ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de teriparatida*.

Cada cartucho de 3 ml de solución contiene 750 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).

*Teriparatida, rhPTH (1-34) producida en E. coli, mediante tecnología del ADN recombinante, es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución inyectable transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kauliv está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura (ver sección 5.1). En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Kauliv es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses (ver sección 4.4). El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.3). Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas
No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Forma de administración

Kauliv se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso de las técnicas de inyección adecuadas (ver sección 6.6). Las instrucciones de uso del medicamento, antes de la administración, se describen en la sección 6.6. Las instrucciones de uso que se proporcionan en la caja de la pluma también están disponibles para formar a los pacientes en el uso correcto de la pluma.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la

última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada (ver sección 5.1) En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida (ver sección 5.3). Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Documentación

El paciente debe apuntar en un calendario el número de lote (Lote) de cada cartucho y la fecha de la primera inyección.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.
Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Kauliv.

Embarazo

El uso de Kauliv está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

El uso de Kauliv está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kauliv sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorios. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Tabla de reacciones adversas

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8 % de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5 % de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

Las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización se resumen en la tabla siguiente.

La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100) y raras (≥1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
	Poco frecuentes	Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/l, hiperuricemia
	Raras	Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/l
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornosdel oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Enfisema
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico
	Poco frecuentes	Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Calambres musculares
	Poco frecuentes	Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis
	Raras	Fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección
	Raras	Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)

Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

*Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia ≥ 1 % comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8 % de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7 % para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Existe la probabilidad de observar anticuerpos contra el fármaco (de producirse), al igual que con otros fármacos que contienen teriparatida. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

Teriparatida se ha administrado en dosis únicas de hasta 100 microgramos y en dosis repetidas de hasta 60 microgramos/día durante 6 semanas.

Los efectos que se pueden producir en caso de sobredosis incluyen hipercalcemia tardía y riesgo de hipotensión ortostática. También se pueden producir náuseas, vómitos, mareos y cefaleas.

Experiencia en sobredosis basada en las notificaciones espontáneas después de la comercialización

En las notificaciones espontáneas después de la comercialización se han producido casos en los que por error se administró la totalidad del contenido de la pluma de teriparatida como única dosis (hasta 750 microgramos).
Se notificaron efectos transitorios, que incluyen náuseas, debilidad/letargo e hipotensión. En algunos casos, no se han producido reacciones adversas como resultado de la sobredosis. No se ha notificado ningún desenlace fatal asociado con la sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para teriparatida. Si se sospecha de una sobredosis, el tratamiento debe incluir la suspensión transitoria de teriparatida, monitorización del calcio sérico y la instauración de medidas de soporte adecuadas, como la hidratación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio, hormonas paratiroideas y análogos, código ATC: H05AA02.

Kauliv es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

La hormona paratiroidea endógena de 84 aminoácidos (PTH) es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. Teriparatida (rh PTH(1-34)) es el fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen la estimulación de la formación de hueso por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos) aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato.

Efectos farmacodinámicos

Teriparatida es un agente formador de hueso que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis. Los efectos de teriparatida sobre el esqueleto dependen del patrón de exposición sistémica. La administración una vez al día de teriparatida produce un aumento de la aposición de hueso nuevo en las superficies óseas trabecular y cortical al estimular en mayor medida la actividad osteoblástica sobre la actividad osteoclástica.

Eficacia clínica y seguridad

Factores de riesgo
Se deben considerar los factores de riesgo independientes, como por ejemplo, densidad mineral ósea (DMO) baja, edad, existencia de fracturas previas, historial familiar de fracturas de cadera, remodelado óseo alto e índice de masa corporal bajo con el fin de identificar a las mujeres y a los hombres con riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas y que se podrían beneficiar de este tratamiento.

Las mujeres premenopáusicas con osteoporosis inducida por glucocorticoides deben considerarse con un riesgo elevado de sufrir fracturas si tienen fracturas prevalentes o una combinación de factores de riesgo que confieran un riesgo elevado de sufrir fracturas (e.g., baja densidad ósea, [e.g., T score ≤ -2], terapia con una dosis alta de glucocorticoides mantenida en el tiempo [e.g, ≥ 7,5 mg/día durante al menos 6 meses], alta actividad de la enfermedad de base, niveles bajos de esteroides sexuales).

Osteoporosis posmenopáusica
El ensayo pivotal incluyó 1 637 mujeres posmenopáusicas (edad media 69,5 años). Al principio del ensayo el noventa por ciento de las pacientes tenían una o más fracturas vertebrales y de media, la DMO vertebral fue 0,82 g/cm^2 (equivalente a una puntuación T −2,6). A todas las pacientes se les administraron 1 000 mg de calcio al día y al menos 400 UI de vitamina D al día. Después de 24 meses de tratamiento con teriparatida (mediana: 19 meses), se demostró una reducción de las fracturas estadísticamente significativa (Tabla 2). El número necesario de pacientes que se necesita tratar para prevenir una o más fracturas vertebrales nuevas fue de 11 mujeres en una mediana de 19 meses.

Tabla 2. Incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas

	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatida (N = 541) (%)	Riesgo relativo (95 % IC) vs. placebo
Nueva fractura vertebral (≥ 1)[a]	14,3	5,0[b]	0,35 (0,22 – 0,55)
Fracturas vertebrales múltiples (≥1)[a]	4,9 %	1,1 %[b]	0,23 (0,09 – 0,60)
Fracturas no vertebrales por fragilidad[c]	5,5 %	2,6 %[b]	0,47 (0,25 – 0,87)

Fracturas mayores no vertebrales por fragilidad[c] (cadera, radio, húmero, costillas y pelvis)	3,9	1,5[b]	0,38 (0,17 – 0,86)

*Abreviaturas: N = número de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo de tratamiento; IC = intervalo de confianza
[a] La incidencia de fracturas vertebrales fue evaluada en 448 pacientes tratados con placebo y en 444 pacientes tratados con teriparatida quienes tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento.
[b] $p \leq 0,001$ comparado con placebo
[c] No se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera
$p \leq 0,025$ comparado con placebo

La DMO aumentó significativamente después de 19 meses de tratamiento (mediana) en la columna lumbar y en cadera total, en un 9 % y 4 % respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0,001$).

Postratamiento: después del tratamiento con teriparatida, 1 262 mujeres posmenopáusicas del ensayo principal participaron en un ensayo de seguimiento postratamiento. El objetivo principal del ensayo fue recoger datos de seguridad de teriparatida. Durante este periodo observacional se permitieron otros tratamientos para la osteoporosis, y se realizó una evaluación adicional de fracturas vertebrales.

