladilnik. Po prvi uporabi vložka ga ne smete odstraniti iz peresnika v 28-dnevnem obdobju uporabe. Zdravila Kauliy ne uporabljajte, če je ali je bilo zamrznjeno.

Zdravila Kauliv ne smete prenesti v injekcijsko brizgo. Praznih vložkov se ne sme znova polniti.

Zdravila Kauliv ne smete uporabiti, če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje vidne trdne delce.

Datum prvega injiciranja je treba zapisati na zunanjo škatlo vložka Kauliv (glejte predviden prostor na škatli: »Prva uporaba«).

Peresnik Kauliv za večkratno uporabo ima izbirnik odmerka z zvočnimi kliki in vidnimi indikatorji, ki omogočajo nastavitve ustreznega odmerka za pripravo (P) in za nastavitve odmerka (D).

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA ZA VLOŽEK****1. IME ZDRAVILA**

Kauliv 20 mikrogramov/80 mikrolitrov raztopina za injiciranje teriparatid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En odmerek 80 mikrolitrov vsebuje 20 mikrogramov teriparatida.  
En vložek vsebuje 28 odmerkov po 20 mikrogramov (na 80 mikrolitrov).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ledocetna kislina, brezvodni natrijev acetat, manitol, metakrezol, voda za injicije, razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH). **Glejte navodilo za dodatne informacije.**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 vložek

3 vložki

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Uporabljajte samo s peresnikom Kauliv.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Vložek zavržite 28 dni po prvi uporabi. Med 28 dnevi uporabe vložka ne odstranjajte iz peresnika. Vložek v peresniku lahko za zaščito pred svetlobo dodatno vstavite v priloženo vrečko.

Prva uporaba: ...../...../.....

1. vložek ...../...../.....  
2. vložek ...../...../.....  
3. vložek ...../...../.....  
{the grey-shaded text refers to the 3x pack size}

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1710/001 [1 vložek]

EU/1/22/1710/002 [3 vložki]

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kauliv

## 17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI,  
DVOJNEM TRAKU**

**PREKRIVNA FOLIJA**

**1. IME ZDRAVILA**

Kauliv 20 mikrogramov/80 mikrolitrov raztopina za injiciranje  
teriparatid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET ZDRAVILOM**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Subkutana uporaba {1X}

Subkutana uporaba {3X}

Shranjujte v hladilniku

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Kauliv 20 µg/80 µl raztopina za injiciranje  
teriparatid  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3 ml

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Kauliv 20 mikrogramov/80 mikrolitrov raztopina za injiciranje teriparatid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Kauliv in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kauliv
3. Kako uporabljati zdravilo Kauliv
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kauliv
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Kauliv in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Kauliv vsebuje učinkovino teriparatid, ki jo uporabljamo za krepitev kosti in zmanjšanje tveganja za zlome s spodbujanjem tvorjenja kostnine.

Zdravilo Kauliv uporabljamo za zdravljenje osteoporoze pri odraslih. Osteoporoza je bolezen, ki povzroči, da vaše kosti postanejo tanjše in krhke. Ta bolezen je posebno pogosta pri ženskah po menopavzi, vendar se lahko pojavi tudi pri moških. Osteoporoza je pogosta tudi pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, imenovana kortikosteroidi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kauliv**

##### **Ne uporabljajte zdravila Kauliv**

- če ste alergični na teriparatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate visoke ravni kalcija v krvi (obstoječa hiperkalcemija).
- če imate resne težave z ledvicami.
- če ste že kdaj imeli kostnega raka ali če so se druge oblike raka razširile (metastazirale) v vaše kosti.
- če imate določena obolenja kosti. Če imate obolenje kosti, obvestite zdravnika.
- če imate nepojasnjene visoke ravni alkalne fosfataze v krvi, kar pomeni, da imate morda Pagetovo bolezen kosti (bolezen z abnormarno spremembo kosti). Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- če so vas obsevali, vključno z okostjem.
- če ste noseči ali dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Kauliv lahko povzroči zvišanje količine kalcija v vaši krvi ali urinu.

Pred ali med uporabo zdravila Kauliv se posvetujte z zdravnikom:

- če vas nenehno sili na bruhanje ali bruhanje, imate zaprtje, pomanjkanje energije ali mišično šibkost. To so lahko znaki, da je v vaši krvi preveč kalcija.
- če imate težave zaradi ledvičnih kamnov ali če ste imeli ledvične kamne.
- če imate težave z ledvicami (zmerno okvaro ledvic).

Nekateri bolniki postanejo omotični ali imajo po prvih nekaj odmerkih zdravila Kauliv hitrejši utrip srca. Prvih nekaj odmerkov injicirajte zdravilo Kauliv na mestu, kjer se, če postanete omotični, lahko usedete ali takoj uležete.

