MONOGRAPHIE

Pr FORTEO®

[tériparatide injectable (source ADNr)]

Solution stérile pour injection sous-cutanée,
250 µg/mL dans un stylo-injecteur pré-rempli contenant 3 mL
250 µg/mL dans un stylo-injecteur pré-rempli contenant 2,4 mL

Agent ostéoformateur

Eli Lilly Canada Inc.
3650 Danforth Avenue
Toronto (Ontario)
M1N 2E8
1-877-436-7836
www.lilly.ca

Date d'approbation :
9 février 2010

N° de contrôle : 128554

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 13
SURDOSAGE.....13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....19
UTILISATION DU STYLO-INJECTEUR 19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....20
ESSAIS CLINIQUES 21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 31
TOXICOLOGIE.....32
RÉFÉRENCES.....47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....49

FORTEO®

[tériparatide injectable (source ADNr)]

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Injection sous-cutanée	Solution stérile pour injection sous-cutanée, 250 µg/mL dans un stylo pré-rempli de 3 mL, 250 µg/mL dans un stylo pré-rempli de 2,4 mL	Aucun

**Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

DESCRIPTION

FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] renferme une parathormone humaine recombinante (1-34) [rhPTH(1-34)] dont la séquence est identique à celle des 34 acides aminés N-terminaux (fragment biologiquement actif) de la parathormone humaine, qui comporte 84 acides aminés. La tériparatide (source ADNr) est produite à partir d'une souche d'*E. coli* modifiée à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] est indiqué pour :

- Traiter l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré.

- Augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose sévère primaire ou causée par un hypogonadisme chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré. Les effets de FORTEO sur le risque de fracture chez les hommes n'ont pas été démontrés.

- Traiter l'ostéoporose associée à une thérapie systémique prolongée aux glucocorticoïdes chez les hommes et les femmes qui ont un risque accru de fractures.

Le diagnostic d'ostéoporose sévère peut être confirmé par une faible masse osseuse ou la présence ou des antécédents de fractures ostéoporotiques. Les fractures non vertébrales se manifestent habituellement par des signes cliniques, alors que les fractures vertébrales peuvent également se manifester par une dorsalgie, une diminution de la taille ou une cyphose.

Personnes âgées : Parmi les femmes ayant reçu FORTEO au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 1 637 femmes ménopausées, 75 % avaient au moins 65 ans et 23 %

avaient au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant FORTEO par rapport aux patientes plus jeunes.

Parmi les hommes ayant reçu FORTEO au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 437 hommes, 39 % avaient au moins 65 ans et 13 % avaient au moins 75 ans. Les critères d'efficacité anti-fracturaire n'ont pas été évalués chez ces patients. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant FORTEO par rapport aux patients plus jeunes.

Sur les 214 patients ayant reçu FORTEO lors de l'essai sur l'ostéoporose cortisonique (induite par les glucocorticoïdes) avec comparateur actif, 28 % avaient au moins 65 ans et 9 % au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées (≥ 65) recevant FORTEO par rapport aux patients plus jeunes.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de FORTEO n'ont pas été étudiées chez les enfants. FORTEO n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques ni chez les jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la tériparatide ou à l'un de ses excipients;
- hypercalcémie préexistante;
- insuffisance rénale grave;
- maladie osseuse métabolique autre que l'ostéoporose primaire (y compris l'hyperparathyroïdie et la maladie osseuse de Paget);
- élévation inexpliquée de la concentration de phosphatase alcaline;
- antécédents de radiothérapie externe ou interne touchant le squelette;
- métastases osseuses ou antécédents de tumeurs squelettiques malignes;
- femmes enceintes ou qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières);
- enfants ou jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les médecins doivent se familiariser avec la monographie complète avant de prescrire FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)]. FORTEO ne doit être prescrit que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles. Chez le rat, la tériparatide a entraîné une augmentation de l'incidence d'ostéosarcome proportionnelle à la dose et à la

durée du traitement à un degré d'exposition systémique 3 à 60 fois celui chez les humains ayant reçu une dose de 20 µg. On doit éviter de prescrire FORTEO aux patients qui présentent au départ un risque accru d'ostéosarcome (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité).

Mises en garde et précautions importantes

Cancérogénicité

Deux essais biologiques de cancérogénicité ont été réalisés chez des rats Fischer 344. Durant ces essais, les rats ont reçu quotidiennement des injections sous-cutanées de tériparatide à des doses produisant un degré d'exposition systémique 3 à 60 fois celui chez les humains ayant reçu une injection sous-cutanée de 20 µg (selon une comparaison des SSC). Le traitement par la tériparatide a entraîné une incidence accrue de tumeurs osseuses, notamment d'ostéosarcomes, qui s'accompagnait d'augmentations de la masse osseuse exagérées et proportionnelles à la dose. Ces études ont montré que l'apparition de tumeurs osseuses dépendait de la dose et de la durée d'exposition. La signification clinique des résultats obtenus chez le rat n'a pas été établie. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé durant les essais cliniques sur la tériparatide.

On doit éviter de prescrire FORTEO aux patients qui présentent au départ un risque accru d'ostéosarcome (p. ex., personnes atteintes de la maladie de Paget, enfants et jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes, personnes ayant subi des radiothérapies touchant le squelette, etc.).

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] ont été évaluées jusqu'à 2 ans dans les études GHAC, GHAJ, GHBJ et GHCA (durée médiane de 19 mois chez les femmes dans l'étude GHAC et de 10 mois chez les hommes dans l'étude GHAJ). Une autre étude clinique (GHBZ) a évalué l'innocuité et l'efficacité de FORTEO jusqu'à 3 ans. Ainsi, la durée maximale d'exposition à FORTEO à vie est de 24 mois.

Au cours des essais cliniques, la fréquence de la lithiase urinaire a été semblable chez les patients traités par FORTEO et ceux recevant un placebo. Toutefois, FORTEO n'a pas été évalué en présence de lithiase urinaire active. Si on soupçonne une lithiase urinaire active ou une hypercalciurie préexistante, il faut envisager la mesure de l'excrétion urinaire de calcium. FORTEO doit être administré avec prudence en présence de lithiase urinaire active ou récente, en raison du risque d'exacerbation de cette affection.

Hypotension

Dans le cadre d'essais cliniques de courte durée sur la tériparatide, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. En général, ces épisodes commençaient dans les 4 heures suivant l'administration de la dose et disparaissaient d'eux-mêmes en l'espace de quelques minutes ou de quelques heures. Ils survenaient après les quelques premières doses, étaient soulagés quand le patient s'allongeait et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. Les patients présentant des symptômes associés à une hypotension ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie jusqu'à ce qu'ils n'aient plus de symptômes.

Renseignements pour les patients

Pour favoriser une utilisation sûre et efficace de FORTEO, le médecin doit fournir les renseignements suivants au patient.

Généralités : Le médecin doit demander au patient de lire le dépliant de renseignements pour le consommateur et le guide de l'utilisateur du stylo-injecteur avant de commencer le traitement par FORTEO et chaque fois que l'ordonnance est renouvelée.

Ostéosarcomes chez le rat : Le patient doit être informé que FORTEO a entraîné des ostéosarcomes chez le rat et que la signification clinique de cette observation est inconnue.

Hypotension orthostatique : On doit expliquer au patient que s'il se sent étourdi après l'injection de FORTEO, il doit s'asseoir ou s'allonger jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Si ces symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit consulter un médecin avant de poursuivre le traitement. Les patients présentant des symptômes associés à une hypotension ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie jusqu'à ce qu'ils n'aient plus de symptômes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension).

Hypercalcémie : Bien qu'aucun cas d'hypercalcémie symptomatique n'ait été observé durant les essais cliniques, le médecin doit avertir le patient de consulter un professionnel de la santé s'il présente des symptômes persistants d'hypercalcémie (c.-à-d. nausées, vomissements, constipation, léthargie, faiblesse musculaire).