Durante una mediana de 18 meses después de la discontinuación de teriparatida, el número de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral fue un 41 % menor ($p = 0,004$) en el grupo tratado con teriparatida que en el grupo tratado con placebo.

En un ensayo abierto, 503 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y una fractura por fragilidad en los 3 años anteriores (83 % habían recibido una terapia previa para la osteoporosis), fueron tratadas con teriparatida durante un máximo de 24 meses. A los 24 meses, el incremento medio de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, con respecto al inicio del tratamiento, fue del 10,5 %, 2,6 % y 3,9 % respectivamente. El incremento medio de la DMO desde 18 hasta 24 meses fue del 1,4 %, 1,2 %, y 1,6 % en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, respectivamente.

En un ensayo en fase 4, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador, de 24 meses de duración, se incluyeron 1 360 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. Se aleatorizaron 680 pacientes a teriparatida y 680 a risedronato oral 35 mg/semana. Al inicio del estudio las mujeres tenían una edad media de 72,1 años y una mediana de 2 fracturas vertebrales prevalentes. El 57,9 % de las pacientes habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos y el 18,8 % recibió tratamiento concomitante con glucocorticoides durante el estudio.
1 013 (74,5 %) pacientes completaron los 24 meses de seguimiento. La dosis acumulada media (mediana) de glucocorticoides fue de 474,3 (66,2) mg en el grupo de teriparatida y de 898,0 (100,0) mg en el grupo de risedronato. La ingesta media (mediana) de vitamina D en el grupo de teriparatida fue 1433 UI/día (1400 UI/día) y en el grupo de risedronato de 1 191 UI/día (900 UI/día). En aquellas pacientes que tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue 28/516 (5,4 %) en las pacientes tratadas con teriparatida y 64/533 (12,0 %) en las pacientes tratadas con risedronato, riesgo relativo (IC del 95 %) = 0,44 (0,29-0,68), $p<0,0001$. La incidencia acumulada de fracturas clínicas (conjunto de fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales) fue del 4,8 % en las pacientes tratadas con teriparatida y del 9,8 % en las tratadas con risedronato, razón de riesgo (IC del 95 %) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporosis en varones
Se incluyeron 437 pacientes (edad media 58,7 años) en un ensayo clínico para varones con osteoporosis hipogonadal (definida por niveles bajos de testosterona libre por la mañana o niveles elevados de FSH o LH) o idiopática. Los valores medios de T score de la DMO en columna y cuello femoral al inicio del ensayo fueron -2,2 y -2,1, respectivamente. El 35 % de los pacientes tenían una fractura vertebral y un 59 % tenían una fractura no vertebral en el momento de entrar en el ensayo.

A todos los pacientes se les dio 1000 mg de calcio y al menos 400 UI de vitamina D al día. La DMO

en columna lumbar aumentó significativamente a los 3 meses. Después de 12 meses de tratamiento, la DMO aumentó en la columna lumbar y en cadera total en un 5 % y 1 % respectivamente, en comparación con placebo. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto significativo en la incidencia de fracturas.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides
En la primera fase de 18 meses del ensayo doble ciego, aleatorizado, con comparador activo (alendronato 10 mg/día) y de 36 meses de duración, se ha demostrado la eficacia de teriparatida en hombres y mujeres (N=428) tratados con una terapia sistémica mantenida con glucocorticoides (equivalente a una dosis de 5 mg o mayor de prednisona durante al menos 3 meses). Al inicio del ensayo, el 28 % de los pacientes tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente. A todos los pacientes se les administraron 1 000 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D al día.
Este ensayo incluyó mujeres posmenopáusicas (N=277), mujeres premenopáusicas (N=67), y hombres (N=83). Al inicio del ensayo, las mujeres posmenopáusicas tenían una media de edad 61 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,7, una mediana de 7,5 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 34 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; las mujeres premenopáusicas tenían una media de edad de 37 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,5, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 9 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; y los hombres tenían una media de edad de 57 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,2, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona y el 24 % de los pacientes tenía una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente.

El 69 % de los pacientes completó la primera fase de 18 meses. Al final de los 18 meses, teriparatida había incrementado de forma significativa la DMO en la columna lumbar (7,2 %) en comparación con alendronato (3,4 %) ($p<0,001$). Teriparatida incrementó también la DMO en cadera total (3,6 %) comparado con alendronato (2,2 %) ($p<0,01$) así como la del cuello femoral (3,7 %) en comparación con alendronato (2,1 %) ($p<0,05$). En pacientes tratados con teriparatida, desde los 18 a 24 meses se produjo un incremento adicional de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral de 1,7 %, 0,9 % y 0,4 %, respectivamente.

A los 36 meses, el análisis de las radiografías de columna de 169 pacientes tratados con alendronato y de 173 pacientes tratados con teriparatida, mostraron que 13 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,7 %) habían experimentado una nueva fractura vertebral frente a 3 pacientes del grupo tratado con teriparatida (1,7 %) ($p=0,01$). Asimismo se vio que 15 de los 214 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,0 %) habían experimentado una fractura no vertebral frente a los 16 de los 214 pacientes del grupo tratado con teriparatida (7,5 %) ($p=0,84$).

En mujeres premenopáusicas, el incremento de la DMO desde el inicio del ensayo a los 18 meses, fue significativamente mayor en el grupo tratado con teriparatida en comparación con el de alendronato en columna lumbar (4,2 % frente a -1,9 %; $p<0,001$) y en cadera total (3,8 % frente a 0,9 %; $p=0,005$). De cualquier modo, no se ha demostrado un efecto significativo sobre la tasa de fracturas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,7 l/kg. La semivida de teriparatida es de aproximadamente 1 hora cuando se administra por vía subcutánea, lo que refleja el tiempo requerido para la absorción desde el lugar de inyección.

Biotransformación

No se han realizado estudios de metabolismo o de excreción con teriparatida, pero se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea se produce predominantemente en el hígado y riñón.

Eliminación

Teriparatida se elimina mediante aclaramiento hepático y extra-hepático (aproximadamente 62 l/h en mujeres y 94 l/h en hombres).

Pacientes de edad avanzada

No se han detectado diferencias en la farmacocinética de teriparatida con la edad (rango 31 a 85 años). No es necesario realizar un ajuste de la dosis en función de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. No produjo efectos teratógenos en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas o ratones preñados a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1 000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron resorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ión calcio en sangre en comparación con los roedores.

Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis y aumento en la incidencia de osteosarcomas debido probablemente a un mecanismo epigenético. Teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente poco relevante. No se han observado tumores óseos en las monas ovariectomizadas tratadas durante 18 meses o durante un periodo de seguimiento de 3 años después de suspender el tratamiento. Además, no se han observado osteosarcomas en ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento.

En los estudios en animales se ha demostrado que una reducción marcada en el flujo sanguíneo hepático disminuye la exposición de la PTH al principal sistema de eliminación (células de Kupffer) y, en consecuencia, del aclaramiento de la PTH(1-84).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Manitol
Metacresol
Acetato de sodio anhidro
Ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

24 meses.

Se ha demostrado estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 28 días entre 2 °C y 8 °C. Una vez abierto, el medicamento se puede conservar durante un máximo de 28 días dentro del periodo

de validez entre 2 °C y 8 °C. Tras la inserción del cartucho en la pluma, la pluma con el cartucho insertado debe devolverse a la nevera inmediatamente después de su uso. No conservar el dispositivo de inyección con la aguja colocada. No retirar el cartucho de la pluma después del primer uso. El cartucho que hay dentro de la pluma también se puede guardar en el estuche proporcionado con la pluma para protegerlo de la luz.

Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Mantener el cartucho dentro del estuche para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho de 3 ml (cartucho de vidrio de tipo 1 USP) con un tapón de émbolo (bromobutilo) y un disco hermético (revestimientos herméticos de goma y aluminio), envasado en una bandeja de plástico sellada con tapa y proporcionada en un estuche.

Cada cartucho contiene 3 ml de solución inyectable correspondientes a 28 dosis de 20 microgramos (por 80 microlitros).

Tamaños de envases:
1 o 3 cartuchos Kauliv.

Envase con cartucho y pluma Kauliv:
1 caja interior con el cartucho Kauliv (1 cartucho) y 1 caja interior con la pluma Kauliv (1 pluma).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Los cartuchos de Kauliv deben utilizarse exclusivamente con la pluma multidosis reutilizable Kauliv. Las agujas no se suministran con este medicamento.

Cada cartucho y pluma deben ser utilizados por un único paciente. La pluma puede utilizarse con agujas de un solo uso de un calibre de 32 G (diámetro de 4 mm).

Con cada inyección debe emplearse una nueva aguja estéril.

Debe comprobarse siempre la fecha de caducidad que figura en la etiqueta del cartucho antes de insertar el cartucho en Kauliv Pen. Para evitar errores de medicación, asegúrese de que la fecha de comienzo de uso de un nuevo cartucho sea al menos 28 días anterior a su fecha de caducidad.

Antes de usar la pluma por primera vez, el paciente debe leer y entender las instrucciones de uso de la pluma provistas con esta.

Después de cada inyección, la pluma debe devolverse a la nevera. Tras la primera utilización, no debe retirarse el cartucho de la pluma durante los 28 días de uso. No usar Kauliv si está o se ha congelado.

Kauliv solución inyectable no se debe transferir a una jeringa. No se deben rellenar los cartuchos vacíos.

Kauliv no debe usarse si la solución está turbia, presenta color o contiene partículas visibles.

La fecha de la primera inyección también debe anotarse en la caja exterior de Kauliv (véase el espacio previsto en la caja: «Primer uso»).

La pluma reutilizable Kauliv dispone de un selector de dosis con chasquidos audibles e indicadores visuales para garantizar que se ajusta correctamente la carga (P) y la dosis (D).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1710/001 [1 cartucho]
EU/1/22/1710/002 [3 cartuchos]
EU/1/22/1710/003 [envase con cartucho y pluma]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Onesource Specialty Pharma Limited (Unit-1)
Plot no.293 Bommasandra Jigani link Road,
Jigani Industrial area,
Anekal Taluk, Bengaluru – 560 105,
India

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN DEL CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable
teriparatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de teriparatida.
Cada cartucho contiene 28 dosis de 20 microgramos (por cada 80 microlitros).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, acetato de sodio anhidro, manitol, metacresol, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho
3 cartuchos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar solo con la pluma Kauliv.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar el cartucho después de 28 días del primer uso. No retirar el cartucho de la pluma durante los 28 días de uso. El cartucho que hay en el interior de la pluma también se puede guardar en el estuche

proporcionado con la pluma para protegerlo de la luz.
Primer uso: ...../...../.....

Cartucho 1. ...../...../.....
Cartucho 2. ...../...../.....
Cartucho 3. ...../...../.....
{el texto marcado en color gris hace referencia al tamaño de envase de 3 cartuchos}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

EU/1/22/1710/003 [envase con cartucho y pluma]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kauliv

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
NS
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN DEL ENVASE CON CARTUCHO Y PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable
teriparatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de teriparatida.
Cada cartucho contiene 28 dosis de 20 microgramos (por cada 80 microlitros).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, acetato de sodio anhidro, manitol, metacresol, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 cartucho Kauliv
1 pluma Kauliv

Envase indivisible.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

El envase con el cartucho y la pluma se debe usar para iniciar el tratamiento.
Leer tanto el prospecto del cartucho Kauliv como las instrucciones de uso de la pluma Kauliv antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar el cartucho después de 28 días del primer uso. No retirar el cartucho de la pluma durante los 28 días de uso.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1710/003 [envase con cartucho y pluma]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kauliv cartucho y pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
NS
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

LÁMINA DE SELLADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable
teriparatida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Strides Pharma (Cyprus) Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea {1 ×}
Vía S.C. {3 ×}
Conservar en nevera.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kauliv 20 µg/80 µl solución inyectable
teriparatida
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

Conservar en nevera.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Kauliv 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable
teriparatida

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kauliv y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kauliv
3. Cómo usar Kauliv
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kauliv
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kauliv y para qué se utiliza

Kauliv contiene el principio activo teriparatida, que es empleado para aumentar la fortaleza del hueso y reducir el riesgo de fracturas mediante la estimulación de la formación de hueso.

Kauliv se usa para el tratamiento de la osteoporosis en adultos. La osteoporosis es una enfermedad que hace que sus huesos se desgasten y se vuelvan frágiles. Esta enfermedad es especialmente frecuente en las mujeres después de la menopausia, pero también puede ocurrir en varones. La osteoporosis también es frecuente en pacientes tratados con medicamentos denominados corticosteroides.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kauliv

No use Kauliv
- si es alérgico a teriparatida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene niveles de calcio elevados en la sangre (hipercalcemia preexistente).
- si padece problemas graves de riñón.
- si alguna vez ha tenido cáncer de huesos o si otros tipos de cáncer se han extendido (metastatizado) a sus huesos.
- si tiene determinadas enfermedades de los huesos. Si tiene una enfermedad de los huesos consulte a su médico.
- si tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente, lo cual podría indicar que padece la enfermedad de Paget en el hueso (enfermedad con cambios anormales del hueso). Si no está seguro, consulte a su médico.
- si ha recibido radioterapia que haya podido afectar a sus huesos.
- si está embarazada o en la lactancia.