Ne smete preseči priporočenega časa zdravljenja 24 mesecev.

Preden vstavite vložek v peresnik Kauliv, morate na koledar zabeležiti številko serije (Lot) vložka in datum prvega injiciranja ter te podatke navesti pri poročanju o katerih koli neželenih učinkih. Datum prvega injiciranja je treba zapisati tudi na zunanjo škatlo vložka Kauliv (glejte predviden prostor na škatli: »Prva uporaba«) (glejte poglavje 3).

Zdravila Kauliv se ne sme uporabljati pri odraslih v dobi rasti.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Kauliv se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let).

### **Druga zdravila in zdravilo Kauliv**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

To je pomembno zato, ker lahko nekatera zdravila (npr. digoksin/digitalis, zdravilo za zdravljenje bolezni srca) medsebojno delujejo s teriparatidom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila Kauliv. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate med uporabo zdravila Kauliv uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če zanosite med uporabo zdravila Kauliv, vam morajo zdravilo Kauliv ukiniti. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri bolniki lahko po injiciranju zdravila Kauliv čutijo omotico. Če ste omotični, ne vozite ali upravljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Zdravilo Kauliv vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerk, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo Kauliv**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 20 mikrogramov (kar ustreza 80 mikrolitrom), danih enkrat na dan z injiciranjem pod kožo (subkutano injiciranje) v stegno ali trebuh.

Da se lažje spomnite uporabiti svoje zdravilo, si ga injicirajte vsak dan ob približno isti uri. Zdravilo Kauliv si lahko injicirate v času obrokov. Zdravilo Kauliv si vbrizgajte vsak dan, tako dolgo, kolikor vam zdravnik predpiše. Celotno trajanje zdravljenja z zdravilom Kauliv ne sme biti daljše od 24 mesecev. V času vašega življenja ne smete prejeti več kot en postopek zdravljenja, ki traja 24 mesecev. Zdravnik vam bo morda ob uporabi zdravila Kauliv svetoval jemanje kalcija in vitamina D. Povedal vam bo tudi, kolikšen odmerek vzemite vsak dan.

Zdravilo Kauliv se lahko daje s hrano ali brez nje.



Vložki zdravila Kauliv so zasnovani izključno za uporabo s peresnikom Kauliv za več odmerkov in z njim združljivimi iglami za peresnik. Peresnik in injekcijske igle niso priloženi vložku zdravila Kauliv. Pred prvo uporabo vstavite vložek v peresnik (ki je dobavljen ločeno). Za pravilno uporabo tega zdravila je zelo pomembno, da natančno upoštevate podrobna navodila za uporabo peresnika, ki so mu priložena.

Za vsako injiciranje uporabite novo injekcijsko iglo, da boste preprečili kontaminacijo. Iglo po uporabi primerno zavržite.

Nikoli ne shranjujte vašega injekcijskega peresnika s pritrjeno iglo. Svojega peresnika nikoli ne delite z drugimi.

Ne uporabljajte svojega peresnika Kauliv za injiciranje drugih zdravil (npr. insulina). Peresnik je prilagojen izključno za uporabo z zdravilom Kauliv.

Vložka ne polnite znova.

Zdravila ne prenašajte v injekcijsko brizgo.

Zdravilo Kauliv si vbrizgajte kmalu po tem, ko vzamete peresnik z vstavljenim vložkom iz hladilnika. Peresnik z vstavljenim vložkom takoj po uporabi shranite nazaj v hladilnik. Ne odstranjujte vložka iz peresnika po vsaki uporabi. Poleg tega lahko vložek v peresniku v celotnem 28-dnevnem obdobju zdravljenja hranite v vrečki, priloženi peresniku, da ga zaščitite pred svetlobo.

### **Priprava peresnika za uporabo**

- Da boste zagotovili pravilno dajanje zdravila Kauliv, vedno preberite navodila za uporabo peresnika Kauliv, ki so priložena v škatli s peresnikom.
- Pred rokovanjem z vložkom ali peresnikom si umijte roke.
- Pred vstavljanjem vložka v peresnik preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na vložku. Prepričajte se, da je zdravilo v vložku uporabno še najmanj 28 dni. Pred prvo uporabo vstavite vložek v peresnik, kot je podrobno opisano v navodilih za uporabo peresnika. Zabeležite številko serije (Lot) vsakega vložka in datum prvega injiciranja na koledar. Datum prvega injiciranja je treba zabeležiti tudi na zunanjo škatlo vložka zdravila Kauliv (glejte za to namenjeno okence na škatli »Prva uporaba:«).
- Po vstavitvi novega vložka in pred prvim injiciranjem iz tega vložka pripravite peresnik za uporabo v skladu z navodili za uporabo, priloženimi peresniku. Peresnik pripravite pred vsakim odmerkom po peresniku priloženih navodilih za uporabo.

