

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose de 80 microlitros contém 20 microgramas de teriparatida*.

Cada cartucho de 3 ml de solução contém 750 microgramas de teriparatida (correspondente a 250 microgramas por ml).

*A teriparatida, rhPTH (1-34), produzida na *E. Coli*, utilizando a tecnologia de DNA recombinante, é idêntica à sequência do terminal 34 N-amino ácido da hormona paratiroideia endógena humana.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução injetável incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kauliv é indicado em adultos.

No tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres pós-menopáusicas e em homens com risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1). Em mulheres pós-menopáusicas foi demonstrada uma redução significativa na incidência de fraturas vertebrais e não-vertebrais, mas não em fraturas da anca.

No tratamento da osteoporose associada a terapêutica glucocorticoide sistémica sustentada em mulheres e homens com risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Kauliv é de 20 microgramas, administrada uma vez por dia.

Os doentes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D se a dieta que estiverem a fazer for deficitária.

A duração máxima do tratamento com teriparatida deve ser de 24 meses (ver secção 4.4). O período de tratamento de 24 meses com teriparatida não deve tornar a repetir-se durante a vida do doente.

Após cessar o tratamento com teriparatida, os doentes podem continuar com outras terapêuticas para a osteoporose.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A teriparatida não pode ser utilizada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso renal moderado, a teriparatida deve ser utilizada com precaução. Não são necessárias precauções especiais em doentes com compromisso renal ligeiro.

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.3). Por isso, a teriparatida deve ser utilizada com precaução neste grupo de doentes.

Doentes pediátricos e jovens adultos com epífises abertas

A segurança e eficácia da teriparatida em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A teriparatida não deve ser utilizada em doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos) ou jovens adultos com epífises abertas.

Modo de administração

Kauliv deve ser administrado uma vez por dia por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen.

Os doentes têm de ser treinados para a utilização de técnicas de injeção adequadas (ver secção 6.6). Para instruções acerca do medicamento, antes da administração (ver secção 6.6). As instruções de utilização, que estão incluídas na embalagem exterior da caneta, também estão disponíveis para instruir o doente sobre a utilização correta da caneta.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez e aleitamento (ver secções 4.4 e 4.6).
- Hipercalcémia pré-existente.
- Compromisso renal grave.
- Doenças ósseas metabólicas (incluindo hiperparatiroidismo e a Doença de Paget do osso) que não a osteoporose primária ou osteoporose induzida por glucocorticoides.
- Aumentos inexplicáveis da fosfatase alcalina.
- Radioterapia prévia ao esqueleto, externa ou por implante.
- Doentes com neoplasias ósseas ou metástases ósseas devem ser excluídos do tratamento com teriparatida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Cálcio no soro e na urina

Em doentes com normocalcémia, foram observadas elevações ligeiras e transitórias do cálcio sérico após injeção de teriparatida. As concentrações séricas de cálcio atingiram um máximo entre 4 a 6 horas e voltaram aos valores basais ao fim de 16 a 24 horas após cada dose de teriparatida. Assim, qualquer colheita de sangue para avaliação de calcémia, deve ser efetuada pelo menos 16 horas após a última injeção de teriparatida. Não é necessária a monitorização de rotina do cálcio sérico durante o tratamento.

A teriparatida pode causar ligeiros aumentos na excreção urinária de cálcio, contudo, a incidência de hipercalcúria não diferiu daquela dos doentes tratados em estudos clínicos com placebo.

Urolitíase

A teriparatida não foi estudada em doentes com urolitíase ativa. A teriparatida deverá ser usada com precaução em doentes com urolitíase ativa ou recente, dada a possibilidade de exacerbar esta situação.

Hipotensão ortostática

Em ensaios clínicos de curta duração com teriparatida, foram observados episódios isolados e transitórios de hipotensão ortostática. Tipicamente, um episódio começava dentro de 4 horas após a administração e cessava espontaneamente dentro de poucos minutos a poucas horas. Quando a hipotensão ortostática transitória ocorria, tal acontecia nas primeiras doses administradas e aliviava, deitando os indivíduos numa posição inclinada, não impedindo o tratamento contínuo.

Compromisso renal

Devem tomar-se precauções em doentes com compromisso renal moderado.

População jovem

A experiência na população jovem, incluindo em mulheres pré-menopáusicas é insuficiente (ver secção 5.1). O tratamento só deve ser iniciado se, nesta população, o benefício for claramente superior aos riscos.

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante a utilização de teriparatida. Se ocorrer uma gravidez, a teriparatida deve ser interrompida.

Duração do tratamento

Estudos em ratos indicaram um aumento da incidência de osteossarcoma com a administração a longo prazo de teriparatida (ver Secção 5.3). Até que estejam disponíveis mais dados clínicos, a duração do tratamento recomendada de 24 meses, não deve ser ultrapassada.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num estudo com 15 indivíduos saudáveis aos quais se administrou digoxina diariamente até ao estado estacionário, uma dose única de teriparatida não alterou o efeito cardíaco da digoxina. Contudo, casos esporádicos sugeriram que a hipercalcémia pode predispor os doentes para uma toxicidade aos digitálicos. Dado que a teriparatida aumenta transitoriamente o cálcio sérico, a teriparatida deve ser utilizada com precaução em doentes a tomarem digitálicos.

A teriparatida foi avaliada em estudos de interação farmacodinâmica com hidroclorotiazida. Não foram notadas quaisquer interações clínicas significativas.

A coadministração de raloxifeno ou terapêutica de substituição hormonal com teriparatida não alterou os efeitos da teriparatida sobre o cálcio sérico ou urinário ou os acontecimentos adversos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nas mulheres

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante a utilização de teriparatida. Se ocorrer uma gravidez, Kauliv deve ser interrompido.

Gravidez

Kauliv é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Kauliv é contraindicado durante o aleitamento. Desconhece-se se a teriparatida é excretada no leite materno.

Fertilidade

Estudos em coelhos demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O efeito da teriparatida no desenvolvimento do feto não foi estudado. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kauliv sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Nalguns doentes observou-se hipotensão ortostática transitória ou tonturas. Estes doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com teriparatida são náuseas, dores nos membros, cefaleias e tonturas.

Tabela resumo das reações adversas

Dos doentes em estudos clínicos com teriparatida, 82,8% dos doentes aos quais foi administrada teriparatida e 84,5% dos doentes com placebo, notificaram, pelo menos, um acontecimento adverso.

As reações adversas associadas ao uso de teriparatida em estudos clínicos de osteoporose e à exposição pós-comercialização estão resumidas na tabela abaixo.

Foi utilizada a seguinte convenção na classificação das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tabela 1. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos, de acordo com MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia
	Pouco frequentes	Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/l, hiperuricemia
	Raros	Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/l

Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias, ciática, síncope
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
	Pouco frequentes	Taquicardia
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
	Pouco frequentes	Enfisema
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, hérnia do hiato, refluxo gastroesofágico
	Pouco frequentes	Hemorroidas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Aumento da sudação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nos membros
	Frequentes	Cãibras
	Pouco frequentes	Mialgia, artralgia, cãibras lombares/dor*
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Incontinência urinária, poliúria, necessidade urgente de urinar, nefrolitíase
	Raros	Insuficiência/compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, dor torácica, astenia, reações ligeiras e transitórias nos locais da injeção, incluindo dor, edema, eritema, equimose localizada, prurido e hemorragia <i>minor</i> no local da injeção
	Pouco frequentes	Eritema no local da injeção, reação no local da injeção
	Raros	Possíveis acontecimentos alérgicos logo após a injeção: dispneia aguda, edema oro/facial, urticária generalizada, dor torácica, edema (principalmente periférico)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento de peso, sopro cardíaco, aumento da fosfatase alcalina

*Foram notificados casos graves de cãibras lombares ou dor nos minutos a seguir à injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificadas as seguintes reações em estudos clínicos, com uma diferença de frequência $\geq 1\%$ relativamente ao placebo: vertigens, náuseas, dor nos membros, tonturas, depressão, dispneia.