Advertencias y precauciones

Kauliv puede provocar un aumento del calcio en su sangre u orina.
Consulte a su médico antes o mientras esté utilizando Kauliv:

- Si usted tiene continuamente náuseas, vómitos, estreñimiento, baja energía o debilidad muscular dígaselo a su médico. Estos pueden ser síntomas de que hay demasiado calcio en su sangre.
- Si usted sufre de piedras en el riñón o ha tenido piedras en el riñón.
- Si usted sufre de problemas de riñón (insuficiencia renal moderada) debe decírselo a su médico.

Algunos pacientes, tras las primeras dosis de Kauliv, sufren mareos o aumento de la frecuencia cardiaca. Para las primeras dosis, utilice Kauliv en un lugar donde pueda sentarse o tumbarse inmediatamente si se marea.

El tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses no debe ser excedido.

Antes de insertar un cartucho en Kauliv Pen anote el número de lote (Lote) del cartucho y la fecha de la primera inyección en un calendario y proporcione esta información cuando comunique cualquier reacción adversa. En la caja de cartón del cartucho de Kauliv también se debe anotar la fecha de la primera inyección (ver el espacio proporcionado en la caja: «Primer uso» (ver sección 3).

Kauliv no debe utilizarse en adultos en crecimiento.

Niños y adolescentes
Kauliv no debe utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Otros medicamentos y Kauliv
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Esto es importante porque algunos medicamentos (p. ej. digoxina/digitálicos, un medicamento empleado para tratar enfermedades cardiacas) pueden interactuar con teriparatida.

Embarazo y lactancia
No utilice Kauliv si está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kauliv. Si se queda embarazada mientras está utilizando Kauliv, debe interrumpirse el tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Algunos pacientes pueden sentir mareos después de la inyección de Kauliv. Si usted siente mareo no debe conducir o usar máquinas hasta que se encuentre mejor.

Kauliv contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Kauliv

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 20 microgramos (correspondientes a 80 microlitros) administrados una vez al día mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en el muslo o en el abdomen.

Para ayudarle a recordar inyectarse su medicamento, inyéctese sobre la misma hora cada día. Kauliv puede inyectarse a la hora de comer. Inyéctese Kauliv cada día durante tanto tiempo como su médico se lo prescriba. La duración total del tratamiento con Kauliv no debe exceder 24 meses. Usted no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento a lo largo de su vida.

Su médico puede aconsejarle que use Kauliv con calcio y vitamina D. Su médico le indicará qué cantidad debe tomar cada día.

Kauliv puede administrarse con o sin comida.

Los cartuchos de Kauliv están diseñados para uso exclusivo con el sistema de administración multidosis Kauliv Pen y agujas de pluma compatibles. La pluma y agujas de inyección no están incluidas con el cartucho Kauliv.

Antes de la primera utilización, inserte el cartucho en la pluma (que se proporciona por separado). Para la correcta utilización de este medicamento es muy importante que siga atentamente las instrucciones de uso (IU) detalladas de la pluma, provistas con esta.

Use una nueva aguja de inyección para cada inyección a fin de prevenir la contaminación y deseche de forma segura la aguja después de su utilización.
Nunca guarde la pluma con la aguja colocada. Nunca comparta su pluma con otras personas.
No use Kauliv Pen para inyectar cualquier otro medicamento (p. ej., insulina).
La pluma está diseñada para su uso con Kauliv exclusivamente.
No rellene el cartucho.
No transfiera el medicamento a una jeringa.

Debe inyectar Kauliv al poco tiempo de haber sacado de la nevera la pluma con el cartucho insertado. Ponga de nuevo en la nevera la pluma con el cartucho insertado inmediatamente después de haberla utilizado. No retire el cartucho de la pluma después de cada uso. El cartucho que hay en el interior de la pluma también se puede conservar dentro del estuche proporcionado con la pluma para protegerlo de la luz durante el periodo de tratamiento completo de 28 días.

Preparación de la pluma para su uso

- Para garantizar la correcta administración de Kauliv lea siempre las instrucciones de uso de Kauliv Pen, incluidas en el estuche de la pluma.
- Lávese las manos antes de manipular el cartucho o la pluma.
- Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta del cartucho antes de insertarlo en la pluma. Asegúrese de que falten al menos 28 días hasta la fecha de caducidad. Inserte el cartucho en la pluma antes de la primera utilización como se detalla en las instrucciones de la pluma. Anote el número de lote (Lote) de cada cartucho y su primera fecha de inyección en un calendario.
- También debe apuntarse la fecha de la primera inyección en el estuche de Kauliv (ver el espacio provisto en la caja: «Primera utilización»).
- Después de insertar un nuevo cartucho y antes de la primera inyección de dicho cartucho, prepare la pluma según las instrucciones provistas con la pluma. Asegúrese de preparar antes cada dosis siguiendo las instrucciones proporcionadas en las instrucciones de uso.

Inyección de Kauliv

- Antes de inyectar Kauliv, limpie la piel donde piensa inyectarla (muslo o abdomen) como se lo haya indicado el médico.
- Pellizque con suavidad la piel que ha limpiado e inserte la aguja de forma perpendicular a la piel. Presione el botón y manténgalo presionado hasta que el indicador de dosis haya vuelto a la posición de inicio.
- Tras la inyección, deje la aguja en la piel durante diez segundos para asegurarse de recibir la dosis completa.
- En cuanto haya finalizado la inyección, coloque el capuchón de protección de la aguja en la aguja de la pluma; enrosque el capuchón en sentido contrario al de las agujas del reloj para retirar la aguja de la pluma.
- Vuelva a colocar el capuchón en la pluma. Deje el cartucho en la pluma.

Si usa más Kauliv del que debe

Si por error se ha administrado más cantidad de Kauliv de la prescrita, consulte a su médico o

farmacéutico.
Los efectos que pueden esperarse de una sobredosis incluyen náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza.