### **Injiciranje zdravila Kauliv**

- Pred injiciranjem zdravila Kauliv očistite kožo na mestu, kamor si nameravate injicirati zdravilo (stegno ali trebuh) po navodilih zdravnika.
- Nežno primite očiščeno kožno gubo in potisnite iglo naravnost v kožo. Pritisnite gumb in ga držite pritisnjena, dokler se prikazovalnik odmerka ne vrne v začetni položaj.
- Po injiciranju pustite iglo v koži deset sekund, da boste zagotovili prejem celotnega odmerka.
- Takoj ko končate z injiciranjem, namestite zunanji zaščitni pokrovček igle na iglo peresnika in privijte pokrovček v obratni smeri urinega kazalca, da boste odstranili iglo peresnika.
- Znova namestite pokrovček na vaš peresnik. Vložek pustite v peresniku.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kauliv, kot bi smeli**

Če ste pomotoma uporabili višji odmerek zdravila Kauliv, kot bi smeli, pokličite zdravnika ali farmacevta. Pričakovani učinki prevelikega odmerjanja vključujejo slabost, bruhanje, omotico in glavobol.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Kauliv**

Če ste pozabili ali ne morete uporabiti svojega zdravila ob vaši običajni uri, si ga injicirajte, kakor hitro morete, še ta dan. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek. V istem dnevu si ne injicirajte več kot enkrat.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Kauliv**

Če razmišljate o prenehanju jemanja zdravila Kauliv, se o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam

bo svetoval in se odločil, kako dolgo se morate zdraviti z zdravilom Kauliv.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba peresnika Kauliv ni priporočljiva za slepe in slabovidne osebe brez pomoči osebe, ki je usposobljena za njegovo pravilno uporabo.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpogostejši neželeni učinki so bolečine v okončinah (ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov). Drugi pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) vključujejo siljenje na bruhanje, glavobol in omotico. Če po injiciranju postanete omotični (zmedeni), sedite ali se uležite, dokler se ne počutite bolje. Če se ne počutite bolje, pred nadaljevanjem zdravljenja pokličite zdravnika. Po uporabi teriparatida je prihajalo do primerov omedlevice.

Če občutite neugodje v bližini mesta injiciranja, kot je npr. rdečina na koži, bolečina, oteklina, srbenje, podplutba ali manjše krvavitve (pojavijo se lahko pogosto), se to navadno izboljša v nekaj dneh ali tednih. V nasprotnem primeru obvestite zdravnika.

Pri bolnikih lahko v redkih primerih (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov) pride do alergijske reakcije, ki jo vključuje zadihanost, zatekanje obraza, izpuščaj in bolečine v prsnem košu. V redkih primerih lahko pride do resnih in potencialno življenjsko nevarnih alergijskih reakcij, vključno z anafilakso.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišanje koncentracij holesterola v krvi
- depresija
- bolečine živcev v nogah
- občutek slabotnosti
- občutek vrtenja
- nepravilni srčni utripi
- zadihanost
- zvečano znojenje
- mišični krči
- izguba energije
- utrujenost
- bolečine v prsnem košu
- nizek krvni tlak
- zgaga (boleč ali pekoč občutek tik pod prsnico)
- bruhanje
- hernija v predelu, ki prinaša hrano v vaš želodec (hiatusna kila)
- nizek hemoglobin ali nizko število rdečih krvnih celic (anemija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišana srčna frekvenca
- nenormalno bitje srca
- težko dihanje
- hemoroidi (zlata žila)
- uhajanje seča
- zvečana potreba po mokrenju
- porast telesne mase
- ledvični kamni

- bolečina v mišicah in bolečina v sklepih. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do hudih krčev v hrbtu ali bolečine, zaradi katere so bili sprejeti v bolnišnico.
- zvišan nivo kalcija v krvi
- zvišan nivo sečnine v krvi
- zvišanje encima, imenovanega alkalna fosfataza

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- zmanjšano delovanje ledvic, vključno z odpovedjo ledvic
- otekanje, zlasti rok, stopal in nog

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Kauliv**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in injekcijskem peresniku poleg oznake EXP/Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku. (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Zdravilo Kauliv lahko uporabljate do 28 dni po prvem injiciranju, če je vložek/peresnik z vstavljenim vložkom shranjen v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C). Vložek/peresnik lahko za zaščito pred svetlobo dodatno vstavite v priloženo vrečko.

Vložkov ne polagajte blizu zamrzovalnega dela hladilnika, da se izognete zamrznjenju. Zdravila Kauliv ne uporabite, če je, ali če je bilo zamrznjeno.