Utilisation du stylo-injecteur : On doit expliquer au patient comment utiliser correctement le dispositif d'injection pré-rempli (consulter le guide de l'utilisateur du stylo-injecteur) et jeter les aiguilles. Il faut également dire au patient de ne pas partager son stylo avec d'autres patients.

Autres traitements et mesures préventives contre l'ostéoporose : Il faut renseigner le patient sur le rôle des suppléments de calcium et de vitamine D, des exercices des articulations portantes et de la modification de certains facteurs comportementaux comme le tabagisme et la consommation de café et d'alcool.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes en âge de procréer : FORTEO ne doit pas être administré aux femmes enceintes. L'effet de la tériparatide sur le développement du fœtus humain n'a fait l'objet d'aucune étude. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par FORTEO. En cas de grossesse, il convient d'interrompre le traitement par FORTEO (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : Aucune étude clinique visant à déterminer si la tériparatide passe dans le lait maternel n'a été menée. FORTEO ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants : FORTEO n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants. On doit éviter d'employer FORTEO

chez les enfants et les jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes préménopausées : Avant d'instaurer un traitement par FORTEO chez des femmes préménopausées atteintes d'ostéoporose cortisonique il faut prendre en considération les éléments suivants : les facteurs de risque comme une faible DMO, la durée du traitement et la dose des glucocorticoïdes, les fractures antérieures, les antécédents familiaux, un taux de renouvellement osseux élevé, le niveau d'activité pathologique sous-jacente, de faibles taux de stéroïdes sexuels ou un faible indice de masse corporelle.

Personnes âgées : Parmi les femmes ménopausées ayant reçu FORTEO au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 1 637 femmes, 75 % avaient au moins 65 ans et 23 % avaient au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant FORTEO par rapport aux patientes plus jeunes.

Parmi les hommes ayant reçu FORTEO au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 437 hommes, 39 % avaient au moins 65 ans et 13 % avaient au moins 75 ans. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire n'ont pas été évalués chez ces patients. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant FORTEO par rapport aux patients plus jeunes.

Sur les 214 patients ayant reçu FORTEO lors de l'essai sur l'ostéoporose cortisonique (induite par les glucocorticoïdes) avec comparateur actif, 28 % avaient au moins 65 ans et 9 % au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées (≥ 65) recevant FORTEO par rapport aux patients plus jeunes.

Surveillance et examens de laboratoire

Calcium sérique - FORTEO a produit des augmentations transitoires du taux de calcium sérique, l'effet maximal ayant été observé environ 4 à 6 heures après l'administration de la dose. Le taux de calcium sérique revenait généralement à la valeur initiale, ou presque, 16 heures après l'administration de la dose. Il importe de garder ces effets en tête, car les taux de calcium sérique observés durant les 16 heures suivant l'administration de la dose pourraient refléter l'effet pharmacologique de la tériparatide. Aucun cas d'hypercalcémie persistante n'a été observé pendant les essais cliniques sur FORTEO. Si une hypercalcémie persistante est décelée, il convient d'interrompre le traitement par FORTEO jusqu'à ce que la cause de l'hypercalcémie soit connue.

On ne doit pas administrer FORTEO aux patients atteints d'un trouble hypercalcémique sous-jacent connu, comme une hyperparathyroïdie primitive (voir CONTRE-INDICATIONS).

Calcium urinaire - FORTEO augmente l'excrétion urinaire de calcium, mais la fréquence de l'hypercalciurie pendant les essais cliniques a été semblable chez les patients traités par FORTEO et ceux recevant un placebo (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Excrétion urinaire de calcium).

Fonction rénale – Aucun effet indésirable cliniquement important sur les reins n'a été observé pendant les études cliniques. Les évaluations comprenaient : clairance de la créatinine, taux d'azote uréique, de créatinine et d'électrolytes dans le sérum, densité et ph urinaires, et examen du sédiment urinaire. Aucune évaluation à long terme n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, en dialyse aiguë ou chronique, ou ayant un greffon rénal fonctionnel. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Acide urique sérique - FORTEO produit une hausse du taux d'acide urique sérique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patients traités par FORTEO avaient des taux d'acide urique sérique dépassant la limite supérieure de la normale, comparativement à 0,7 % des patients recevant un placebo. Cependant, l'hyperuricémie n'a pas augmenté la fréquence de la goutte, de l'arthralgie ou de la lithiase urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de la tériparatide a été évaluée dans le cadre de 24 essais cliniques menés auprès de plus de 2 800 hommes et femmes. Quatre essais cliniques à long terme de phase 3 ont été menés, soit un vaste essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo portant sur 1 637 femmes ménopausées, un essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo portant sur 437 hommes, et deux essais contrôlés contre substance active menés auprès de 393 femmes ménopausées. Les doses de tériparatide variaient de 5 à 100 µg par jour dans les essais de courte durée et de 20 à 40 µg par jour dans les essais à long terme. Au total, 1 943 sujets ayant participé aux essais ont reçu la tériparatide; 815 d'entre eux ont reçu 20 µg par jour et 1 107 ont reçu 40 µg par jour. Durant les essais cliniques à long terme, 1 137 patients ont été exposés à la tériparatide pendant plus d'un an (500 à des doses de 20 µg par jour et 637 à des doses de 40 µg par jour). La durée maximale d'exposition à la tériparatide était de 2 ans. Les effets indésirables associés à FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] étaient habituellement légers et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

L'innocuité de la tériparatide a également été évaluée lors d'un essai de phase 3 randomisé, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur 428 femmes et hommes atteints d'ostéoporose cortisonique. Les patients ont reçu soit FORTEO à 20 µg par jour et un placebo administré par voie orale (n = 214), soit 10 mg/jour d'alendronate, et un placebo administré par injection (n = 214) pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Une autre étude randomisée, multinationale, multicentrique, ouverte de phase 3 a été menée auprès de 868 patients afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement continu par FORTEO à 20 µg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Au cours des deux essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo menés auprès de femmes ménopausées et d'hommes, un effet indésirable a entraîné l'arrêt précoce du traitement chez 5,6 % des patients recevant un placebo et chez 7,1 % des patients traités par FORTEO.

Le tableau 1 donne la liste des effets indésirables survenus chez au moins 2 % des femmes ménopausées et des hommes traités par FORTEO au cours des essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo et chez plus de patients traités par FORTEO que de patients recevant le placebo. Ce tableau ne rend pas compte de la causalité.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus durant les essais cliniques contrôlés par placebo (sans égard à la causalité)[a]

Système organique	% des patients	
	FORTEO	**Placebo**
	(N = 691)	(N = 691)
ORGANISME ENTIER		
Douleur	21,3	20,5
Céphalée	7,5	7,4
Asthénie	8,7	6,8
Cervicalgie	3	2,7
SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE		
Hypertension	7,1	6,8
Angine de poitrine	2,5	1,6
Syncope	2,6	1,4
APPAREIL DIGESTIF		
Nausées	8,5	6,7
Constipation	5,4	4,5
Diarrhée	5,1	4,6
Dyspepsie	5,2	4,1
Vomissements	3	2,3
Trouble gastro-intestinal	2,3	2
Trouble dentaire	2	1,3
MÉTABOLISME		
Hyperuricémie	2,8	0,7
APPAREIL LOCOMOTEUR		
Arthralgie	10,1	8,4
Crampes aux jambes	2,6	1,3
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	8	5,4
Dépression	4,1	2,7
Insomnie	4,3	3,6
Vertige	3,8	2,7
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Rhinite	9,6	8,8
Aggravation de la toux	6,4	5,5
Pharyngite	5,5	4,8
Dyspnée	3,6	2,6
Pneumonie	3,9	3,3
PEAU ET ANNEXES		
Éruption cutanée	4,9	4,5
Transpiration	2,2	1,7

[a] Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 2 % des patients ayant reçu FORTEO à raison de 20 µg/jour sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs cliniques.
Terminologie COSTART.