A teriparatida aumenta as concentrações séricas do ácido úrico. Em estudos clínicos, 2,8% dos doentes tratados com teriparatida tinham concentrações de ácido úrico no soro acima do limite superior do normal comparado com 0,7% dos doentes tratados com placebo. Contudo, a hiperuricémia não

provocou um aumento de gota, de artralgias ou de urolitíase.

É provável que se observem anticorpos antifármaco, caso existam, em linha com outros medicamentos que contenham teriparatida. Não houve evidência de reações de hipersensibilidade, reações alérgicas, efeitos no cálcio sérico ou efeitos na resposta da densidade mineral óssea (DMO).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A teriparatida tem sido administrada em doses únicas até 100 microgramas e em doses repetidas até 60 microgramas/dia, durante 6 semanas.

Os efeitos de sobredosagem que poderão ser verificados, incluem, hipercalcémia retardada, e risco de hipotensão ortostática. Náusea, vômitos, tonturas e cefaleias podem também ocorrer.

Experiência de sobredosagem com base em notificações espontâneas pós-comercialização

Em notificações espontâneas pós-comercialização, houve casos de erros de medicação em que foi administrado, numa única dose, o conteúdo completo da caneta de teriparatida (até 750 microgramas). Os acontecimentos transitórios notificados incluem náusea, fraqueza/letargia e hipotensão. Nalguns casos, não se verificaram quaisquer acontecimentos como resultado da sobredosagem. Não foram relatadas mortes associadas a sobredosagem.

Tratamento da sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a teriparatida. O tratamento de suspeita de sobredosagem deverá incluir uma interrupção transitória da teriparatida, monitorização do cálcio sérico e implementação de medidas de suporte apropriadas, tais como hidratação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Homeostase cálcica, hormonas paratiroideias e análogos, código ATC: H05AA02

Kauliv é um medicamento bioequivalente. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

A Hormona Paratiroideia endógena de 84 aminoácidos (PTH) é o regulador primário do metabolismo do cálcio e do fosfato a nível ósseo e renal. A teriparatida (rh PTH(1-34)) é o fragmento (1-34) ativo da hormona paratiroideia humana endógena. Ações fisiológicas da PTH incluem a estimulação da formação óssea, através de uma ação direta sobre as células formadoras de osso (osteoblastos), aumentando indiretamente a absorção intestinal de cálcio, assim como, aumentando a reabsorção tubular de cálcio e excreção de fosfato pelo rim.

Efeitos farmacodinâmicos

A teriparatida é um agente formador de osso para tratamento da osteoporose. Os efeitos da teriparatida a nível do esqueleto dependem de como se processa a exposição sistémica. Uma administração diária de teriparatida aumenta a deposição de osso novo sobre as superfícies de osso trabecular e cortical por estimulação preferencial da atividade osteoblástica sobre a atividade osteoclástica.

Eficácia e segurança clínicas

Fatores de risco

Devem ser considerados fatores de risco independentes, por exemplo, uma baixa densidade mineral óssea (DMO), idade, existência prévia de fraturas, antecedentes familiares de fraturas da anca, elevada remodelação óssea e baixo índice de massa corporal, de modo a identificar as mulheres e os homens com risco aumentado de fraturas osteoporóticas que poderão vir a beneficiar com o tratamento.

Mulheres pré-menopáusicas com osteoporose induzida por glucocorticoides devem considerar-se em risco elevado de fratura se tiverem prevalência de uma fratura ou uma combinação de fatores de risco que as possam colocar em risco elevado de fratura (por exemplo, uma baixa densidade mineral óssea [por exemplo, um índice $T \leq -2$], uma terapêutica continuada com glucocorticoides em doses elevadas [por exemplo, $\geq 7,5$ mg/dia durante pelo menos 6 meses], uma atividade elevada da doença subjacente, baixos níveis de esteroides).

Osteoporose pós-menopáusicas

O estudo fundamental incluiu 1637 mulheres pós-menopáusicas (idade média 69,5 anos). No basal, noventa por cento dos doentes apresentavam uma ou mais fraturas vertebrais e em média, a DMO vertebral foi de $0,82 \text{ g/cm}^2$ (equivalente a um índice $T = -2,6$). Todos os doentes receberam 1000 mg de cálcio por dia e pelo menos 400 UI de vitamina D por dia. Os resultados de um período de tratamento até 24 meses (mediana de 19 meses) com teriparatida demonstram uma redução de fraturas estatisticamente significativa (Tabela 2). Para prevenir uma ou mais novas fraturas vertebrais, 11 mulheres tiveram de ser tratadas durante um período mediano de 19 meses,

Tabela 2. Incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas

	Placebo (N=544) (%)	Teriparatida (N=541) (%)	Risco Relativo (95% CI) <i>versus</i> Placebo
Nova fratura vertebral (≥ 1) ^a	14,3	5,0 ^b	0,35 (0,22; 0,55)
Fraturas vertebrais múltiplas (≥ 1) ^a	4,9	1,1 ^b	0,23 (0,09; 0,60)
Fraturas não-vertebrais de fragilidade ^c	5,5	2,6% ^b	0,47 (0,25, 0,87)
Fraturas não-vertebrais major de fragilidade (anca, rádio, úmero, costelas e pélvis) ^c	3,9	1,5% ^b	0,38 (0,17, 0,86)

Abreviaturas: N = número de doentes aleatoriamente incluídos em cada grupo de tratamento;
CI = Intervalo de Confiança

^a A incidência de fraturas vertebrais foi avaliada em 448 doentes a tomar placebo e 444 doentes a tomar teriparatida os quais fizeram radiografias à coluna no início e durante o tratamento.

^b $p \leq 0,001$ comparado com placebo

^c Não ficou demonstrada uma redução significativa na incidência de fraturas da anca $p \leq 0,025$ comparado com placebo.

Após 19 meses de tratamento (mediana), a DMO, aumentou na zona da coluna lombar e no total da anca, em cerca de 9% e 4%, respetivamente, quando comparado com placebo ($p < 0,001$).

Eficácia Pós-tratamento: após tratamento com teriparatida, 1262 mulheres pós-menopáusicas do ensaio principal, participaram num estudo de seguimento, pós-tratamento. O objetivo principal do estudo foi o de recolher dados de segurança da teriparatida. Durante este período observacional, foram permitidos

outros tratamentos para a osteoporose e foi efetuada uma avaliação adicional das fraturas vertebrais.

Durante uma mediana de 18 meses após a interrupção do tratamento com teriparatida, verificou-se uma redução de 41% ($p = 0,004$) comparativamente com placebo no número de doentes com um mínimo de uma nova fratura vertebral.

Num estudo clínico aberto, 503 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e uma fratura de fragilidade nos 3 anos anteriores (83%) que tinham recebido terapêutica prévia para a osteoporose, foram tratadas com teriparatida durante um período máximo de 24 meses. Aos 24 meses, o aumento médio desde o início do estudo da DMO na coluna lombar, anca total e colo femoral foi de 10,5%, 2,6% e 3,9%, respetivamente. O aumento médio da DMO entre 18 e 24 meses foi de 1,4%, 1,2% e 1,6% na coluna lombar, anca total e colo femoral, respetivamente.