Vložek po 28 dneh po prvi uporabi ustrezno zavržite, tudi če ni popolnoma prazen.

Zdravilo Kauliv vsebuje bistro in brezbarvno raztopino. Ne uporabljajte zdravila Kauliv, če opazite trdne delce v raztopini ali je raztopina videti motna ali obarvana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Kauliv**

- Učinkovina je teriparatid. En odmerek po 80 mikrolitrov vsebuje 20 mikrogramov teriparatida. En vložek s 3 ml vsebuje 750 mikrogramov teriparatida (kar ustreza 250 mikrogramom na ml).
- Druge sestavine zdravila so: brezvodni natrijev acetat, ledocetna kislina, manitol, metakrezol, razredčena klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), voda za injekcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Kauliv vsebuje natrij«.

### **Izgled zdravila Kauliv in vsebina pakiranja**

Zdravilo Kauliv je brezbarvna in bistra raztopina za injiciranje. Na voljo je v vložku. En vložek vsebuje 3 ml raztopine, kar zadostuje za 28 odmerkov.

Velikost pakiranja:

1 vložek ali 3 vložki, pakirani na plastičen pladenj s tesnilnim pokrovom iz folije in pakirani v škatli.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

Themistokli Dervi, 3

Julia House, 1st Floor,

1066, Nicosia, Ciper

**Proizvajalec**

Fairmed Healthcare GmbH

Maria-Goeppert-Strasse 3

23562 Luebeck

Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

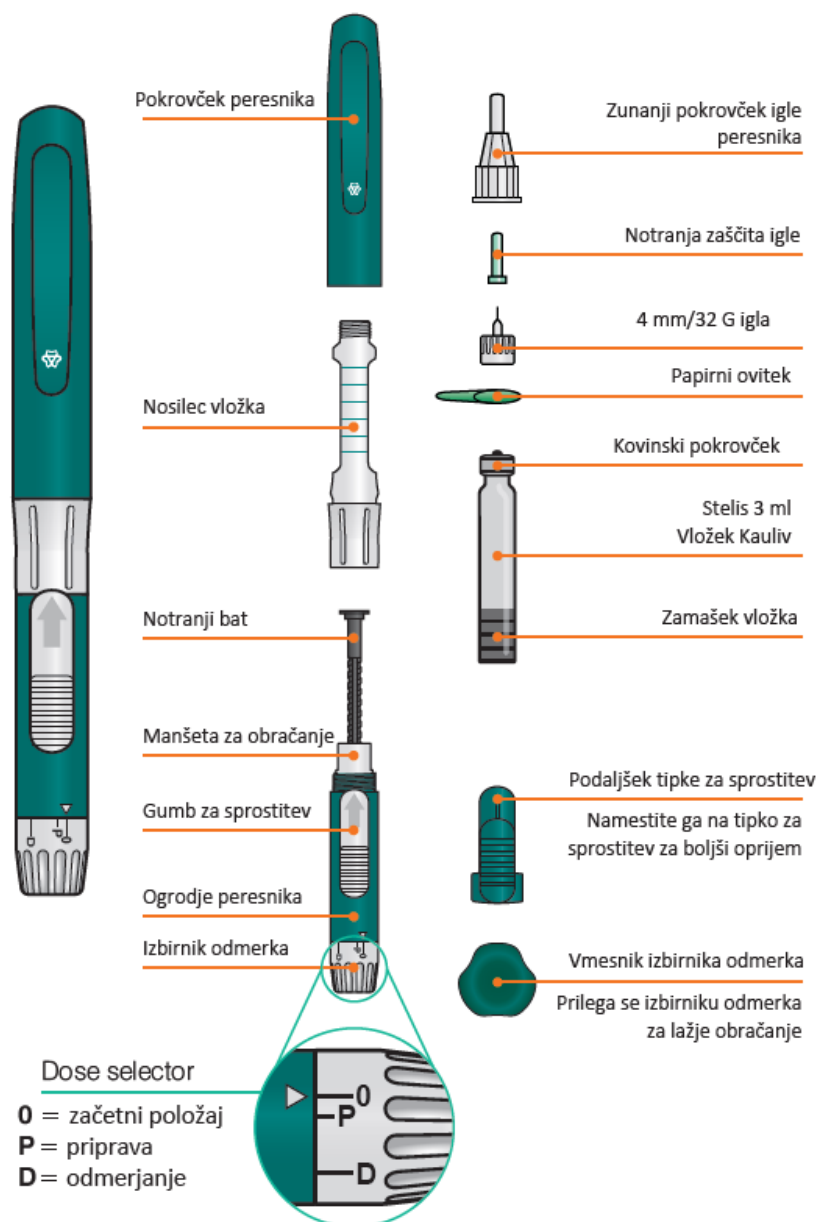
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodila za uporabo Peresnik Kauliv