Les effets indésirables liés au traitement considérés par les chercheurs cliniques comme ayant un lien de causalité avec FORTEO, signalés par au moins 1 % des patients traités par FORTEO et

plus souvent dans ce groupe que dans le groupe placebo étaient : étourdissements, nausées, arthralgie, asthénie et céphalées. Il pourrait également y avoir un lien de cause à effet entre le traitement par FORTEO et les crampes aux jambes.

REMARQUE : Les taux d'incidence de l'hypertension, de la syncope, de la dyspepsie, de la rhinite et de la pharyngite ont été moins élevés chez les patients traités par la tériparatide à raison de 40 µg par jour (soit le double de la dose recommandée) que chez ceux recevant un placebo.

Durant la phase principale de 18 mois d'un essai clinique en double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique, un effet indésirable lié au traitement a entraîné l'arrêt précoce chez 31 (15 %) des patients traités par FORTEO (N = 214) et chez 25 (12 %) des patients traités par l'alendronate (N = 214). Au cours de 24 mois, un effet indésirable lié au traitement a entraîné l'abandon précoce de 35 (16,4 %) patients traités par FORTEO (N = 214) et de 27 (12,6 %) patients traités par l'alendronate (N = 214).

Le tableau 2 donne la liste des effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 1 % des patients traités par FORTEO ou l'alendronate à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois dans le cadre d'un essai clinique portant sur des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique.

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement* signalés par ≥ 1 % des patients traités par FORTEO à 20 µg par jour ou l'alendronate à 10 mg par jour dans le cadre d'un essai clinique principal mené chez des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique
Étude B3D-US-GHBZ, données à 24 mois

	Forteo (N = 214) (%)	**Alendronate (N = 214) (%)**
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	7,0	2,3
Douleurs abdominales hautes	3,3	3,3
Vomissements	2,8	3,3
Douleurs abdominales	1,4	0,9
Dyspepsie	1,4	0,9
Ulcère gastrique	0	1,4
Troubles du système nerveux central		
Étourdissements	3,3	0,9
Céphalées	3,3	0,9
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Spasme musculaire	0,9	1,9

*Considérés comme pouvant être liés au traitement par les chercheurs cliniques.
Terminologie MedDRA (version 10.0).

L'étude B3D-EW-GHCA (EUROFORS) était une étude multinationale, multicentrique, prospective ouverte de phase 3/4 de 24 mois portant sur des femmes ménopausées atteintes

d'ostéoporose. Elle comportait deux sous-études où toutes les patientes recevaient FORTEO à 20 µg/jour plus des suppléments de calcium et de vitamine D pendant les 12 premiers mois. Dans le cadre de la sous-étude 1, les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir soit FORTEO à 20 µg/jour, soit le raloxifène à 60 mg/jour, soit aucun traitement pendant une année de plus. Dans le cadre de la sous-étude 2, toutes les patientes recevaient FORTEO à 20 µg/jour pendant 24 mois. Toutes les patientes ont reçu des suppléments de calcium et de vitamine D.

Le tableau 3 donne la liste des effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 1 % des patientes. La plupart des rapports d'effets indésirables possiblement liés au traitement sont survenus au cours des six premiers mois de l'étude.

Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement* signalés par ≥ 1 % des patientes traitées par FORTEO à 20 µg par jour dans le cadre d'un essai clinique mené chez des femmes atteintes d'ostéoporose
Étude B3D-EW-GHCA (EUROFORS), données à 24 mois

	FORTEO (N = 866) (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	8,0
Vomissements	1,3
Diarrhée	1,2
Troubles du système nerveux central	
Céphalées	4,4
Étourdissements	2,9
Vertige	1,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires	4,3
Douleur dans les membres	1,3
Arthralgie	1,7
Dorsalgie	1,0
Autres	
Hypercalcémie	3,1
Érythème au point d'injection	1,3

*Considérés comme pouvant être liés au traitement par les chercheurs cliniques.
Terminologie MedDRA (version 7.0).

Calcium sérique - FORTEO a provoqué des augmentations transitoires du calcium sérique, l'effet maximal ayant été observé environ 4 à 6 heures après l'administration de la dose. Les taux de calcium sériques mesurés au moins 16 heures après l'administration de la dose n'étaient pas différents de ceux mesurés avant le traitement. Pendant les essais cliniques, on a observé au moins un épisode d'hypercalcémie transitoire dans les 4 à 6 heures suivant l'administration de FORTEO chez 1,5 % des femmes et aucun des hommes recevant un placebo, comparativement à 11,1 % des femmes et 6,0 % des hommes traités par FORTEO. Le pourcentage des patients traités par FORTEO dont l'hypercalcémie transitoire a été confirmée par des mesures consécutives a été de 3,0 % chez les femmes et de 1,3 % chez les hommes.

Immunogénicité : Dans le cadre d'un vaste essai clinique, des anticorps ayant eu une réaction croisée avec la tériparatide ont été décelés chez 2,8 % des femmes ayant reçu FORTEO. En

général, ces anticorps étaient décelés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur nombre diminuait après l'arrêt du traitement. Les anticorps n'ont pas eu d'effets sur le calcium sérique ni sur la réponse de la DMO (densité minérale osseuse).

Effets indésirables post-commercialisation

Depuis la commercialisation à l'échelle mondiale, les effets indésirables suivants ont été signalés :

- Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisée, douleurs thoraciques (moins de 1 patient traité sur 1 000). Depuis sa première commercialisation en 2002, des rapports non sollicités d'anaphylaxie (sans égard à l'évaluation de la causalité) ont été faits très rarement (moins de 1 patient traité sur 25 000). Dans ces très rares cas, les patients présentaient habituellement d'autres diagnostics qui pouvaient expliquer les manifestations ou l'absence de manifestation lors de la reprise du traitement.
- Des cas de tumeurs osseuses et d'ostéosarcomes ont été signalés rarement après la commercialisation. Le rapport de cause à effet avec l'emploi de FORTEO n'est pas clair. Des études de surveillance à long terme des ostéosarcomes sont en cours.
- Lors de l'analyse des données post-commercialisation relatives aux tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées, les taux de cas signalés pour les hommes et les femmes sont équivalents.
- Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/L (moins de 1 patient traité sur 100).
- Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L (moins de 1 patient traité sur 1 000).
- Les spasmes musculaires, par exemple au niveau des jambes ou du dos, sont signalés couramment (≥ 1 patient traité sur 100 et < 1 sur 10), parfois peu après l'administration de la première dose.
- Des spasmes dorsaux graves ont été signalés très rarement (moins de 1 patient traité sur 10 000).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Hydrochlorothiazide – Dans le cadre d'une étude auprès de 20 sujets en santé, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (25 mg) n'a pas eu d'effet sur les taux de calcium sériques en réponse à 40 µg de tériparatide. L'excrétion de calcium dans les urines de 24 heures a diminué, mais cette baisse n'était pas cliniquement significative (15 %). On n'a pas étudié l'effet sur le calcium sérique d'une dose plus élevée d'hydrochlorothiazide administrée en concomitance avec la tériparatide.

Furosémide – Au cours d'une étude menée chez 9 sujets en santé et 17 patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine de 13 à 72 mL/min), l'administration de furosémide par voie intraveineuse (20 à 100 mg) avec la tériparatide (40 µg) a produit de légères hausses du taux de calcium sérique (2 %) et de l'excrétion de calcium dans les urines de 24 heures (37 %) qui n'ont pas semblé importantes sur le plan clinique.

Digoxine – Au cours d'une étude menée auprès de 15 personnes en santé ayant reçu de la digoxine quotidiennement jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, l'administration d'une dose unique de FORTEO à 20 µg n'a pas modifié l'effet de la digoxine sur l'intervalle de temps systolique (de l'apparition de l'onde Q à la fermeture de la valve aortique sur l'électrocardiogramme, une mesure de l'effet cardiaque à médiation calcique de la digoxine). Toutefois, des cas sporadiques portent à croire que les patients présentant une hypercalcémie

seraient prédisposés à une intoxication digitalique. Étant donné que FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] produit des augmentations transitoires du calcium sérique, on doit l'administrer avec prudence aux patients traités par la digoxine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] doit être injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. La posologie recommandée est de 20 µg une fois par jour.