Um estudo de 24 meses, de fase 4, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador, incluiu 1360 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida. Destas, 680 foram randomizadas para teriparatida e 680 para 35 mg/semana de risedronato oral. Na linha de base, as mulheres tinham uma idade média de 72,1 anos e uma mediana de 2 fraturas vertebrais prevalentes; 57,9% das doentes tinham recebido tratamento prévio com bifosfonatos e 18,8% tomaram concomitantemente glucocorticoides durante o estudo. Das doentes, 1013 (74,5%) completaram o seguimento de 24 meses. A dose cumulativa média/mediana de glicocorticoide foi 474,3/66,2 mg no braço de teriparatida e 898,0/100,0 mg no braço de risedronato. A ingestão média/mediana de vitamina D para o braço de teriparatida foi de 1433/1400 UI/dia e para o braço de risedronato foi de 1191/900 UI/dia. Para os indivíduos que fizeram radiografias da coluna vertebral no início e no seguimento, a incidência de novas fraturas vertebrais foi de 28/516 (5,4%) no grupo teriparatida e 64/533 (12,0%) no grupo das doentes tratadas com risedronato, risco relativo (IC 95%) = 0,44 (0,29-0,68), $p < 0,0001$. A incidência cumulativa de fraturas clínicas agrupadas (fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais) foi de 4,8% no grupo teriparatida e 9,8% no grupo das doentes tratadas com risedronato, taxa de risco (IC 95%) = 0,48 (0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Osteoporose Masculina

437 doentes do sexo masculino (idade média: 58,7 anos) com osteoporose hipogonadal (definida por uma baixa testosterona livre matinal ou FSH ou LH elevados) ou osteoporose idiopática foram incluídos num estudo clínico. No basal, os índices -T da DMO da coluna e do colo do fémur, foram -2.2 e -2.1, respetivamente. No início do estudo, 35% dos doentes tinham uma fratura vertebral e 59% tinham uma fratura não vertebral.

Todos os doentes receberam 1000 mg de cálcio e pelo menos 400 UI de vitamina D por dia. A DMO da coluna lombar aumentou significativamente aos 3 meses. Após 12 meses, a DMO, aumentou na coluna lombar e no total da anca em cerca de 5% e 1%, respetivamente, comparativamente com placebo. No entanto, não ficou demonstrado um efeito significativo nos índices de fraturas.

Osteoporose induzida por glucocorticoides

A eficácia da teriparatida em mulheres e homens (N=428) a receberem terapêutica sustentada sistémica com glucocorticoides (equivalente a 5 mg ou superior de prednisona durante pelo menos 3 meses), ficou demonstrada na primeira fase de 18 meses do estudo clínico de 36 meses, aleatorizado, duplamente cego, controlado por comparador (alendronato 10 mg/dia). Vinte e oito por cento dos doentes tiveram uma ou mais fraturas no início do estudo clínico. Todos os doentes tomaram 1000 mg de cálcio por dia e 800 UI de vitamina D por dia.

Este estudo incluiu mulheres pós-menopáusicas (N=277), mulheres pré-menopáusicas (N=67) e homens (N=83). No início do estudo clínico as mulheres tinham uma média de idades de 61 anos, um índice T médio de DMO medular de -2,7, uma prednisona média equivalente a uma dose de 7,5 mg/dia e 34% tinham uma ou mais fraturas vertebrais radiográficas; as mulheres pré-menopáusicas tinham uma média de idades de 37 anos, um índice T médio de DMO medular de -2,5, uma prednisona média equivalente a uma dose de 10 mg/dia e 9% tinham uma ou mais fraturas vertebrais radiográficas; os homens tinham uma média de idades de 57 anos, um índice T médio de DMO medular de -2,2, uma prednisona média equivalente a uma dose de 10 mg/dia e 24% tinham uma ou mais fraturas vertebrais

radiográficas.

Sessenta e nove por cento dos doentes completaram a primeira fase de 18 meses. No final dos 18 meses, a teriparatida aumentou significativamente a DMO medular média (7,2%) comparativamente com o alendronato (3,4%) ($p < 0,001$). A teriparatida aumentou a DMO total da anca (3,6%) comparativamente com alendronato (2,2%) ($p < 0,01$), assim como a cabeça femoral (3,7%) comparativamente com alendronato (2,1%) ($p < 0,05$). Em doentes tratados com teriparatida, a DMO da coluna lombar, anca total e colo femoral aumentou entre 18 e 24 meses em mais 1,7%, 0,9% e 0,4%, respetivamente.

Aos 36 meses, uma análise das radiografias da coluna de 169 doentes a tomarem alendronato e 173 doentes a tomarem teriparatida mostraram que 13 doentes no grupo do alendronato (7,7%) tiveram uma nova fratura vertebral comparativamente a 3 doentes no grupo da teriparatida (1,7%) ($p = 0,01$). Além disso 15 das 214 doentes no grupo do alendronato (7%) experimentaram uma fratura não vertebral comparativamente com 16 das 214 doentes no grupo da teriparatida (7,5%) ($p = 0,84$).

Em mulheres pré-menopáusicas, o aumento da DMO desde o início do estudo clínico até ao final dos 18 meses foi significativamente superior no grupo da teriparatida comparativamente com o grupo de alendronato na coluna lombar (4,2% *versus* -1,9%; $p < 0,001$) e anca total (3,8% *versus* 0,9%; $p = 0,005$). No entanto, não ficou demonstrado um efeito significativo nos índices de fraturas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 1,7 l/kg. A semivida da teriparatida é de aproximadamente 1 hora quando administrada por via subcutânea, o que reflete o tempo necessário para a absorção no local da injeção.

Biotransformação

Não foram efetuados estudos de excreção e de metabolismo com a teriparatida, mas acredita-se que o metabolismo periférico da hormona paratiroideia ocorre predominantemente no fígado e no rim.

Eliminação

A teriparatida é eliminada através de depuração hepática e extra-hepática (aproximadamente 62 l/h em mulheres e 94 l/h em homens).

Idosos

Não foram detetadas diferenças na farmacocinética da teriparatida relativamente à idade (dos 31 aos 85 anos). Não é necessário o ajuste da dose baseada na idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A teriparatida não foi genotóxica numa bateria de testes padrão. Não produziu efeitos teratogénicos em ratos, murganhos ou coelhos. Não se observaram efeitos importantes em ratos fêmeas grávidas ou em ratinhos aos quais se administraram teriparatida em doses diárias entre 30 a 1000 microgramas/kg. No entanto, ocorreu reabsorção fetal e redução da ninhada em coelhos fêmeas grávidas às quais se administraram doses diárias de 3 a 100 microgramas/kg. A embriotoxicidade observada em coelhos pode estar relacionada com a muito maior sensibilidade aos efeitos de PTH no cálcio ionizado no sangue comparativamente aos roedores.

Ratos tratados, ao longo de praticamente toda a vida, com injeções diárias, apresentaram formação exagerada de osso e aumento da incidência de osteossarcoma, dose dependente, muito provavelmente devida a um mecanismo epigenético. A teriparatida não aumentou a incidência de qualquer outro tipo

de neoplasia em ratos. Devido às diferenças na fisiologia do osso dos ratos e dos humanos, a relevância clínica destes achados é provavelmente menor. Não foram detetados tumores ósseos em macacos ovariectomizados, tratados durante 18 meses ou durante um período de 3 anos de seguimento após o final do tratamento. Além disso, não se observaram osteossarcomas nos estudos clínicos ou durante o estudo de seguimento pós-tratamento.