Si olvidó usar Kauliv
Si olvida una inyección o no puede inyectarse su medicamento a la hora habitual, hágalo tan pronto como pueda ese mismo día. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se inyecte más de una vez en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Kauliv
Si está pensando interrumpir el tratamiento con Kauliv, por favor consulte con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá sobre cuánto tiempo debe ser tratado con Kauliv.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

El uso de Kauliv no está recomendado en personas ciegas o con incapacidad visual sin la ayuda de una persona que haya aprendido a usar adecuadamente la pluma.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son dolor en las extremidades (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). Otros efectos adversos frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 10 pacientes) son malestar, dolor de cabeza y mareo. Si se marea después de una inyección, siéntese o túmbese hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, consulte a su médico antes de continuar con el tratamiento. Ha habido casos de desmayo tras el uso de teriparatida.

Si tiene molestias alrededor de la zona de inyección como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picor, hematomas o ligero sangrado (que pueden ocurrir frecuentemente), éstas deberían desaparecer en unos días o semanas. Si no es así, dígaselo a su médico.

Rara (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes), los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas, que consisten en dificultad para respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho. Normalmente estas reacciones tienen lugar justo después de la inyección. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia.

Otros efectos adversos son:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- aumento de los niveles de colesterol en sangre
- depresión
- dolor neuropático en la pierna
- sensación de desvanecimiento
- sensación de que todo da vueltas
- palpitaciones irregulares
- dificultad para respirar
- aumento de la sudoración
- calambres musculares
- pérdida de energía
- cansancio
- dolor de pecho
- tensión arterial baja
- acidez de estómago (dolor o sensación de ardor justo debajo del esternón)
- vómitos
- hernia del tubo que lleva la comida hasta su estómago (hernia de hiato)

- hemoglobina baja o bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- aumento de la frecuencia cardiaca
- sonido anormal del corazón
- falta de aliento
- almorranas (hemorroides)
- pérdida de orina
- aumento de la necesidad de orinar
- aumento de peso
- piedras en el riñón
- dolor en los músculos y en las articulaciones. Algunos pacientes han tenido calambres en la espalda graves o dolor y tuvieron que ingresar en el hospital.
- aumento en los niveles de calcio en sangre
- aumento de los niveles de ácido úrico en sangre
- aumento en los niveles de una enzima llamada fosfatasa alcalina

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)
- reducción de la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal
- hinchazón, principalmente en las manos, pies y piernas

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kauliv

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el cartucho después de CAD y EXP respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Mantener el cartucho en el estuche para protegerlo de la luz.

Puede utilizar Kauliv durante 28 días después de realizar la primera inyección mientras el cartucho / la pluma con el cartucho insertado se conserve en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El cartucho y la pluma también se pueden guardar en el estuche proporcionado con la pluma para protegerlos de la luz.

Evite colocar el cartucho cerca del congelador de la nevera para prevenir su congelación. No use Kauliv si está o ha estado congelado.

Cada cartucho debe desecharse de forma adecuada después de 28 días del primer uso, aunque no esté vacío del todo.

Kauliv contiene una solución transparente e incolora. No utilice Kauliv si tiene partículas sólidas o si la solución está turbia o presenta color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kauliv

- El principio activo es teriparatida. Cada dosis de 80 microlitros contiene 20 microgramos de teriparatida. Cada cartucho de 3 ml contiene 750 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml).
- Los demás componentes son: acetato de sodio anhidro, ácido acético glacial, manitol, metacresol, ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH), hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 «Kauliv contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Kauliv es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en un cartucho. Cada cartucho contiene 3 ml de solución suficiente para 28 dosis.

Tamaños de envase:
1 cartucho o 3 cartuchos envasados en una bandeja de plástico sellada con tapa y envasada en un estuche.

Envase con cartucho y pluma Kauliv:
1 caja interior con el cartucho Kauliv (1 cartucho) y 1 caja interior con la pluma Kauliv (1 pluma).

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

България
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Česká republika
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Lietuva
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Luxembourg/Luxemburg
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Magyarország
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Malta
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Deutschland
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Eesti
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Ελλάδα
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Ísland
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Latvija
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Polska
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Portugal
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Slovenská republika
Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000
k.sangeetha@strides.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

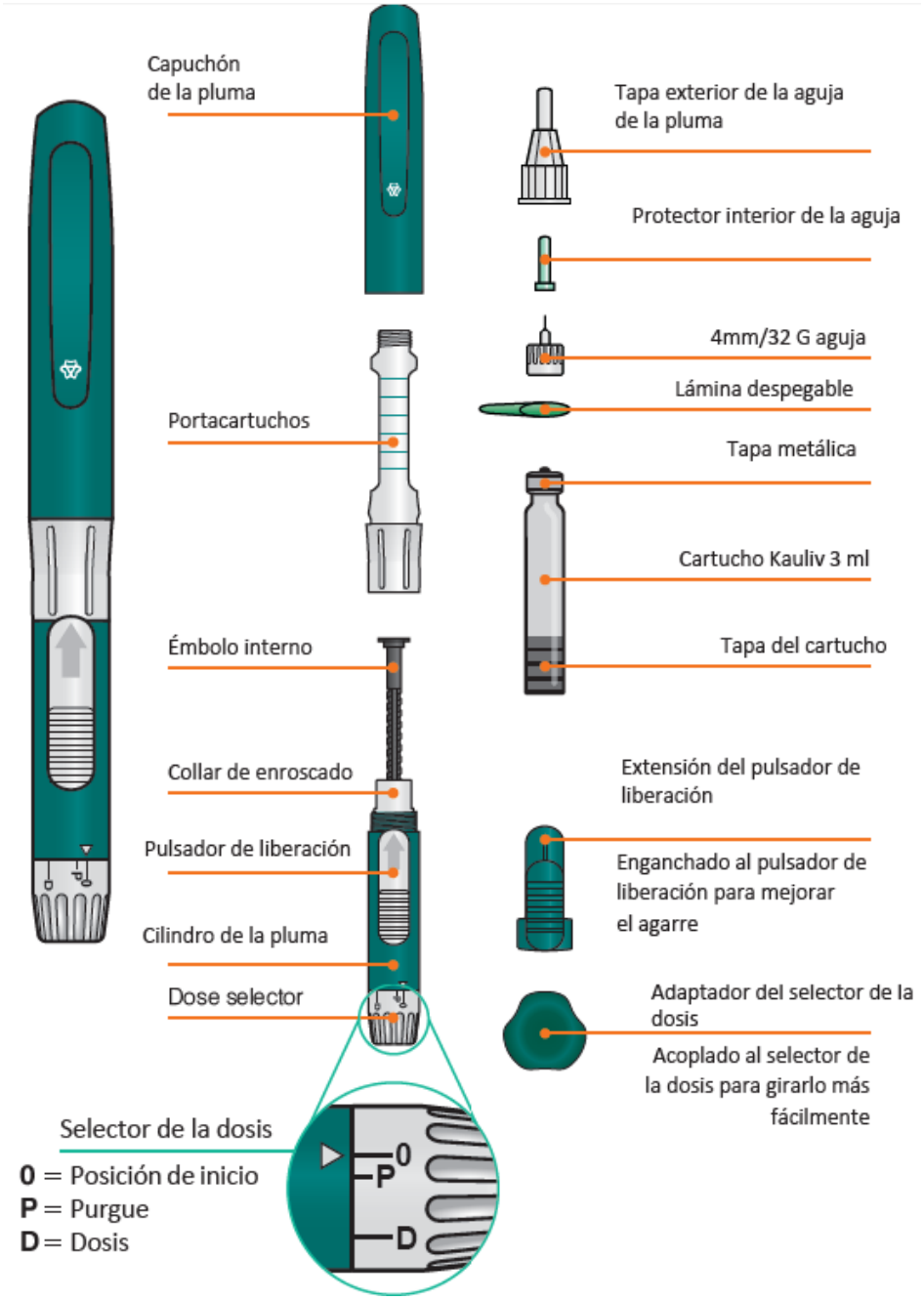
Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