L'innocuité et l'efficacité de FORTEO ont été évaluées jusqu'à 2 ans dans les études GHAC, GHAJ, GHBJ et GHCA (durée médiane de 19 mois chez les femmes dans l'étude GHAC et de 10 mois chez les hommes dans l'étude GHAJ). Une autre étude clinique (GHBZ) a évalué l'innocuité et l'efficacité de FORTEO jusqu'à 3 ans. Ainsi, la durée maximale d'exposition à FORTEO à vie est de 24 mois.

La première injection de FORTEO doit être administrée dans un endroit où le patient peut s'asseoir ou s'allonger, au cas où il éprouverait des symptômes d'hypotension orthostatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements pour les patients).

Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est inadéquat.

FORTEO ne devrait pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

FORTEO est une solution limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules solides ou si elle est trouble ou colorée. Ne pas utiliser le stylo-injecteur FORTEO après la date de péremption indiquée.

On n'a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'administration de FORTEO par voie intraveineuse ou intramusculaire.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les essais cliniques de FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)]. La tériparatide a été administrée à des doses uniques allant jusqu'à 100 µg ainsi qu'à des doses répétées pouvant atteindre 60 µg par jour pendant 6 semaines. En cas de surdosage, on pourrait s'attendre, entre autres, à un retard de l'effet hypercalcémiant et à un risque d'hypotension orthostatique. Des nausées, vomissements, étourdissements et céphalées pourraient également survenir.

Parmi les rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation, il y a eu des cas où le contenu entier d'un stylo FORTEO (jusqu'à 800 µg) a été administré en une seule dose par erreur. Les effets passagers signalés comprenaient nausées, faiblesse/léthargie et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès associé à un surdosage n'a été signalé.

Traitement du surdosage – Il n'y a pas d'antidote spécifique pour la tériparatide. Si on soupçonne un surdosage, il convient d'interrompre l'administration de FORTEO, de surveiller les taux sériques de calcium et de phosphore et de prendre des mesures d'appoint convenables, comme l'hydratation.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La parathormone (PTH), une hormone endogène comportant 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique dans les os et les reins. Les effets physiologiques de la PTH comprennent la régulation du métabolisme osseux, la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphate, de même que l'absorption intestinale du calcium. Les effets biologiques de la PTH et de la tériparatide sont imputables à leur liaison à des récepteurs de surface spécifiques pour lesquels elles ont une forte affinité. La tériparatide et les 34 acides aminés N-terminaux de la PTH se lient à ces récepteurs avec le même degré d'affinité et exercent les mêmes effets physiologiques sur les os et les reins. On ne s'attend pas à ce que la tériparatide s'accumule dans les os ni dans les autres tissus.

Les effets de la tériparatide sur le squelette dépendent du schéma d'exposition systémique. L'administration uniquotidienne de la tériparatide favorise la formation de nouveaux tissus osseux sur les surfaces (périoste ou endoste) de l'os trabéculaire et de l'os cortical en stimulant davantage l'activité ostéoblastique que l'activité ostéoclastique. Au cours d'études chez le singe, la tériparatide a amélioré la microarchitecture trabéculaire et a augmenté la masse et la résistance osseuses en stimulant la formation de nouveaux tissus osseux tant dans l'os spongieux que dans l'os cortical. Chez l'humain, les effets anabolisants de la tériparatide se manifestent par une masse squelettique et une résistance osseuse accrues, ainsi que par une augmentation des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses. Par contre, un excès constant de PTH endogène, comme c'est le cas en présence d'hyperparathyroïdie, peut être nocif pour le squelette, car il peut stimuler davantage la résorption osseuse que l'ostéoformation.

Pharmacodynamie

Effets sur le métabolisme des minéraux – La tériparatide influence le métabolisme phosphocalcique de façon semblable aux effets connus de la PTH endogène (c.-à-d. hausses du calcium sérique et baisses du phosphore sérique).

Calcium sérique – L'administration de FORTEO à 20 µg une fois par jour entraîne une augmentation transitoire du taux de calcium sérique qui se manifeste environ 2 heures après l'administration de la dose et atteint un pic en l'espace de 4 à 6 heures (augmentation médiane de 0,1 mmol/L). Le taux de calcium sérique commence à diminuer environ 6 heures après l'administration de la dose et revient à la valeur initiale 16 à 24 heures après chaque dose.

Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, la médiane des pics sériques de calcium mesurés 4 à 6 heures après l'administration de FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] était de 2,42 mmol/L à 12 mois. Le pic du taux de

calcium sérique est demeuré en deçà de 2,76 mmol/L chez plus de 99 % des femmes à chaque consultation. Aucun cas d'hypercalcémie soutenue n'a été observé.

Au cours de cette étude, le taux maximal de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale (2,64 mmol/L) au moins une fois chez 11,1 % des femmes traitées par FORTEO, comparativement à 1,5 % des femmes recevant le placebo. Le taux minimal de calcium sérique mesuré 24 heures après l'administration de la dose n'a pas changé par rapport au départ dans les deux groupes. Le pourcentage de femmes dont le taux de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale lors de mesures consécutives était de 3,0 % dans le groupe FORTEO comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo. Chez ces femmes, les doses du supplément de calcium ou de FORTEO ont été réduites. Le moment de la réduction des doses était à la discrétion du chercheur. Les ajustements de la dose de FORTEO ont été faits à différents intervalles après la première observation d'un taux de calcium sérique élevé (médiane de 21 semaines). Durant ces intervalles, aucun signe d'augmentation progressive du taux de calcium sérique n'a été observé.

Au cours d'une étude chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme, les effets sur le calcium sérique ont été semblables à ceux observés chez les femmes ménopausées. La médiane des pics sériques de calcium mesurés 4 à 6 heures après l'administration de FORTEO était de 2,35 mmol/L à 12 mois. Le pic du taux de calcium sérique est demeuré en deçà de 2,76 mmol/L chez plus de 98 % des hommes à chaque consultation. Aucun cas d'hypercalcémie soutenue n'a été observé.

Au cours de cette étude, le taux maximal de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale (2,64 mmol/L) au moins une fois chez 6 % des hommes qui prenaient FORTEO quotidiennement et chez aucun des hommes recevant le placebo. Le taux minimal de calcium sérique mesuré 24 heures après l'administration de la dose n'a pas changé par rapport au départ dans les deux groupes. Le pourcentage d'hommes dont le taux de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale lors de mesures consécutives était de 1,3 % dans le groupe FORTEO (2 hommes) comparativement à aucun des hommes recevant le placebo. Seules les doses du supplément de calcium ont été réduites chez ces hommes, bien que les doses de FORTEO pouvaient aussi être réduites (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

FORTEO n'a pas été étudié chez des patients présentant une hypercalcémie préexistante. On ne doit pas administrer FORTEO à ces patients en raison du risque d'exacerbation de l'hypercalcémie (voir CONTRE-INDICATIONS).