Estudos animais demonstraram que uma redução do fluxo sanguíneo hepático, diminui a exposição de PTH ao sistema principal de clivagem (células de Kupffer) e conseqüentemente a depuração de PTH(1-84).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial
Manitol
Metacresol
Acetato de sódio anidro
Ácido clorídrico diluído (para ajustar o pH)
Hidróxido de sódio (para ajustar o pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

24 meses.

A estabilidade química, física e microbiológica do produto em uso ficou demonstrada para 28 dias a 2°C - 8°C.

Após a primeira administração, o medicamento deve ser conservado durante um máximo de 28 dias dentro do respectivo prazo de validade entre 2°C a 8°C. Após a inserção do cartucho na caneta, o conjunto caneta e cartucho deve voltar a ser colocado no frigorífico imediatamente após a utilização. Não guardar a caneta com a agulha colocada. Não remover o cartucho da caneta após a primeira utilização. O cartucho dentro da caneta pode ser colocado adicionalmente na bolsa fornecida com a caneta para o proteger da luz.

Quaisquer outras condições de conservação do produto em uso, são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar. Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho (de vidro Tipo I USP) de 3 ml, com uma rolha de êmbolo (bromobutilo) e selo em forma de disco (selos de revestimento em alumínio e borracha), acondicionado numa bandeja de plástico selada com tampa de folha metalizada e fornecida numa embalagem de cartão.

Cada cartucho contém 3 ml de solução injetável, correspondendo a 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros).

Apresentações:

Kauliv 1 cartucho ou 3 cartuchos.

Embalagem de cartucho e caneta Kauliv:

1 embalagem interior com um cartucho Kauliv (contendo 1 cartucho) e 1 embalagem interior com uma caneta Kauliv (contendo 1 caneta).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento

Os cartuchos de Kauliv devem ser utilizados exclusivamente dentro da caneta multidose reutilizável Kauliv. Não são fornecidas agulhas com este medicamento.

Cada cartucho e caneta devem ser utilizados por um só doente. A caneta pode ser utilizada com agulhas para caneta descartáveis de 4 mm, calibre 32 G.

Para cada injeção é necessário uma agulha nova, estéril.

Tem de se verificar sempre o prazo de validade indicado no rótulo do cartucho antes de o inserir na caneta Kauliv. De modo a evitar erros de medicação, deve assegurar-se que a data em que se começa a utilizar um novo cartucho antecede em, pelo menos, 28 dias o prazo de validade do mesmo.

Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o doente deve ler e compreender as instruções sobre como utilizar a caneta, as quais são fornecidas juntamente com a caneta.

Após cada injeção, a caneta deve voltar a ser guardada no frigorífico. Após a primeira utilização, o cartucho não deve ser retirado da caneta durante os 28 dias de utilização. Não utilize Kauliv se estiver, ou tiver sido, congelado.

Kauliv não pode ser transferido para uma seringa. Os cartuchos vazios não podem ser recarregados.

Kauliv não deve ser utilizado caso a solução esteja turva, com cor ou contenha partículas visíveis.

A data da primeira injeção também deve ser registada na embalagem de Kauliv (ver o espaço disponibilizado na caixa: {Primeira utilização:}).

A caneta reutilizável Kauliv apresenta um seletor de dose com cliques audíveis e indicadores visuais para garantir a dose correta para preparação (P) e para seleccionar a dose (D).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/22/1710/003 [embalagem de cartucho e caneta]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

<Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável teriparatida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 80 microlitros contém 20 microgramas de teriparatida.
Cada cartucho contém 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, acetato de sódio anidro, manitol, metacresol, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico diluído (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho
3 cartuchos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar apenas com a caneta Kauliv.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Elimine o cartucho 28 dias após a primeira utilização. Não remova o cartucho da caneta durante os 28 dias de utilização. O cartucho dentro da caneta pode ser colocado adicionalmente na bolsa

fornecida com a caneta para o proteger da luz.

Primeira utilização:/...../.....

Cartucho 1.

Cartucho 2.

Cartucho 3.

{o texto sombreado a cinzento refere-se à embalagem dos 3 cartuchos}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/22/1710/003 [embalagem de cartucho e caneta]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kauliv

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM DE CARTUCHO E CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável teriparatida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 80 microlitros contém 20 microgramas de teriparatida.
Cada cartucho contém 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, acetato de sódio anidro, manitol, metacresol, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico diluído (para ajuste do pH) e hidróxido de sódio (para ajuste do pH). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 cartucho Kauliv
1 caneta Kauliv

Não podem ser vendidos em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

A embalagem de cartucho e caneta deve ser utilizada para o início do tratamento.
Consultar o folheto informativo do cartucho Kauliv e as instruções de utilização da caneta Kauliv antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Elimine o cartucho 28 dias após a primeira utilização. Não remova o cartucho da caneta durante os

28 dias de utilização.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1710/003 [embalagem de cartucho e caneta]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kauliv cartucho e caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLÍSTER OU FITAS
CONTENTORAS**

TAMPA DE FOLHA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável
teriparatida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Strides Pharma (Chipre) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Via subcutânea {1X}

Via SC {3X}

Conservar no frigorífico

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável
teriparatida
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO POR PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTROS

Conservar no frigorífico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kauliv 20 microgramas/80 microlitros solução injetável teriparatida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kauliv e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kauliv
3. Como utilizar Kauliv
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kauliv
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kauliv e para que é utilizado

Kauliv contém a substância ativa teriparatida que é utilizada para tornar os ossos mais fortes e para reduzir o risco de fraturas ao estimular a formação óssea.

Kauliv é utilizado para o tratamento da osteoporose em adultos. A osteoporose é uma doença que faz com que os seus ossos se tornem finos e frágeis. Esta doença é especialmente comum em mulheres após a menopausa, mas também pode ocorrer nos homens. A osteoporose também é comum em doentes a receberem medicamentos denominados corticosteroides.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kauliv

Não utilize Kauliv

- se tem alergia à teriparatida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem níveis elevados de cálcio no seu sangue (hipercalcémia pré-existente).
- se sofre de problemas graves de rins.
- se já teve cancro ósseo ou outros tipos de cancro que se tenham espalhado (metastizado) nos ossos.
- se tiver certas doenças ósseas. Se tiver uma doença óssea, informe o seu médico.
- se tiver níveis inexplicavelmente elevados de fosfatase alcalina no sangue, o que significa que pode ter doença de Paget do osso (doença com alterações ósseas anormais). Se não tiver a certeza, pergunte ao seu médico.
- se tiver feito radioterapia que envolva os ossos.
- se estiver grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

Kauliv pode causar um aumento de cálcio no sangue ou na urina.

Fale com o seu médico antes de utilizar ou enquanto estiver a utilizar Kauliv:

- se tiver náuseas persistentes, vômitos, obstipação (prisão de ventre), falta de energia ou fraqueza muscular. Estes sinais podem indicar que você tem demasiado cálcio no sangue.
- se sofrer de pedra nos rins ou se tiver tido pedras nos rins.
- se tiver problemas renais (compromisso renal moderado).

Alguns doentes têm tonturas ou ficam com a frequência cardíaca (ritmo do coração) mais rápida após as primeiras doses de Kauliv. Nas primeiras doses, injete Kauliv num local onde se possa sentar ou deitar de imediato se ficar com tonturas.

A duração do tratamento recomendado de 24 meses, não deve ser ultrapassada.