**Pred uporabo peresnika Kauliv natančno upoštevajte ta postopna navodila.**

**Peresnika Kauliv ne smete uporabljati za noben drug namen kot za tega, ki vam ga je svetoval zdravstveni delavec.**

### Deli peresnika Kauliv



### **INDIKACIJE ZA UPORABO**

Peresnik Kauliv je injekcijski peresnik za večkratno uporabo za samoinjiciranje subkutanih injekcij teriparatida. Za nadaljnje informacije glejte »Kaj je zdravilo Kauliv in za kaj ga uporabljamo« v navodilu za uporabo zdravila Kauliv. Peresnik Kauliv je dovoljeno uporabljati samo z vložkom Kauliv in iglami za enkratno uporabo za peresnike tipa 32 G 4 mm.

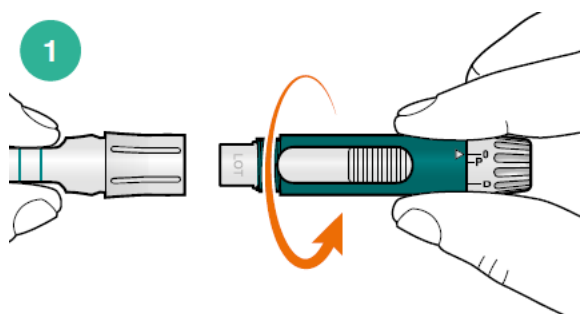
Vsak vložek vsebuje 28 odmerkov teriparatida. Vsak dan injicirajte en odmerek (**D**) 20 mikrogramov (kar ustreza 80 mikrolitrom) vsak dan.

Na začetku vsakega novega 28-dnevnega obdobja je treba v peresnik vstaviti nov vložek. Bolniki in negovalci, ki aplicirajo zdravilo Kauliv, morajo prestati ustrezno usposabljanje in prejeti navodila o pravilni uporabi peresnika Kauliv od usposobljenega zdravstvenega delavca ter pred prvo uporabo prebrati navodilo za uporabo vložka Kauliv. Pomembno je, da preberete, razumete in upoštevate navodila za uporabo iz navodil za uporabo peresnika Kauliv.

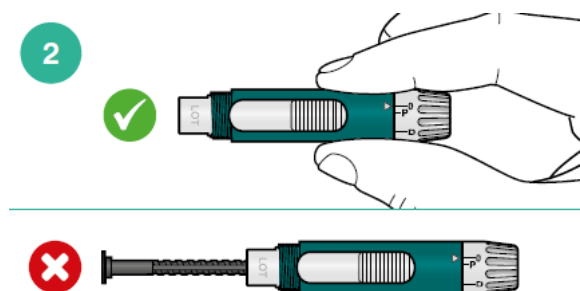
## **PRIPRAVA PERESNIKA: PRVA UPORABA IN MENJAVA VLOŽKOV**

Datum prvega injiciranja z vsakim novim vložkom zabeležite v predviden prostor na kartonski škatli. Tako boste vedeli, kdaj boste porabili 28 dnevnih odmerkov na vložek (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi« in poglavje 3 »Kako uporabljati zdravilo Kauliv« v navodilu za uporabo zdravila Kauliv). Vedno, ko v peresnik Kauliv vstavljate nov vložek Kauliv, upoštevajte navodila.

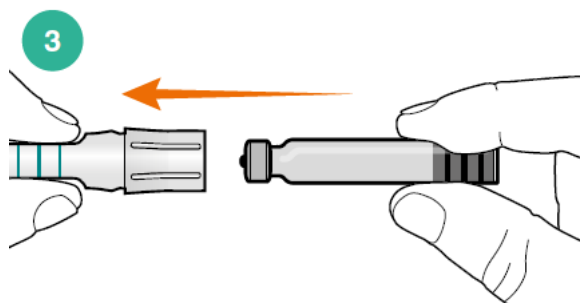
### **VSTAVITE VLOŽEK**



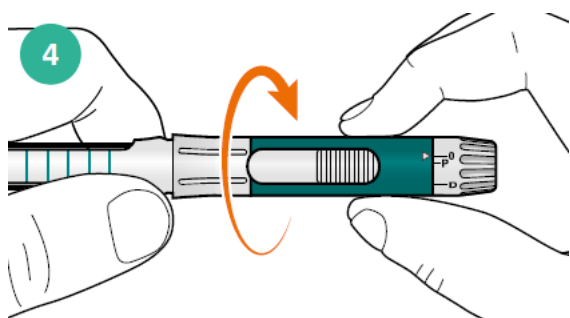
Snemite pokrovček peresnika.  
Peresnik razstavite, tako da njegovo ohišje odvijete z nosilca vložka (slika 1).