<u>Excrétion urinaire de calcium</u> – Dans le cadre d'une étude à long terme (médiane de 19 mois) menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui recevaient 1 000 mg d'un supplément de calcium et au moins 400 UI de vitamine D, FORTEO a entraîné une légère hausse de l'excrétion urinaire de calcium. Les valeurs médianes ont été plus élevées chez les patients traités par FORTEO que chez ceux recevant le placebo, la différence ayant été de 0,76 mmol/jour (30 mg/jour) au 6e mois et de 0,30 mmol/jour (12 mg/jour) au 12e mois. Les valeurs médianes de l'excrétion urinaire de calcium étaient de 4,8 mmol/jour (190 mg/jour) au 6e mois et de 4,2 mmol/jour (170 mg/jour) au

12e mois. L'incidence de l'hypercalciurie (calcium urinaire > 7,5 mmol/jour ou 300 mg/jour) a été comparable à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

Dans le cadre d'une étude à long terme (médiane de 10 mois) menée auprès d'hommes atteints d'ostéoporose qui recevaient 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D, les effets de FORTEO sur l'excrétion urinaire de calcium n'ont pas été constants. Les valeurs médianes étaient plus élevées chez les patients traités par FORTEO que chez ceux recevant le placebo au 1er mois (différence de 0,50 mmol/jour [20 mg/jour]), mais plus basses au 6e mois (différence de 0,20 mmol/jour [8 mg/jour]). Les valeurs médianes de l'excrétion urinaire de calcium étaient de 5,6 mmol/jour (220 mg/jour) au 1er mois et de 5,3 mmol/jour (210 mg/jour) au 6e mois. L'incidence de l'hypercalciurie (calcium urinaire > 7,5 mmol/jour ou 300 mg/jour) a été comparable à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

Phosphore et vitamine D – Au cours d'études évaluant des doses uniques, la tériparatide a entraîné une phosphaturie transitoire et de légères baisses transitoires du taux de phosphore sérique. Toutefois, aucun cas d'hypophosphatémie (< 0,74 mmol/L ou 2,4 mg/dL) n'a été observé durant les études cliniques à long terme (médianes de 10 et 19 mois) sur FORTEO.

Dans le cadre des études cliniques sur l'administration quotidienne de FORTEO, la concentration sérique médiane de 1,25-dihydroxyvitamine D à 12 mois avait augmenté de 19 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes par rapport au départ. Dans le groupe placebo, cette concentration avait diminué de 2 % chez les femmes et augmenté de 5 % chez les hommes. La concentration sérique médiane de 25-hydroxyvitamine D à 12 mois avait baissé de 19 % chez les femmes et de 10 % chez les hommes par rapport au départ. Dans le groupe placebo, cette concentration n'avait pas changé chez les femmes et avait augmenté de 1 % chez les hommes.

Effets sur les marqueurs du renouvellement osseux - L'administration quotidienne de FORTEO à des femmes ménopausées et des hommes atteints d'ostéoporose a stimulé l'ostéoformation, comme en témoignent les hausses rapides de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os (BSAP) et des propeptides du procollagène de type I (PICP), qui sont des marqueurs de l'ostéoformation. Les pics de concentration de PICP étaient supérieurs aux valeurs initiales par environ 41 % après un mois de traitement, puis revenaient aux valeurs initiales, ou presque, à 12 mois. Les concentrations de BSAP avaient augmenté après un mois de traitement et ont continué d'augmenter plus lentement du 6e au 12e mois. Les concentrations maximales de BSAP ont été 45 % et 23 % plus élevées que les valeurs initiales chez les femmes et les hommes respectivement. Après l'arrêt du traitement, les concentrations de BSAP sont revenues vers les valeurs initiales. Les hausses des marqueurs de l'ostéoformation s'accompagnaient d'augmentations secondaires des marqueurs de la résorption osseuse, N-télopeptides urinaires (NTX) et désoxypyridinoline urinaire (DPD), ce qui concorde avec le couplage physiologique de la formation et de la résorption osseuses au cours du remodelage osseux. Les changements des concentrations de BSAP, de NTX et de DPD ont été légèrement moins marqués chez les hommes que chez les femmes, ce qui pourrait être attribuable au moindre degré d'exposition systémique à la tériparatide chez les hommes.

Pharmacodynamie chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique

Ostéoporose cortisonique — Le principal effet des glucocorticoïdes sur les cellules osseuses est

d'inhiber l'activité ostéoblastique (formation d'os). Les glucocorticoïdes augmentent aussi la résorption osseuse.

Effets sur les marqueurs du renouvellement osseux — Au cours de 18 mois (phase principale) de traitement dans le cadre d'un essai clinique à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif de 36 mois portant sur des patients atteints d'ostéoporose cortisonique qui ont reçu FORTEO à 20 µg/jour ou l'alendronate à 10 mg/jour, l'administration quotidienne de FORTEO a stimulé l'ostéoformation comme le montre l'augmentation par rapport au départ des concentrations sériques des marqueurs biochimiques de la formation osseuse, dont la BSAP, le PICP et le propeptide amino-terminal du collagène de type I (PINP) (*voir* tableau 4). FORTEO a également stimulé la résorption osseuse comme indiqué par les augmentations des concentrations sériques du télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX) par rapport au départ. L'alendronate à 10 mg/jour a provoqué une diminution par rapport au départ des concentrations sériques de BSAP, PICP, PINP et CTX (*voir* tableau 4). Les effets de FORTEO sur les marqueurs du renouvellement osseux chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique étaient similaires d'un point de vue qualitatif aux effets observés chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui ne prenaient pas de glucocorticoïdes.

Tableau 4 : Variations médianes[a, b] des biomarqueurs osseux par rapport au départ chez des patients atteints d'ostéoporose cortisonique

	PINP (µg/L)		BSAP (µg/L)		PICP (µg/L)		CTX (pmol/L)	
Durée du traitement	**FORTEO**	**ALN**	**FORTEO**	**ALN**	**FORTEO**	**ALN**	**FORTEO**	**ALN**
1 mois	64	- 17	19	- 5	36	- 12	11	- 46
6 mois	70	- 50	31	- 20	0	- 27	45	- 56
18 mois	35	- 48	16	- 21	- 11	- 28	9	- 64

[a]Les variations médianes chez les patients traités par FORTEO étaient significativement différentes ($p < 0,01$) de celles chez les patients traités par l'alendronate (ALN) pour chacun des biomarqueurs à toutes les mesures.
[b]Les valeurs représentent les variations médianes avec n = 54 à 99 pour les 4 biomarqueurs à divers moments.

Concentrations de calcium et de phosphore — Dans le cadre de l'étude sur les patients atteints d'ostéoporose cortisonique, les effets de FORTEO sur les taux sériques de calcium et de phosphore ont été semblables à ceux observés chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui ne prenaient pas de glucocorticoïdes.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la tériparatide injectée par voie sous-cutanée est importante; selon l'ensemble des données recueillies après l'administration de doses de 20, 40 et 80 µg de tériparatide dans la paroi abdominale, la biodisponibilité absolue est d'environ 95 %. L'absorption et l'élimination s'effectuent rapidement. La concentration sérique du peptide atteint un pic environ 30 minutes après l'injection sous-cutanée d'une dose de 20 µg, puis revient à une valeur non quantifiable en l'espace de 3 heures. Les concentrations molaires maximales de tériparatide atteignent brièvement 4 ou 5 fois la limite supérieure de la normale pour la PTH endogène.

Métabolisme : Aucune étude sur le métabolisme ou l'excrétion de la tériparatide n'a été menée. Toutefois, les mécanismes du métabolisme et de l'élimination de la PTH (1-34) et de la PTH

endogène intacte sont décrits en détail dans des articles publiés. On croit que le métabolisme périphérique de la PTH est tributaire des mécanismes enzymatiques hépatiques non spécifiques, suivis d'une excrétion par les reins.

Distribution et élimination : La clairance totale de la tériparatide (environ 62 L/h chez les femmes et 94 L/h chez les hommes) est supérieure au débit plasmatique hépatique normal, ce qui est conforme à la clairance hépatique et extra-hépatique. Le volume de distribution, après une injection intraveineuse, est d'environ 0,12 L/kg. La variabilité d'un sujet à l'autre de la clairance totale et du volume de distribution est de 25 à 50 %. La demi-vie sérique de la tériparatide est de 5 minutes quand elle est injectée par voie intraveineuse et d'à peu près une heure quand elle est injectée par voie sous-cutanée. La demi-vie est plus longue pour l'administration par voie sous-cutanée en raison du temps requis pour l'absorption à partir du point d'injection.

Populations et situations particulières

Enfants : Les propriétés pharmacocinétiques de la tériparatide n'ont pas été évaluées chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées : Aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de la tériparatide n'a été décelée entre des sujets d'âges différents (sujets de 31 à 85 ans).