Antes de inserir um cartucho na caneta Kauliv, anote o número de lote (Lote) do cartucho e a data da primeira injeção do mesmo numa agenda e forneça estas informações ao comunicar quaisquer efeitos indesejáveis. A data da primeira injeção também deve ser registada na embalagem de Kauliv (ver o espaço disponibilizado na caixa: {Primeira utilização:}) (ver secção 3).

Kauliv não deve ser utilizado em adultos em crescimento.

Crianças e adolescentes

Kauliv não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade).

Outros medicamentos e Kauliv

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Isto é importante porque alguns medicamentos (p. ex., digoxina/digitálicos, um medicamento utilizado para tratar doenças de coração) podem interagir com a teriparatida.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar não utilize Kauliv. Se for uma mulher em risco de engravidar, deverá utilizar um método contraceptivo eficaz durante a utilização de Kauliv. Se ficar grávida enquanto estiver a utilizar Kauliv, Kauliv deve ser interrompido. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes podem sentir-se tontos após a injeção de Kauliv. Se se sentir tonto, não conduza nem utilize máquinas até se sentir melhor.

Kauliv contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kauliv

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 20 microgramas (correspondendo a 80 microlitros), administrada uma vez por dia por injeção debaixo da pele (injeção subcutânea) na coxa ou no abdómen.

Para o ajudar a não se esquecer de utilizar o seu medicamento, injete-o mais ao menos à mesma hora todos os dias. Kauliv pode ser injetado à hora das refeições. Tome uma injeção de Kauliv por dia, durante o período de tempo prescrito pelo seu médico. A duração total do tratamento com Kauliv não deverá exceder os 24 meses. O tratamento de 24 meses com Kauliv não deve tornar a repetir-se durante a vida do doente.

É possível que o seu médico lhe recomende que utilize Kauliv com cálcio e vitamina D. O seu médico dir-lhe-á qual a quantidade que deverá tomar todos os dias.

Kauliv pode ser administrado com ou sem alimentos.

Os cartuchos de Kauliv são concebidos para serem utilizados apenas com a caneta multidose Kauliv e com agulhas para caneta compatíveis. As agulhas de injeção e a caneta não são fornecidas com o cartucho Kauliv.

Antes da primeira utilização, insira o cartucho na caneta (que é fornecido separadamente). Para a correta utilização deste medicamento, é muito importante que siga atentamente as Instruções de Utilização (IFU) detalhadas fornecidas com a sua caneta.

Utilize uma agulha de injeção nova para cada injeção, por forma a evitar contaminação, e elimine de forma segura a agulha após a utilização.

Nunca guarde a caneta com a agulha encaixada.

Nunca partilhe a caneta com outras pessoas.

Não utilize a caneta Kauliv para injetar qualquer outro medicamento (p. ex., insulina).

A caneta está preparada para ser utilizada apenas com Kauliv.

Não proceda à recarga do cartucho.

Não transfira o medicamento para uma seringa.

Deverá injetar Kauliv pouco tempo depois de ter retirado a caneta, com o cartucho inserido, do frigorífico. Coloque a caneta, com o cartucho inserido, de novo no frigorífico imediatamente após a ter utilizado. Não retire o cartucho da caneta após cada utilização. O cartucho dentro da caneta pode ser conservado adicionalmente na bolsa fornecida com a caneta, de modo a protegê-lo da luz durante o período de tratamento de 28 dias.

Preparar a caneta para utilização

- Para garantir a correta administração de Kauliv, leia sempre as IFU da caneta Kauliv, as quais estão incluídas na embalagem da mesma.
- Lave as mãos antes de mexer no cartucho ou na caneta.
- Verifique o prazo de validade indicado no rótulo do cartucho antes de o inserir na caneta. Certifique-se de que faltam, pelo menos, 28 dias até ao fim do prazo de validade. Insira o cartucho na caneta antes da primeira utilização conforme indicado nas instruções da caneta. Anote num calendário o número de lote (Lote) de cada cartucho e a data da primeira injeção de cada um deles. A data da primeira injeção também deve ser registada na embalagem exterior do cartucho Kauliv (ver o espaço disponibilizado na caixa: {Primeira utilização:}).
- Depois de inserir um novo cartucho e antes da primeira injeção com o mesmo, prepare a caneta de acordo com as instruções fornecidas com as IFU da caneta. Por favor, assegure que prepara a mesma antes de cada dose, de acordo com as instruções fornecidas com as IFU da caneta.

Injetar Kauliv

- Antes de injetar Kauliv, limpe a pele no local onde pretende injetar o medicamento (coxa ou abdómen), conforme indicado pelo seu médico.
- Com cuidado, segure uma prega de pele limpa e insira a agulha a direito na pele. Pressione o botão injetor e mantenha-o pressionado até a indicação de dose ter regressado à posição inicial.
- Depois da injeção, mantenha a agulha inserida na pele durante dez segundos para garantir que recebe a dose completa.
- Assim que tiver terminado a injeção, encaixe a tampa exterior de proteção da agulha na agulha da caneta e rode a tampa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio para retirar a agulha da caneta.
- Volte a colocar a tampa na caneta. Deixe o cartucho na caneta.

Se utilizar mais Kauliv do que deveria

Se, por engano, tiver utilizado mais Kauliv do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico. Os efeitos que se podem esperar da sobredosagem incluem náuseas, vômitos, tonturas e dores de cabeça.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kauliv

Caso se tenha esquecido de uma injeção ou não possa utilizar o seu medicamento no horário habitual, proceda à injeção assim que possível nesse dia. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar. Não administre mais do que uma injeção no mesmo dia.

Se parar de utilizar Kauliv

Se estiver a considerar parar de utilizar Kauliv, por favor fale com o seu médico. O seu médico aconselhá-lo-á e decidirá durante quanto tempo deverá ser tratado com Kauliv.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Kauliv não é recomendado para ser utilizado por pessoas invisuais ou portadoras de deficiências visuais sem a assistência de uma pessoa com formação sobre o uso adequado da caneta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são dores nos membros (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas). Outros efeitos indesejáveis frequentes (que afetam até 1 em cada 10 pessoas) incluem sentir-se enjoado, dores de cabeça e tonturas. Caso sinta tonturas (a cabeça leve) após a injeção, deverá deitar-se ou sentar-se até sentir melhoras. Caso não sinta melhoras, deverá chamar um médico antes de continuar com o tratamento. Ocorreram casos de desmaios após o uso de teriparatida.

Se sentir desconforto à volta do local da injeção, como, por exemplo, vermelhidão na pele, dor, inchaço, comichão, nódoa negra ou pequeno sangramento (que pode ocorrer frequentemente), estes sintomas deverão desaparecer dentro de alguns dias ou semanas. Se assim não for, avise o seu médico.

Em casos raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas), os doentes podem sofrer reações alérgicas, consistindo em falta de ar, inchaço da face, erupção na pele e dores no peito. Normalmente, estas reações ocorrem pouco depois da injeção. Em casos raros, podem ocorrer reações alérgicas graves e potencialmente ameaçadoras da vida, incluindo anafilaxia.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- aumento dos níveis de colesterol no sangue
- depressão
- dor neuropática na perna
- sentir-se desmaiar
- sensação de a andar à roda
- batimentos cardíacos irregulares
- falta de ar
- aumento de sudação (transpiração)
- câibras musculares
- perda de energia
- cansaço
- dores no peito
- baixa tensão arterial
- azia (sensação dolorosa de ardor mesmo abaixo do esterno)
- vômitos
- hérnia do esófago (tubo que leva a comida até ao estômago) (hérnia do hiato)
- hemoglobina baixa ou baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- aumento dos batimentos cardíacos

- sons cardíacos anormais
- falta de ar
- hemorroidas
- perda involuntária de urina
- aumento da necessidade de urinar
- aumento de peso
- pedra nos rins
- dor muscular e dor nas articulações. Alguns doentes tiveram câibras graves ou dores nas costas as quais levaram a hospitalização.
- aumento dos níveis de cálcio no sangue
- aumento dos níveis de ácido úrico no sangue
- aumento numa enzima chamada fosfatase alcalina.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- redução da função renal, incluindo insuficiência renal
- inchaço, principalmente nas mãos, pés e pernas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kauliv

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no cartucho, após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Kauliv pode ser utilizado até 28 dias após a primeira injeção, desde que o(a) cartucho/caneta com o cartucho inserido seja conservado(a) num frigorífico (2°C - 8°C). O cartucho/a caneta podem ser colocados adicionalmente na bolsa fornecida com a caneta para os proteger da luz.