Manual de instrucciones
Pluma Kauliv

Por favor, antes de usar la pluma Kauliv, siga estas instrucciones detalladas cuidadosamente.

La pluma Kauliv no se debe emplear para ningún otro fin distinto al recomendado por su médico.

Partes de la pluma Kauliv



MANUAL DE INSTRUCCIONES

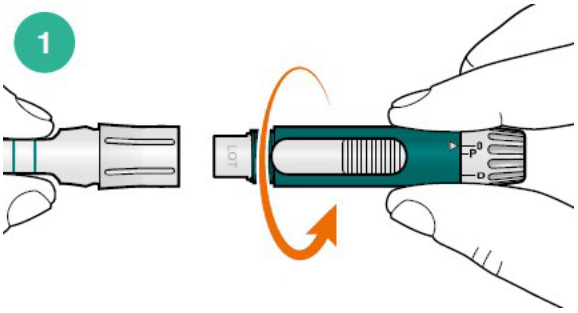
La pluma Kauliv es una pluma reutilizable para la autoadministración de inyecciones subcutáneas de teriparatida. Si desea más información, consulte la sección *Qué es Kauliv y para qué se utiliza* que aparece en el prospecto de Kauliv. La pluma Kauliv solo se debe usar con el cartucho Kauliv y agujas para pluma de un solo uso de calibre 32 G (4 mm).

Cada cartucho contiene 28 dosis de teriparatida. Inyecte una sola dosis (**D**) de 20 microgramos (lo que equivale a 80 microlitros) al día.
Al inicio de cada nuevo ciclo de 28 días, tiene que cargar un cartucho nuevo.
Antes del primer uso, los pacientes y los cuidadores que administren Kauliv deben haber recibido la formación y las instrucciones necesarias sobre el uso correcto de la pluma Kauliv por parte de un profesional sanitario y haber leído el prospecto del cartucho Kauliv. Es importante leer, comprender y seguir las instrucciones de uso de la pluma que se proporcionan en el *Manual de instrucciones* de la pluma Kauliv.

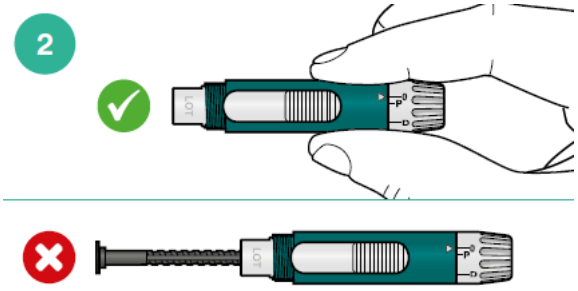
PREPARACIÓN DE LA PLUMA: PRIMER USO Y CAMBIO DEL CARTUCHO

Escriba la fecha de la primera inyección de cada nuevo cartucho en el espacio destinado para ello en la caja de cartón. De este modo, podrá saber cuándo se han usado las 28 dosis diarias del cartucho (ver sección 2 *Advertencias y precauciones* y sección 3 *Cómo usar Kauliv* que se encuentran en el prospecto de Kauliv). Siga las instrucciones cada vez que inserte un nuevo cartucho Kauliv en la pluma Kauliv.

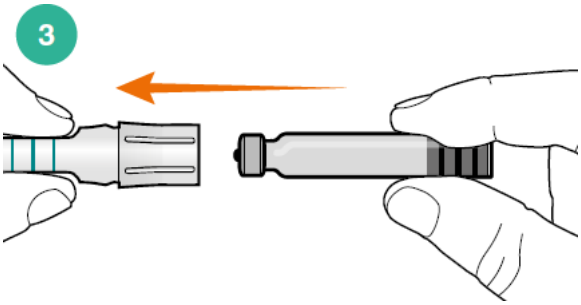
CARGA DEL CARTUCHO



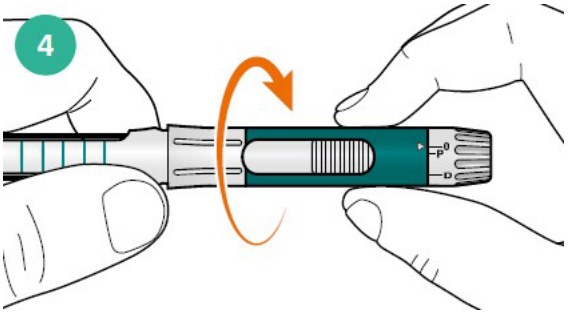
Retire el capuchón de la pluma.
Desenrosque el portacartuchos girando el cilindro de la pluma (fig. 1).



Compruebe que el émbolo interno está totalmente enroscado (fig. 2). Si el émbolo está desenroscado, consulte la figura 12 para ver cómo volver a enroscarlo.



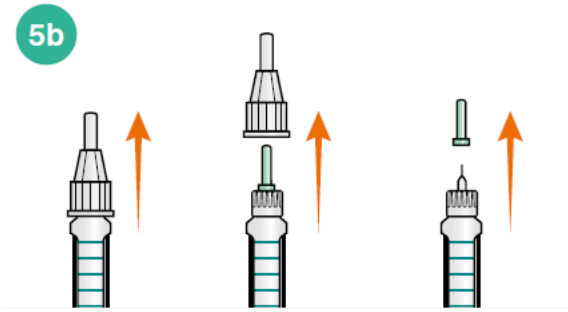
Compruebe el cartucho de teriparatida. Si la solución está turbia, use un nuevo cartucho en su lugar.
Cargue el cartucho Kauliv dentro del portacartuchos, con la parte metálica en primer lugar (fig. 3).