Sexe : Bien que le degré d'exposition systémique à la tériparatide soit environ 20 à 30 % moins élevé chez les hommes que chez les femmes, la posologie recommandée est de 20 µg par jour pour les deux sexes.

Race : La vaste majorité (98,5 %) des sujets inclus dans les analyses pharmacocinétiques étaient de race blanche. Moins de 1,5 % des sujets étaient d'origine hispanique, asiatique ou autre. L'effet de la race sur les concentrations sériques de tériparatide n'a pas été déterminé.

Insuffisance hépatique : Des enzymes protéolytiques non spécifiques du foie (peut-être des cellules de Kupffer) provoquent le clivage de la PTH (1-34) et de la PTH (1-84) en fragments qui sont surtout éliminés de la circulation principalement par les reins. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune différence sur le plan pharmacocinétique n'a été observée chez 11 patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 72 mL/min) qui ont reçu une dose unique de tériparatide. Chez 5 patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la SSC et la demi-vie ($t_{1/2}$) de la tériparatide ont augmenté de 73 % et 77 % respectivement. La concentration sérique maximale de tériparatide n'a pas augmenté. Aucune étude n'a été menée chez des patients dialysés pour cause d'insuffisance rénale chronique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance cardiaque : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant à la pharmacocinétique, la tension artérielle, la fréquence du pouls et d'autres paramètres d'innocuité après l'administration de deux doses de 20 µg de FORTEO à 13 patients présentant une insuffisance cardiaque stable (classes I à III de la *New York Heart Association* et autres signes de dysfonction cardiaque). Il n'y a pas de données sur des patients atteints d'insuffisance

cardiaque grave.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le stylo-injecteur FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C en tout temps. Pendant sa période d'utilisation, le stylo doit être laissé hors du réfrigérateur le moins longtemps possible; on peut administrer la dose dès la sortie du stylo du réfrigérateur. S'il est conservé au réfrigérateur, FORTEO est stable jusqu'à la date de péremption. Ne pas congeler. Ne pas utiliser FORTEO s'il a été congelé.

UTILISATION DU STYLO-INJECTEUR

Les patients et fournisseurs de soins appelés à utiliser FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] doivent recevoir de la part d'un professionnel de la santé qualifié une formation et des instructions sur l'utilisation appropriée du stylo-injecteur FORTEO. Il est important de lire, de bien comprendre et de suivre les instructions relatives à l'utilisation du stylo qui se trouvent dans le guide de l'utilisateur du stylo FORTEO, sans quoi, des doses inexactes pourraient être administrées. Le stylo pré-rempli de 3 mL doit être amorcé avant chaque injection. Le stylo pré-rempli de 2,4 mL ne doit pas être amorcé avant chaque dose. Le stylo FORTEO peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours à compter de la première injection. Après 28 jours d'utilisation, le stylo FORTEO doit être jeté même s'il contient encore de la solution. Il ne faut jamais partager le stylo FORTEO avec qui que ce soit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] est une solution stérile, incolore et limpide contenue dans une cartouche de 3 mL placée dans un dispositif d'injection pré-rempli (stylo-injecteur). Un millilitre de solution renferme 250 µg de FORTEO (corrigé selon le contenu d'acétate, de chlorure et d'eau) et 3,0 mg de *m*-crésol (agent de conservation), en plus de l'acide acétique glacial, de l'acétate de sodium (anhydre), du mannitol, et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium, ou les deux, ont pu être ajoutés pour ajuster le pH à 4. Chaque stylo pré-rempli de 3 mL et de 2,4 mL permet d'administrer 20 µg de FORTEO par dose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tériparatide

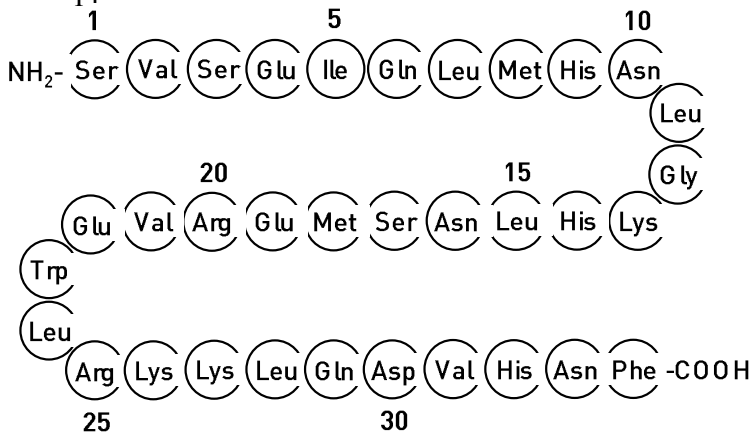
Nom chimique : La tériparatide est identique à la séquence de 34 acides aminés N-terminaux de la parathormone humaine naturelle : parathormone humaine recombinante (1-34), [rhPTH(1-34)]

1) L-phénylalanine,L-séryl-L-valyl-L-séryl-L-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-leucyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-glycyl-L-lysyl-L-histidyl-L-leucyl-L-asparaginyl-L-séryl-L-méthionyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-lysyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-valyl-L-histidyl-L-asparaginyl-

2) L-séryl-L-valyl-L-séryl-L- α -glutamyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-leucyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-glycyl-L-lysyl-L-histidyl-L-leucyl-L-asparaginyl-L-séryl-L-méthionyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-lysyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-valyl-L-histidyl-L-asparaginyl-L-phénylalanine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$, 4 117,8 daltons

Formule développée :



Caractéristiques du produit

La tériparatide (source ADNr) est produite à partir d'une souche d'*E. coli* modifiée à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN.

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 5 : Résumé des données démographiques pour l'essai clinique mené auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
B3D-MC-GHAC	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, FORTEO 20 µg ou 40 µg de tériparatide par injection sous-cutanée une fois par jour. Durée maximale de 24 mois (médiane : 19 mois)	Ostéoporose postménopausique (1 637)	69,5 ans (42 à 86 ans)	Femmes

L'innocuité et l'efficacité de FORTEO [tériparatide injectable (source ADNr)] administré une fois par jour pendant un maximum de 24 mois (médiane : 19 mois) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 1 637 femmes ménopausées (âge moyen : 69,5 ans) atteintes d'ostéoporose sévère (score T moyen : - 2,6). Parmi ces femmes, 541 ont reçu FORTEO à la dose de 20 µg. Toutes ces femmes ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. Au début de l'étude, 90 % des femmes avaient au moins une fracture vertébrale diagnostiquée par radiographie. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survenue de nouvelles fractures vertébrales diagnostiquées par radiographie, définies comme étant des variations de la hauteur de vertèbres qui n'étaient pas déformées auparavant.

Effet sur l'incidence des fractures

Nouvelles fractures vertébrales – Comparativement à la prise de suppléments de calcium et de vitamine D seulement, FORTEO pris en association avec ces suppléments a significativement réduit le risque de présenter au moins une nouvelle fracture vertébrale de 14,3 % chez les femmes recevant le placebo à 5,0 % chez celles traitées par FORTEO ($p < 0,001$). La réduction absolue du risque était de 9,3 % et la réduction relative, de 65 %. Il faudrait administrer FORTEO à 11 femmes pendant une durée médiane de 19 mois pour prévenir au moins une nouvelle fracture vertébrale. FORTEO s'est révélé efficace pour réduire le risque de fractures vertébrales indépendamment de l'âge, de la vitesse du renouvellement osseux au départ ou de la densité minérale osseuse (DMO) au départ.

Tableau 6 : Effet de FORTEO sur l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	Placebo (N = 448) (%)	FORTEO (N = 444) (%)	Réduction absolue du risque (%)	IC à 95 % (%)	Valeur P
Nouvelle fracture (≥ 1)	14,3	5,0	9,3	(5,3, 13,4)	< 0,001
Fractures multiples (≥ 2)	4,9	1,1	3,8	(1,3, 6,2)	0,001
Fracture modérée ou grave (≥ 1)	9,4	0,9	8,5	(5,4, 11,5)	< 0,001

Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test exact de Fisher.
Intervalle de confiance (IC) selon la méthode Fleiss (1981, p.29).