Evite colocar o cartucho perto do congelador do frigorífico para evitar que congele. Não utilizar Kauliv caso esteja ou tenha sido congelado.

Cada cartucho deve ser deitado fora 28 dias após a primeira utilização, mesmo que não esteja completamente vazio.

Kauliv contém uma solução incolor e límpida. Não utilizar Kauliv caso detete partículas sólidas ou se a solução estiver turva ou com coloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kauliv

- A substância ativa é teriparatida. Cada dose de 80 microlitros contém 20 microgramas de teriparatida. Cada cartucho de 3 ml contém 750 microgramas de teriparatida (correspondendo a 250 microgramas por ml).
- Os outros componentes são: acetato de sódio anidro, ácido acético glacial, manitol, metacresol, ácido clorídrico diluído (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Kauliv contém sódio”.

Qual o aspeto de Kauliv e conteúdo da embalagem

Kauliv é uma solução injetável (injetável) incolor e límpida. É fornecido num cartucho. Cada cartucho contém 3 ml de solução, adequado para 28 doses.

Apresentações:

1 cartucho ou 3 cartuchos fornecidos numa bandeja plástica, selada com folha metalizada e acondicionada numa embalagem de cartão.

Embalagem de cartucho e caneta Kauliv:

1 embalagem interior com um cartucho Kauliv (contendo 1 cartucho) e 1 embalagem interior com uma caneta Kauliv (contendo 1 caneta).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Strides Pharma (Cyprus) Limited
Tlf: +357-2255000

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

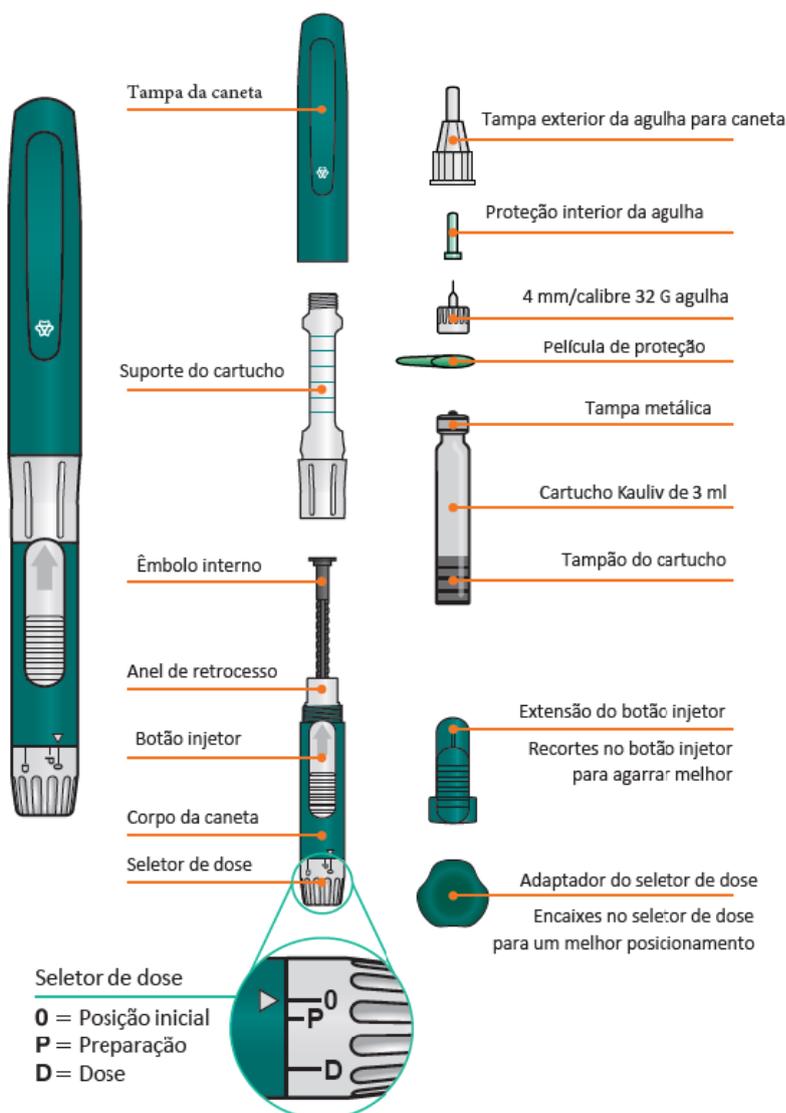
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de Utilização Caneta Kauliv

Siga cuidadosamente estas instruções passo a passo antes de usar a caneta Kauliv.

A caneta Kauliv não deve ser utilizada para outros fins que não os aconselhados pelo seu profissional de saúde.

Componentes da caneta Kauliv



INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

A caneta Kauliv é uma caneta de injeção reutilizável para autoadministração de injeções subcutâneas de teriparatida. Para mais informações, consulte "O que é Kauliv e para que serve" no folheto informativo de Kauliv. A caneta Kauliv só pode ser utilizada com o cartucho Kauliv e as agulhas para caneta descartáveis de 4 mm, calibre 32 G.

Cada cartucho contém 28 doses de teriparatida. Injete uma dose única (**D**) de 20 microgramas (correspondente a 80 microlitros) todos os dias.

Precisa de carregar um novo cartucho no início de cada novo período de 28 dias.

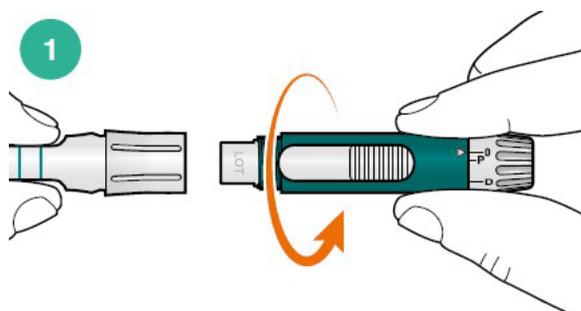
Os doentes e cuidadores que administram Kauliv devem receber formação adequada e instruções sobre

a utilização adequada da caneta Kauliv, dadas por um profissional de saúde qualificado, e ler o folheto informativo do cartucho Kauliv antes da primeira utilização. É importante ler, compreender e seguir as instruções de utilização da caneta, conforme indicado nas Instruções de Utilização da caneta Kauliv

PREPARAÇÃO DA CANETA: PRIMEIRA UTILIZAÇÃO E TROCA DE CARTUCHOS

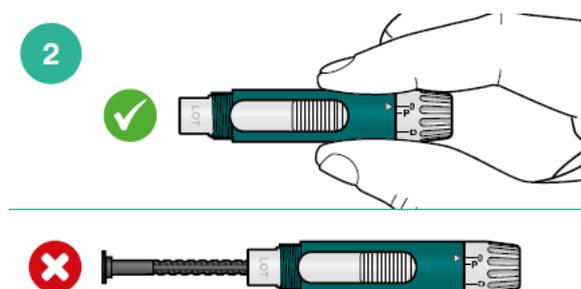
Anote a data da primeira injeção de cada novo cartucho no espaço fornecido na embalagem exterior. Isso ajuda-o a saber quando foram utilizadas as 28 doses diárias por cartucho (ver secção 2 “Avisos e precauções” e secção 3 “Como utilizar Kauliv” no Folheto Informativo de Kauliv). Siga as instruções sempre que inserir um novo cartucho Kauliv na sua caneta Kauliv.