Preverite, ali je notranji bat popolnoma privit (slika 2). Če je iztegnjen, glejte sliko 12, da vidite, kako ga priviti nazaj.

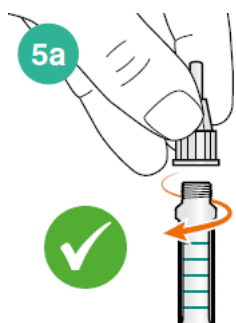


Preverite vložek teriparatida. Če je raztopina motna, uporabite nov vložek. Vložek Kauliv vstavite v nosilec, s kovinskim pokrovčkom naprej (slika 3).

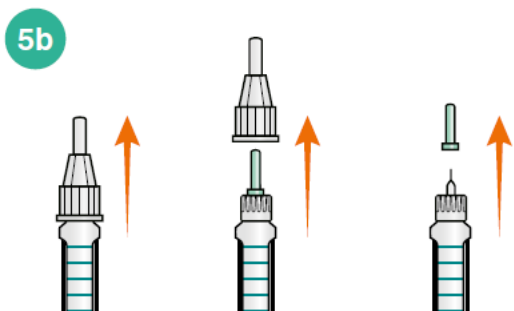


Nosilec vložka in ogrodje peresnika trdno privijte skupaj (slika 4).

### **NAMESTITE NOVO IGLO**



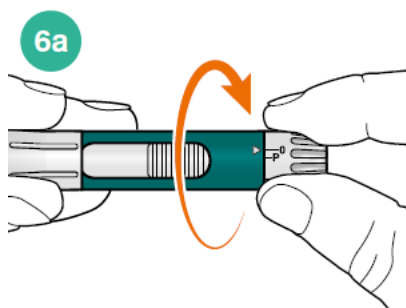
Odlepите zaščitni papir z nove igle peresnika (velikost: 32 G 4 mm). Iglo peresnika privijte naravnost na nosilec vložka (slika 5a). Iglo peresnika je treba pred vsakim injiciranjem zamenjati.



Izvlécite pokrovček zunanje igle in ga shranite.

Izvlécite notranjo zaščito igle in jo zavržite (slika 5b).

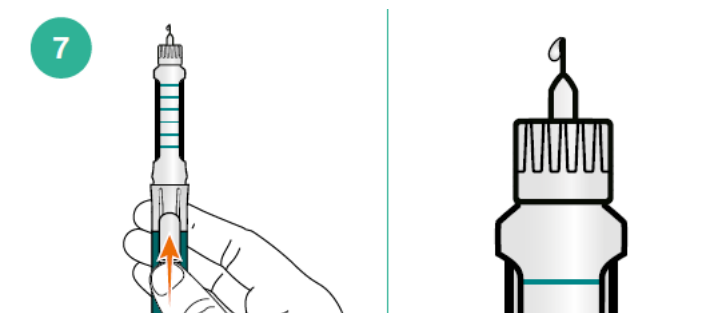
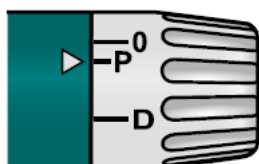
### **PRIPRAVA PERESNIKA**



Pomembno je, da peresnik Kauliv pred vsakodnevno uporabo pripravite, da iz igle in vložka odstranite morebiten zrak (slika 6a).

Izbirnik odmerka obrnete v položaj P, da peresnik Kauliv pripravite (slika 6b). Če izbirnik obrnete čezmerno, nadaljujte po navodilu pod sliko 7.