Effet sur la diminution de la taille – Au cours de l'étude, on a observé une diminution de la taille dans les deux groupes de traitement. La diminution moyenne a été de 3,61 mm chez les femmes recevant le placebo et de 2,81 mm chez celles traitées par FORTEO. Parmi les 86 femmes ménopausées qui ont subi des fractures vertébrales, la diminution de la taille a été significativement inférieure chez les femmes traitées par FORTEO que chez celles recevant le placebo (p = 0,001).

Effet sur les dorsalgies – FORTEO a significativement réduit l'incidence et la gravité des dorsalgies. Chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, il y a eu une réduction de 26 % (p = 0,017) du nombre de nouveaux cas de dorsalgies ou de cas d'aggravation des dorsalgies signalés spontanément, par rapport au placebo.

Nouvelles fractures ostéoporotiques non vertébrales – Le tableau 7 présente l'effet de FORTEO sur le risque de fractures non vertébrales. FORTEO a significativement réduit le risque de fractures non vertébrales de 5,5 % dans le groupe placebo à 2,6 % dans le groupe traité par FORTEO (p < 0,05). La réduction absolue du risque a été de 2,9 % et la réduction relative, de 53 %.

Tableau 7 : Effets de FORTEO sur le risque de nouvelles fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	FORTEO[a] N = 541	Placebo[a] N = 544	Réduction du risque absolu (%)	IC à 95 % (%)	Valeur p
Partie du squelette					
Poignet	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	0,9	(- 0,3, 2,2)	0,178
Côtes	3 (0,6 %)	5 (0,9 %)	0,4	(- 0,8, 1,6)	0,726
Hanche	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	0,6	(- 0,4, 1,5)	0,374
Cheville/pied	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	0,6	(- 0,4, 1,5)	0,374
Humérus	2 (0,4 %)	2 (0,4 %)	- 0,0	(- 0,9, 0,9)	1,000
Bassin	0	3 (0,6 %)	0,6	(- 0,3, 1,4)	0,249
Autre	6 (1,1 %)	8 (1,5 %)	0,4	(- 1,2, 1,9)	0,789
Total	14 (2,6 %)[b]	30 (5,5 %)	2,9	(0,4, 5,5)	0,020

[a]Données indiquées en nombre (%) de femmes ayant présenté des fractures.
Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test exact de Fisher.
Intervalle de confiance (IC) selon la méthode Fleiss (1981, p.29).

Le pourcentage cumulatif de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant subi de nouvelles fractures non vertébrales a été moins élevé chez les femmes traitées par FORTEO que

chez celles recevant le placebo (voir figure 1).

Figure 1 : Pourcentage cumulatif des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant subi de nouvelles fractures ostéoporotiques non vertébrales*

Pourcentage de patientes ayant subi des fractures ostéoporotiques non vertébrales

Mois depuis la randomisation

* Ce graphique regroupe toutes les fractures énumérées au tableau 7 ci-dessus.

Efficacité anti-fracturaire pendant le suivi post-thérapeutique – Au terme du traitement par FORTEO, 1 262 des femmes ménopausées ayant participé à l'essai de base ont été inscrites à une étude de suivi post-thérapeutique. Après 18 mois, environ 50 % des femmes de chacun des groupes de traitement de l'essai de base avaient commencé un traitement homologué contre l'ostéoporose (autre que FORTEO) choisi par leur médecin. On a offert à toutes ces femmes de prendre 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour.

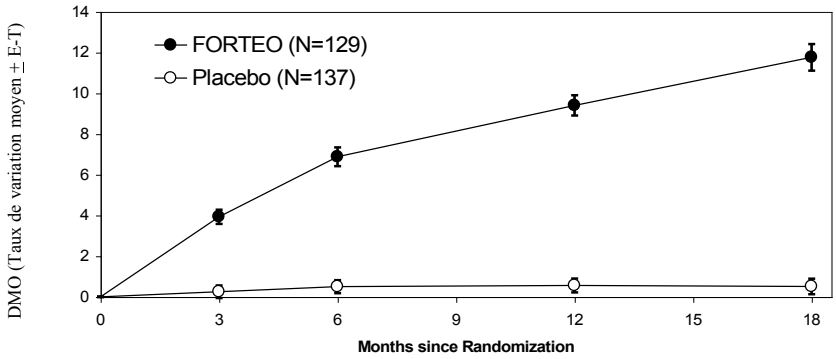
Au cours d'une période médiane de 18 mois après l'arrêt du traitement par FORTEO, on a observé une réduction significative (40 %) du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes qui avaient été traitées par FORTEO par rapport à celles qui avaient reçu le placebo. (La réduction du risque relatif a été semblable avec [41 %] et sans [37 %] traitement contre l'ostéoporose). Pendant la même période d'observation, la réduction du risque de fractures de fragilisation non vertébrales a été de 42 % chez les femmes qui avaient été traitées par FORTEO comparativement à celles qui avaient reçu le placebo.

Les résultats de cette étude démontrent que peu importe la démarche thérapeutique adoptée pendant la période de suivi, le risque de fracture était moins élevé chez les femmes qui avaient été traitées par FORTEO auparavant.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

FORTEO a augmenté la DMO de la colonne lombaire chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. La figure 2 illustre les augmentations statistiquement significatives observées après 3 mois et pendant le reste du traitement.

Figure 2 : Évolution de la DMO de la colonne lombaire des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par FORTEO ou recevant un placebo (femmes pour lesquelles on avait des données pour toutes les mesures)



Mois depuis la randomisation

(p < 0,001 pour FORTEO par rapport au placebo à chaque mesure)

On a également observé des augmentations statistiquement significatives de la DMO du col du fémur, de la hanche totale et de l'organisme entier chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par FORTEO (voir tableau 8).

Tableau 8 : Taux de variation moyen de la DMO entre le début et la fin de l'étude* chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant reçu FORTEO ou un placebo

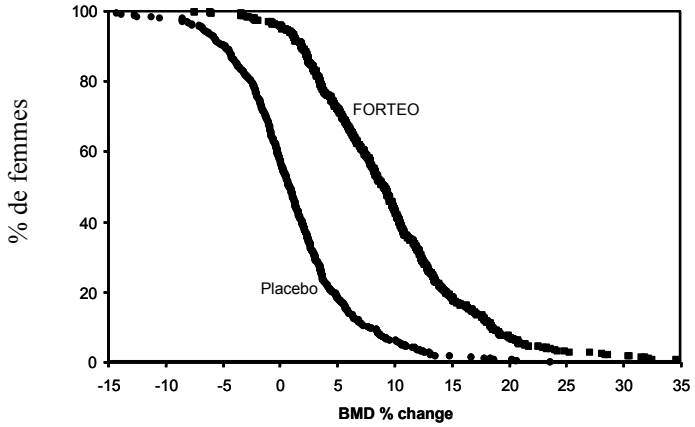
	FORTEO N = 541	Placebo N = 544	Différence entre les traitements	IC à 95 % (%)
DMO de la colonne lombaire	9,7	1,1	8,6[a]	(7,8, 9,4)
DMO du col du fémur	2,8	- 0,7	3,5[b]	(2,8, 4,2)
DMO de la hanche totale	2,6	- 1,0	3,6[b]	(2,8, 4,4)
DMO du trochanter	3,5	- 0,2	3,7[b]	(2,9, 4,5)
DMO de l'intertrochanter	2,6	- 1,3	3,9[b]	(3,0, 4,8)
DMO du triangle de Ward	4,2	- 0,8	5,0[b]	(3,5, 6,5)
DMO corporelle totale	0,6	- 0,5	1,0[b]	(0,4, 1,7)
DMO du tiers distal du radius	- 2,1	- 1,3	- 0,8	(- 1,7, 0,0)
DMO du radius ultradistal	- 0,1	- 1,6	1,5	(- 0,2, 3,3)

* Analyse en intention de traiter; report prospectif des dernières observations
[a] p < 0,001 par rapport au placebo
[b] p < 0,05 par rapport au placebo
Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test T.