CARREGAR UM CARTUCHO

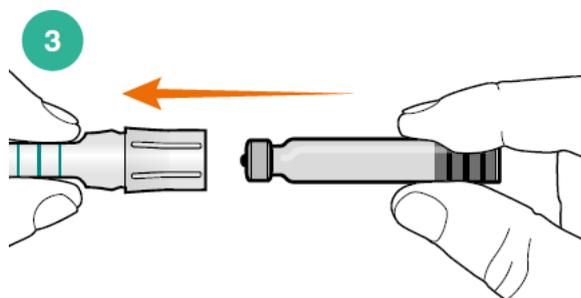


Retire a tampa da caneta.

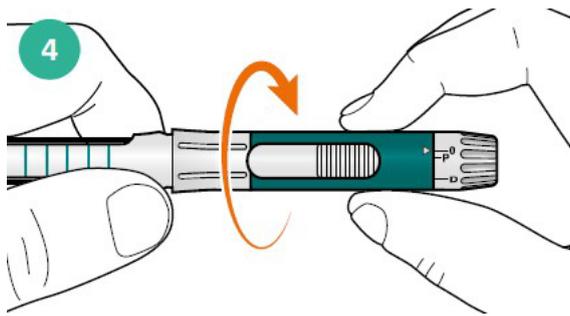
Desenrosque, rodando o corpo da caneta do suporte do cartucho (fig. 1).



Verifique se o êmbolo interno está totalmente retraído (fig. 2). Se o êmbolo interno estiver esticado, consulte a fig. 12 para saber como recuá-lo.



Verifique o cartucho da teriparatida. Se a solução parecer turva, utilize um novo cartucho. Coloque o cartucho Kauliv no suporte do cartucho, com a tampa metálica em primeiro lugar (fig. 3).

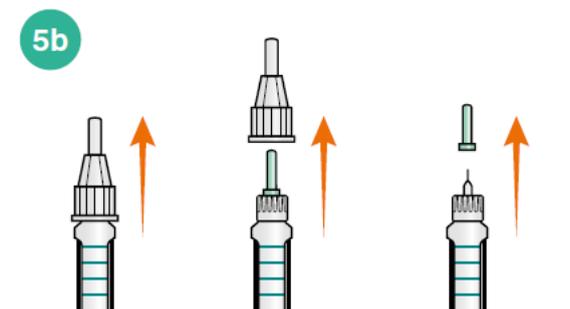


Enrosque firmemente o suporte do cartucho ao corpo da caneta (fig. 4).

COLOCAR UMA AGULHA NOVA



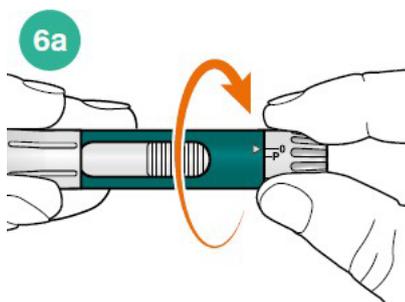
Retire a película de proteção de uma nova agulha para caneta (tamanho: 4 mm, 32 G). Enrosque a agulha para caneta diretamente no suporte do cartucho (fig. 5a). A agulha para caneta deve ser trocada antes de cada injeção.



Puxe a tampa exterior da agulha e guarde-a.

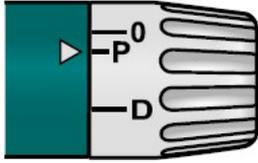
Puxe a proteção interior da agulha e elimine-a (fig. 5b).

PREPARAR A CANETA

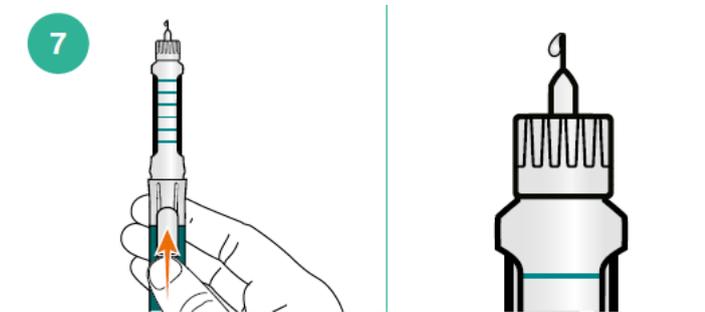


É importante preparar a caneta Kauliv antes de cada utilização diária para remover qualquer ar que possa existir dentro da agulha e do cartucho. (fig. 6a)
Rode o seletor de dose até P para preparar a caneta Kauliv (fig. 6b). Se rodar demais, avance para a fig. 7.

6b



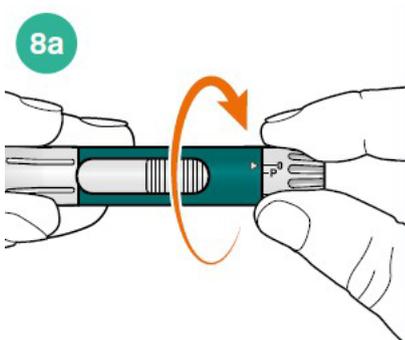
7



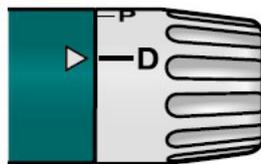
Segure a caneta Kauliv na vertical, com a agulha a apontar para cima. Prima e mantenha premido o botão injetor na direção da agulha até a seta do seletor de dose apontar para **0**. Continue a rodar até **P**, mantendo o botão injetor premido, até aparecer uma gota de teriparatida na ponta da agulha (fig. 7). A caneta Kauliv está agora pronta para utilização. (Se a seta não voltar a **0** depois de premir o botão injetor, consulte as instruções de preparação acima indicadas.)

INJETAR UMA DOSE

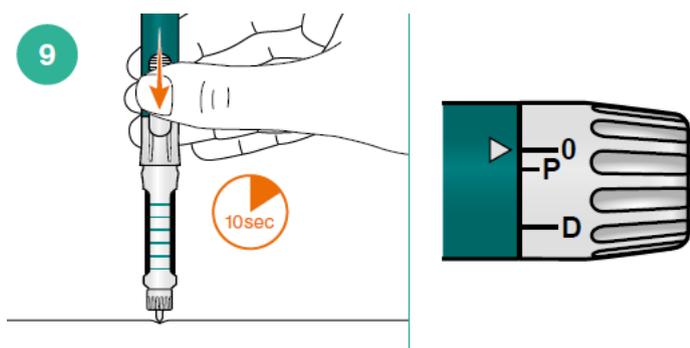
8a



8b

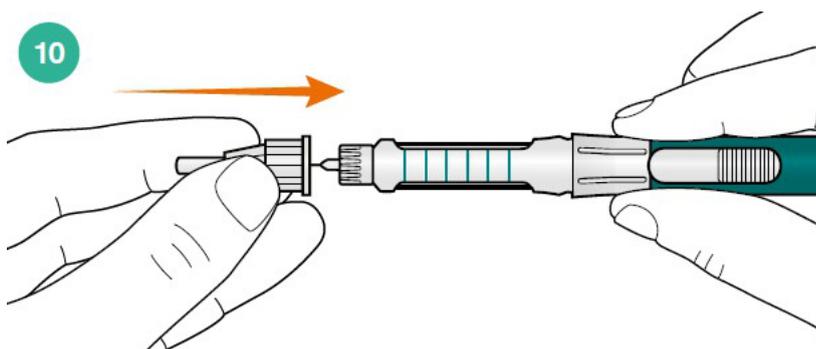


Certifique-se de que a seta está a apontar para **0** no seletor de dose (fig. 8a). Agora rode até **D** (fig. 8b).