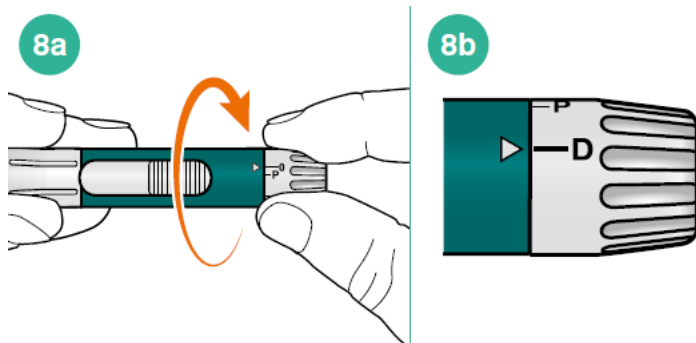
6b



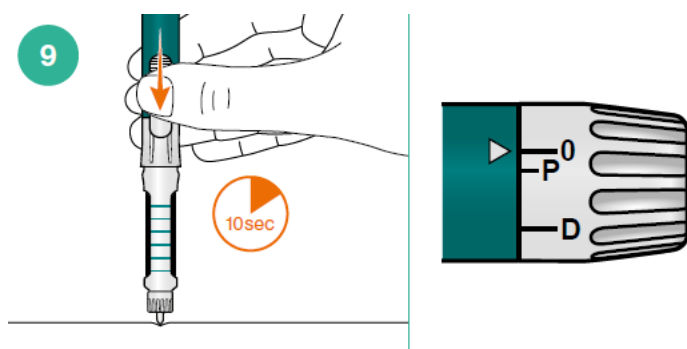
Peresnik Kauliv držite, tako da je igla obrnjena navzgor. Tipko za sprostitvev potisnite in pridržite v smeri proti igli, dokler puščica na izbirniku odmerka ne kaže na položaj **0**. Nadaljujte z obračanjem proti položaju **P** in s sproščanjem, dokler se na konici igle ne pojavi kapljica teriparatida (slika 7). Peresnik Kauliv je zdaj pripravljena za uporabo. (Če se puščica po pritisku na tipko za sprostitvev ne vrne v položaj **0**, glejte predhodna navodila za pripravo.)

### **INJICIRANJE ODMERKA**



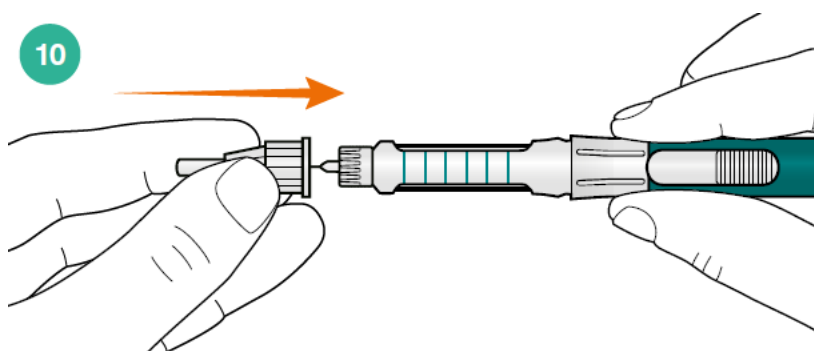


Prepričajte se, da puščica na izbirniku odmerka kaže na položaj **0** (slika 8a). Zdaj ga obrnite v položaj **D** (slika 8b).



Po metodi, ki vam jo je priporočil zdravstveni delavec, iglo peresnika Kauliv nežno vstavite v mesto injiciranja. Tipko za sprostitvev potisnite proti igli peresnika in jo pridržite, dokler puščica na izbirniku odmerka ne kaže proti položaju **0**, tipko za sprostitvev pa nato držite še 10 sekund, preden iglo odstranite iz kože (slika 9).

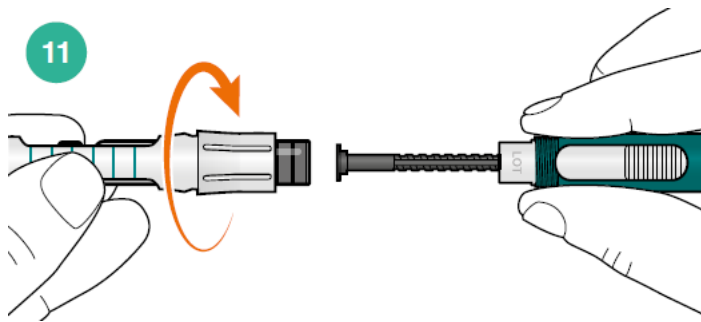
### **ODSTRANITE IGLO**



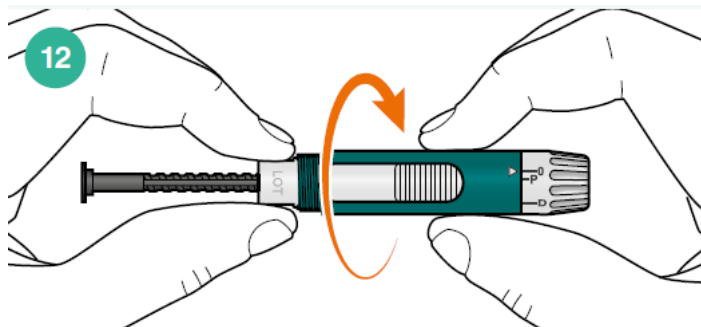
Znova namestite zunanji pokrovček igle peresnika in odvijte iglo (slika 10). Vedno preverite, ali je igla peresnika odstranjena. Uporabljene igle za peresnike previdno zavržite v odobreno posodo za ostre predmete v skladu z napotki zdravstvenega delavca ali lokalnimi predpisi. Pokrovček peresnika znova namestite na peresnik Kauliv, tega pa spravite v hladilnik.