Enrosque firmemente el portacartuchos al cilindro de la pluma (fig. 4).

COLOQUE UNA AGUJA NUEVA

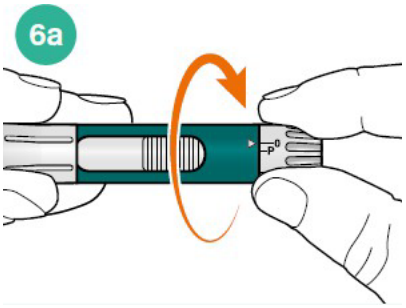
Retire la lámina protectora de una nueva aguja de la pluma (tamaño: calibre 32 G, 4 mm). Enrosque la aguja de la pluma en el portacartuchos en el sentido de las agujas del reloj (fig. 5a). La aguja de la pluma se debe cambiar en cada inyección.



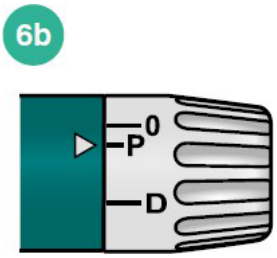
Retire la tapa externa de la aguja y guárdela.

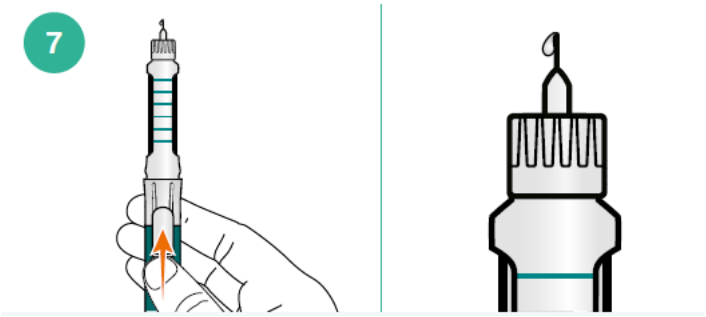
Retire la tapa interna de la aguja y deséchela (fig. 5b).

PURGUE LA PLUMA



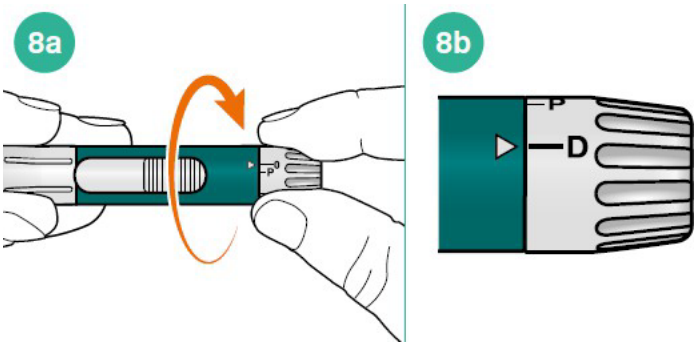
Es importante purgar la pluma Kauliv antes de cada uso diario para eliminar cualquier burbuja de aire que puede haber en el interior de la aguja y el cartucho (fig. 6a).
Gire el selector de la dosis hasta la posición P para purgar la pluma Kauliv (fig. 6b). Si sobrepasa la marca, pase a la figura 7.



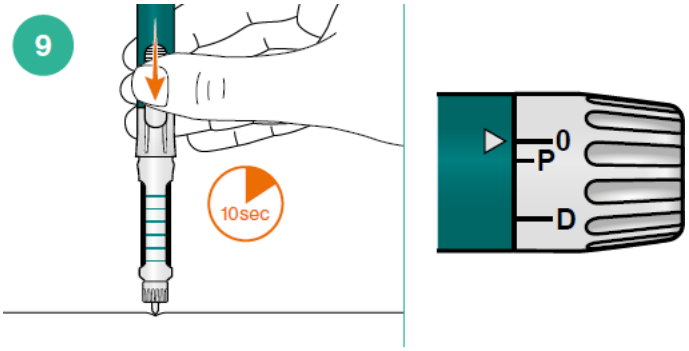


Sujete la pluma Kauliv con la aguja apuntando hacia arriba. Presione el pulsador de liberación de la dosis hacia la aguja y manténgalo presionado hasta que la flecha del selector de la dosis apunte al **0**. Siga girando hasta la posición **P** hasta que aparezca una gota de teriparatida en la punta de la aguja (fig. 7). La pluma Kauliv ya está lista para su uso. (Si la flecha no regresa a la posición 0 después de apretar el pulsador de liberación, consulte el consejo dado anteriormente acerca del purgado de la pluma).

INYECTE UNA DOSIS

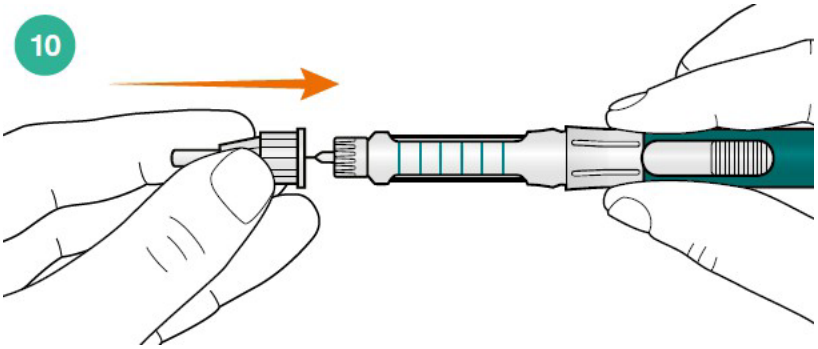


Asegúrese de que la flecha esté apuntando a la posición **0** en el selector de la dosis (fig. 8a). Ahora, gírela hasta la posición **D** (fig. 8b).



Con la técnica que le haya recomendado su profesional sanitario, inserte suavemente la aguja de la pluma Kauliv en el lugar de inyección. Presione el pulsador de liberación de la dosis hacia la aguja de la pluma y déjela en su sitio hasta que la flecha del selector de la dosis apunte a la posición **0**. Mantenga presionado el pulsador de liberación de la dosis durante 10 segundos y, a continuación, retire la aguja de la piel (fig. 9).