Utilizando a técnica recomendada pelo seu profissional de saúde, introduza suavemente a agulha da caneta Kauliv no local de injeção. Prima o botão injetor na direção da agulha para caneta e mantenha-o premido até a seta no seletor de dose apontar para **0**; continue a manter o botão injetor premido durante 10 segundos e, depois, retire a agulha da pele (fig. 9).

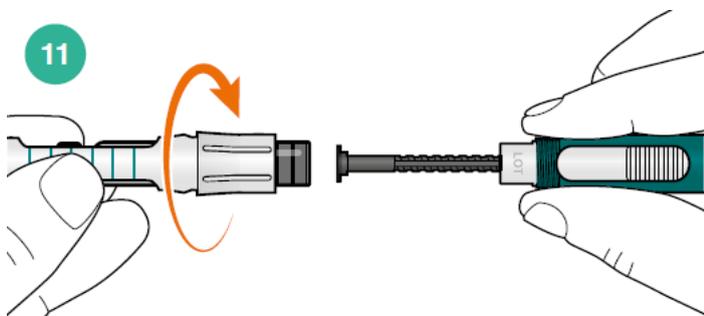
RETIRAR A AGULHA



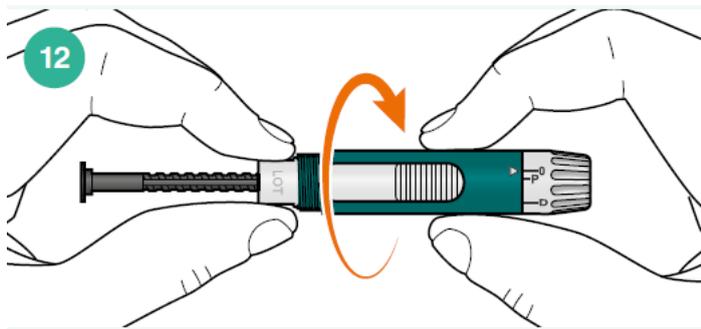
Volte a colocar a tampa exterior da agulha para caneta e desenrosque a agulha para caneta (fig. 10). Verifique sempre se a agulha para caneta foi removida. Elimine cuidadosamente as agulhas para caneta usadas num contentor aprovado para material cortante, de acordo com as recomendações do seu profissional de saúde ou dos regulamentos locais. Volte a colocar a tampa da caneta na caneta Kauliv e volte a guardá-la no frigorífico.

TROCAR O CARTUCHO (A CADA 28 DIAS)

Cada cartucho contém teriparatida suficiente para 28 doses. Após 28 dias, elimine o cartucho usado e insira um novo cartucho (da fig. 1 à fig. 4.). Elimine o cartucho usado, de acordo com as recomendações do seu profissional de saúde/regulamentos locais.



Para trocar o cartucho, certifique-se de que a agulha para caneta foi removida. Desenrosque o suporte do cartucho do corpo da caneta e retire o cartucho (fig. 11).



Rebobine o êmbolo interno, segurando o anel cinza do corpo da caneta entre o polegar e o dedo indicador (fig. 12). Rode o corpo da caneta até que o êmbolo interno ficar totalmente retraído (fig. 2). Depois, regresse ao passo 3 para carregar o cartucho seguinte.

CONSELHOS DE PREPARAÇÃO

Se, durante o passo da fig. 7, a seta não apontar para 0 (depois de premir o botão injetor) e não aparecer uma gota de teriparatida, isso pode indicar uma de duas possibilidades:

- A. A agulha para caneta que está a utilizar pode estar obstruída. Em caso afirmativo, retire a agulha para caneta e substitua-a por uma nova. Em seguida, regresse aos passos das fig. 5, 6 e 7.
- B. O tampão do cartucho pode precisar de ser libertado. Em caso afirmativo, siga estes passos:
 - a. Volte a colocar a tampa exterior da agulha para caneta.
 - b. Desenrosque o suporte do cartucho.
 - c. Prima e mantenha premido o botão injetor em direção ao êmbolo interno até a seta apontar para 0 no seletor de dose.
 - d. Rode até D sem voltar a enroscar a caneta. Prima e mantenha premido o botão injetor em direção ao êmbolo interno até a seta apontar para 0.
 - e. Sem recuar o êmbolo interno, enrosque firmemente o suporte do cartucho e o corpo. Isso libertará o tampão do cartucho e expelirá alguma teriparatida, mas a caneta **não** ficará preparada.
 - f. Repita os passos das fig. 6 e 7 para preparar totalmente a caneta.

PRECAUÇÕES DE SEGURANÇA

- Lave bem as mãos antes da utilização.
- Quando um cartucho Kauliv estiver carregado, a caneta Kauliv deve ser conservada no refrigerador (2 °C a 8 °C) entre as injeções até 28 dias de utilização, a partir da data da primeira utilização. O cartucho/a caneta podem ser colocados adicionalmente na bolsa fornecida com a caneta para os proteger da luz.
- A caneta Kauliv deve ser conservada com a seta no corpo da caneta a apontar para **0**, para evitar danos na caneta.
- Verifique o cartucho Kauliv. Se a solução parecer turva, utilize um novo cartucho.
- Certifique-se sempre de que a caneta Kauliv foi preparada antes de cada utilização, de acordo com as instruções detalhadas nos passos 6 e 7. A não observância dos procedimentos para uma preparação exata pode resultar na administração de uma dose incorreta.
- Nunca tente rodar o seletor de dose para trás, uma vez que isso pode danificar a caneta Kauliv. Deve descartar a dose incorreta para o ar.
- Não injete mais de uma dose (D) por dia.
- Se, ao remover a agulha para caneta, for encontrada qualquer fuga de teriparatida, é possível que não tenha injetado a dose completa de teriparatida. Não tente compensar o défice da dose de teriparatida, administrando uma segunda injeção.
- A agulha deve ser removida e eliminada de forma segura e imediata após cada injeção. Se a

- agulha for deixada na caneta, pode ficar bloqueada e afetar a próxima dose.
- Perigo de asfixia – peças pequenas. Manter afastado de crianças com menos de 3 anos.

CONSERVAÇÃO E LIMPEZA

- Limpar a caneta Kauliv com um pano húmido. Não mergulhar em água. Não utilizar outras soluções para limpar a caneta, como por exemplo, produtos químicos, toalhetes com álcool.
- A caneta Kauliv deve ser sempre armazenada ou transportada sem a agulha para caneta e com a tampa da caneta colocada.
- Elimine o cartucho 28 dias após a data da primeira utilização.
- Antes de eliminar o injetor da caneta, certifique-se de que remove a agulha para caneta.
- Elimine cuidadosamente as agulhas para caneta usadas num contentor para material cortante ou de acordo com as recomendações do seu profissional de saúde/regulamentos locais.
- Não deite fora as agulhas diretamente para o lixo doméstico.
- Não recicle um contentor de material cortante que esteja cheio.