### **MENJAVA VLOŽKA (VSAKIH 28 DNI)**

En vložek vsebuje količino teriparatida, ki zadostuje za 28 odmerkov. Uporabljeni vložek po 28 dneh zavržite in vstavite novega (slike 1–4). Uporabljeni vložek zavržite v skladu z napotki zdravstvenega delavca oziroma lokalnimi predpisi.



Pred menjavo vložka se prepričajte, da je igla peresnika odstranjena. Nosilec vložka odvijte z ohišja peresnika in vložek odstranite (slika 11).



Notranji bat navijte nazaj, tako da sivo manšeto držite s palcem in še enim prstom (slika 12). Ohišje peresnika obračajte, dokler ni notranji bat povsem privit (slika 2). Nato se vrnite na 3. korak, da vstavite naslednji vložek.

### **NAPOTKI ZA PRIPRAVO**

Če v koraku iz slike 7 puščica ne kaže na položaj 0 (po pritisku na tipko za sprostitvev) in se teriparatid ne prikaže, sta lahko vzroka dva:

- A.** uporabljena igla peresnika je morda zamašena. Če je temu tako, jo odstranite iz peresnika in nadomestite z novo. Nato se vrnite na slike 5–7;
- B.** zamašek vložka je morda treba sprostiti. Če je temu tako, izvedite te korake:
  - a.** zunanji pokrovček igle peresnika namestite na iglo,
  - b.** odvijte nosilec vložka,
  - c.** pritisnite in pridržite tipko za sprostitvev v smeri notranjega bata, dokler puščica na izbirniku odmerka ne kaže na položaj 0,
  - d.** obračajte do položaja D, ne da bi peresnik privili nazaj. Pritisnite in pridržite tipko za sprostitvev v smeri notranjega bata, dokler puščica ne kaže na položaj 0,
  - e.** trdno zategnite nosilec vložka in ohišje, ne da bi privili notranji bat. Tako boste sprostili zamašek vložka in iztisnili nekaj teriparatida, peresnik pa **ne** bo pripravljen na uporabo,
  - f.** ponovite korake iz slike 6 in 7, da peresnik pravilno pripravite.

### **VARNOSTNI UKREPI**

- Pred uporabo si temeljito umijte roke.
- Peresnik Kauliv z vstavljenim vložkom Kauliv je treba med injiciranjem hraniti v hladilniku (pri 2–8 °C), dokler ne poteče 28 dni od datuma prve uporabe. Vložek/peresnik lahko za zaščito pred svetlobo dodatno vstavite v priloženo vrečko.
- Peresnik Kauliv shranjujte, tako da puščica na njegovem ogrodju kaže na položaj 0, da se peresnik ne bi poškodoval.
- Preverite vložek Kauliv. Če je raztopina motna, uporabite nov vložek.
- Pred vsako uporabo vedno poskrbite za pripravo peresnika Kauliv po navodilih iz korakov 6 in 7. Neupoštevanje in nenatančno upoštevanje postopkov za pripravo lahko povzroči netočno odmerjanje.
- Izbirnika odmerka nikoli ne poskusite zavrteti nazaj, saj bi lahko s tem peresnik Kauliv

- poškodovali. Nepravilen odmerek iztisnite v zrak.
- Dnevno ne smete injicirati več kot en odmerek.
  - Če pri odstranjevanju igle peresnika ugotovite kakršno koli puščanje teriparatida, je mogoče, da niste injicirali celotnega odmerka teriparatida. Ne zadostnega odmerjanja teriparatida ne poskušajte nadomestiti z drugo injekcijo.
  - Po vsakem injiciranju je treba iglo odstraniti in jo takoj varno zavreči. Če iglo pustite na peresniku, se lahko ta zamaši, kar vpliva na naslednji odmerek.
  - Nevarnost zadušitve – majhni delci. Hranite nedosegljivo otrokom, mlajšim od 3 let.

### **SHRANJEVANJE IN ČIŠČENJE**

- Peresnik Kauliv obrišite z vlažno krpo. Ne potaplajte ga v vodo. Pri čiščenju peresnika ne uporabljajte drugih raztopin, npr. kemikalij ali alkoholnih robčkov.
- Peresnik Kauliv je treba vedno shranjevati ali prenašati brez igle in z nameščenim pokrovčkom.
- Vložek zavržite 28 dni po za datumu prve uporabe.
- Preden injekcijski peresnik zavržete, najprej odstranite iglo.
- Uporabljene igle za peresnike previdno zavržite v posodo za ostre predmete oziroma v skladu z napotki zdravstvenega delavca ali lokalnimi predpisi.
- Igel ne odvrzite neposredno med gospodinjske odpadke.
- Polne posode za ostre predmete ne reciklirajte.