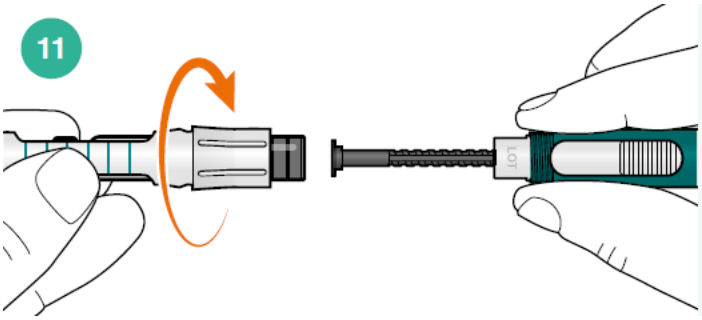
RETIRE LA AGUJA



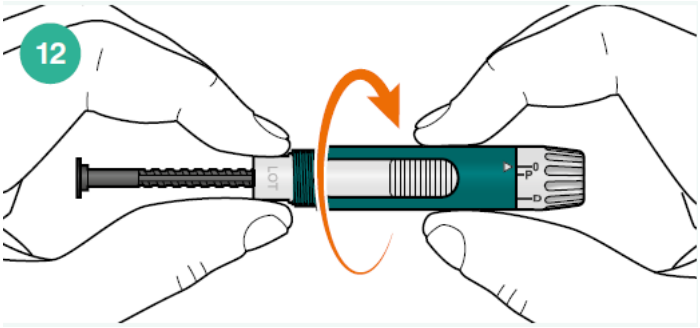
Vuelva a colocar la tapa externa de la aguja y desenrosque la aguja de la pluma (fig. 10). Compruebe siempre que ha retirado la aguja de la pluma. Deseche las agujas de la pluma con cuidado en un contenedor de objetos cortopunzantes adecuado y siguiendo las indicaciones que le haya dado su profesional sanitario o las normas locales. Vuelva a colocar el capuchón de la pluma en la pluma Kauliv y vuelva a guardarla en la nevera para su conservación.

CAMBIE EL CARTUCHO (CADA 28 DÍAS)

Cada cartucho contiene una cantidad de teriparatida suficiente para 28 dosis. Transcurridos 28 días, deseche el cartucho usado y coloque uno nuevo (fig. 1 a fig. 4). Deseche el cartucho usado de acuerdo con las indicaciones que le haya dado su profesional sanitario o las normas locales.



Para cambiar el cartucho, compruebe que haya retirado la aguja de la pluma. Desenrosque el portacartuchos de la pluma y retire el cartucho (fig. 11).



Enrosque el émbolo interno sujetando el collar gris de enroscado del cilindro de la pluma entre los dedos pulgar e índice (fig. 12). Gire el cilindro de la pluma hasta que el émbolo interno esté totalmente enroscado (fig. 2). A continuación, vuelva al paso 3 y cargue el siguiente cartucho.

RECOMENDACIONES SOBRE LA PURGA

Si durante el paso 7, la flecha no apunta a la posición 0 (después de apretar el pulsador de liberación de la dosis) y no aparece ninguna gota de teriparatida, esto podría indicar una de las dos posibilidades siguientes:

A. La aguja de la pluma que está usando podría estar bloqueada. En tal caso, retire la aguja de la pluma y sustitúyala por una nueva. A continuación, vuelva a las figuras 5, 6 y 7.

B. Es posible que deba retirar la tapa del cartucho. En tal caso, siga los pasos siguientes:

a. Vuelva a colocar la tapa externa de la aguja de la pluma en la aguja.

b. Desenrosque el portacartuchos.

c. Apriete el pulsador de liberación de la dosis hacia el émbolo interno y manténgalo apretado hasta que la flecha apunte a la posición 0 del selector de la dosis.

d. Gírelo hasta la posición D sin volver a enroscar la pluma. Apriete el pulsador de liberación de la dosis hacia el émbolo interno y manténgalo apretado hasta que la flecha apunte a la posición 0.

e. Sin enroscar el émbolo interno, enrosque firmemente el portacartuchos y el cilindro de la pluma. De este modo, se liberará la tapa del cartucho y saldrá cierta cantidad de teriparatida. Sin embargo, la pluma **no** se habrá purgado.

f. Repita las figuras 6 y 7 para purgar la pluma por completo.

PRECAUCIONES DE SEGURIDAD

- Lávese bien las manos antes del uso.
- Al cargar un cartucho Kauliv, la pluma Kauliv se debe guardar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) entre cada inyección hasta que hayan transcurrido 28 días desde la fecha del primer uso. El cartucho y la pluma también se pueden guardar en el estuche que se proporciona con la pluma para protegerlos de la luz.
- La pluma Kauliv se debe guardar con la flecha del cilindro de la pluma apuntando a la posición 0 para no dañarla.
- Compruebe el cartucho Kauliv. Si la solución está turbia, use un nuevo cartucho en su lugar.

- Asegúrese siempre de que ha purgado la pluma Kauliv antes de cada uso de acuerdo con las instrucciones indicadas en los pasos 6 y 7. Si no se sigue el procedimiento exacto de purga de la pluma, se podría administrar una dosis inexacta.
- No gire nunca el selector de la dosis en sentido inverso, ya que podría dañar la pluma Kauliv. Expulse la dosis incorrecta.
- No inyecte más de una dosis (D) al día.
- Si se observa algún derrame de teriparatida al retirar la aguja de la pluma, cabe la posibilidad de que no se haya inyectado toda la dosis de teriparatida. No intente compensar la dosis incompleta de teriparatida con una segunda inyección.
- Inmediatamente después de cada inyección, debe retirar la aguja y eliminarla de forma segura. Si la aguja sigue colocada en la pluma, se podría bloquear y afectar a la dosis siguiente.
- Peligro de asfixia por contener piezas pequeñas. Mantener alejado de los niños menores de 3 años.

CONSERVACIÓN Y LIMPIEZA

- Limpie la pluma Kauliv con un paño húmedo. No sumergir en agua. No usar ninguna otra solución para limpiar la pluma (como, por ejemplo, gasas impregnadas con productos químicos, alcohol, etc.).
- La pluma Kauliv siempre se debe guardar o transportar sin la aguja y con el capuchón de la pluma puesto.
- Desechar el cartucho después de 28 días de la fecha del primer uso.
- Antes de desechar la pluma, asegúrese de haber retirado la aguja.
- Deseche las agujas de la pluma usadas con cuidado en un contenedor de objetos cortopunzantes adecuado o de acuerdo con las indicaciones que le haya dado su profesional sanitario o las normas locales.
- No tire las agujas directamente en el contenedor de basura doméstica.
- No recicle el contenedor lleno de objetos cortopunzantes.