La figure 3 illustre la distribution cumulée du taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ pour le groupe traité par FORTEO et le groupe placebo. Une augmentation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été observée chez 96 % des femmes ménopausées traitées par FORTEO (voir figure 3). La DMO de la colonne lombaire

a augmenté d'au moins 5 % chez 72 % des patientes traitées par FORTEO et d'au moins 10 % chez 44 % de ces patientes.

Figure 3 : Pourcentage des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose chez qui le taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été au moins aussi élevé que la valeur sur l'axe des x (durée médiane du traitement : 19 mois).



Variation de la DMO, en %

Histologie osseuse - Les effets de FORTEO sur l'histologie osseuse ont été évalués en pratiquant des biopsies de la crête iliaque chez 35 femmes ménopausées traitées pendant 12 à 24 mois par des suppléments de calcium et de vitamine D et des doses de 20 ou 40 µg par jour de FORTEO. Une minéralisation normale a été observée sans indice de toxicité cellulaire. Les nouveaux tissus osseux formés avec FORTEO étaient de qualité normale (comme en témoigne l'absence d'os tissé et de myélofibrose). FORTEO a augmenté de façon significative le volume et la connectivité de l'os spongieux, a amélioré la morphologie trabéculaire en favorisant une structure plus lamellaire et a augmenté l'épaisseur corticale.

Traitement pour augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme
Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 9 : Résumé des données démographiques pour l'essai clinique mené auprès d'hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
B3D-MC-GHAJ	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, FORTEO à 20 µg ou 40 µg par injection sous-cutanée une fois par jour. Durée maximale de 14 mois (médiane : 10 mois).	Ostéoporose primaire (idiopathique) ou causée par un hypogonadisme (437)	58,7 ans (28 à 85 ans)	Hommes

L'innocuité et l'efficacité de FORTEO administré une fois par jour pendant un maximum de 14 mois (médiane : 10 mois) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 437 hommes (âge moyen : 58,7 ans) atteints

d'ostéoporose primaire (idiopathique) ou causée par un hypogonadisme (FORTEO à 20 µg, n = 151). Tous ces hommes ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

FORTEO a augmenté la DMO de la colonne lombaire chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme. Des augmentations statistiquement significatives ont été observées après 3 mois et pendant le reste du traitement. Après une période de traitement médiane de 10 mois, la DMO du rachis avait augmenté en moyenne de 5,4 % et celle de la hanche totale de 0,7 % par rapport au placebo. FORTEO s'est révélé efficace pour augmenter la DMO de la colonne lombaire indépendamment de l'âge, de la vitesse du renouvellement osseux au départ et de la DMO au départ. Les effets de FORTEO sur d'autres parties du squelette sont présentés au tableau 10.

Tableau 10 : Taux de variation moyen de la DMO entre le début et la fin de l'étude* chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme ayant reçu FORTEO ou un placebo pendant une période médiane de 10 mois

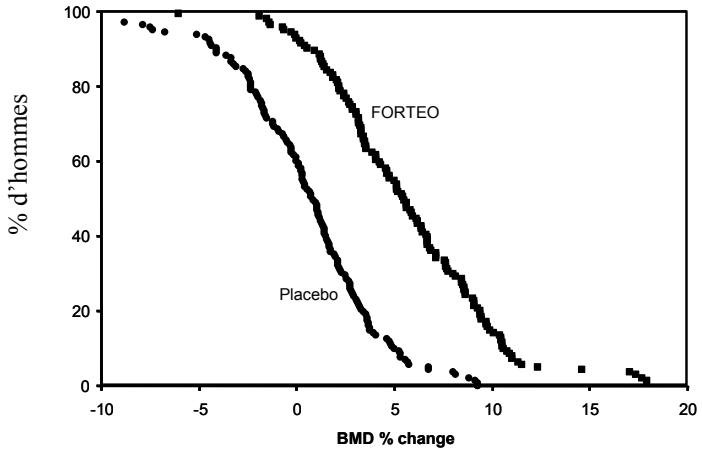
	FORTEO N = 151	Placebo N = 147	Différence entre les traitements	IC à 95 % (%)
DMO de la colonne lombaire	5,9	0,5	5,3[a]	(4,4, 6,3)
DMO du col du fémur	1,5	0,3	1,2[b]	(0,3, 2,2)
DMO de la hanche totale	1,2	0,5	0,6	(- 0,0, 1,3)
DMO du trochanter	1,3	1,1	0,2	(- 0,7, 1,1)
DMO de l'intertrochanter	1,2	0,6	0,6	(- 0,2, 1,3)
DMO du triangle de Ward	2,8	1,1	1,8	(- 0,2, 3,7)
DMO corporelle totale	0,4	- 0,4	0,8	(- 0,1, 1,6)
DMO du tiers distal du radius	- 0,5	- 0,2	- 0,3	(- 0,9, 0,3)
DMO du radius ultradistal	- 0,5	- 0,3	- 0,2	(- 1,1, 0,7)

* Analyse en intention de traiter; report prospectif des dernières observations
[a] $p < 0,001$ par rapport au placebo
[b] $p < 0,05$ par rapport au placebo
Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test T.

La figure 4 illustre la distribution cumulée du taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ pour le groupe FORTEO et le groupe placebo. Une augmentation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été observée chez 94 % des hommes traités par FORTEO pendant une période médiane de 10 mois. La DMO de la colonne lombaire a augmenté d'au moins 5 % chez 53 % des patients traités par FORTEO et d'au moins 10 % chez 14 % de ces patients.

Figure 4 : Pourcentage des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme chez qui le taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été au moins aussi élevé que la valeur sur l'axe des x

(durée médiane du traitement : 10 mois).



Variation de la DMO, en %

Traitement des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 11 : Résumé des données démographiques pour l'essai clinique mené auprès de femmes et d'hommes atteints d'ostéoporose cortisonique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
B3D-US-GHBZ	Double insu, contrôlée par agent actif	Placebo (par voie orale et injection), FORTEO à 20 µg par injection sous-cutanée une fois par jour, alendronate à 10 mg/jour par voie orale. Durée de 36 mois : phase primaire de 18 mois; phase de prolongation de 18 mois	Ostéoporose cortisonique (428)	57 ans (22 à 89 ans)	Femmes et hommes

L'ostéoporose cortisonique touche les femmes et les hommes. La perte de la DMO survient rapidement après l'instauration du traitement par des glucocorticoïdes et peut se poursuivre pendant un traitement prolongé. L'innocuité et l'efficacité de FORTEO administré une fois par jour ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur 83 hommes et 345 femmes suivant une thérapie systémique aux glucocorticoïdes (équivalant à ≥ 5 mg/jour de prednisone pendant ≥ 3 mois consécutifs avant la sélection des participants à l'étude) et ayant un score T de la DMO de la hanche totale, du col du fémur ou de la colonne lombaire ≤ - 2 ou ≥ 1 fracture de fragilisation et un score T de la DMO de la hanche totale, du col du fémur ou de la colonne lombaire ≤ - 1. Les patients recevaient FORTEO à 20 µg/jour plus un placebo par voie orale (N = 214) ou l'alendronate à 10 mg/jour plus une injection de placebo (N = 214). Les patients recevaient des suppléments de calcium (1 000 mg/j) et de vitamine D (800 UI/j).

L'âge moyen des patients atteints d'ostéoporose cortisonique était de 57 ans (tranche d'âge de 22 à 89 ans). La dose médiane de glucocorticoïde au départ (équivalent prednisone) était de 7,5 mg

et la durée médiane du traitement par les glucocorticoïdes était de 1,3 an. La DMO lombaire moyenne (É-T) au départ était de 0,85 ± 0,13 g/cm^2 et le score T de - 2,5 ± 1. En tout, 27 % des patients avaient des fractures vertébrales existantes et 43 % avaient des fractures non vertébrales antérieures. Les patients étaient atteints de maladies chroniques qui nécessitaient un traitement prolongé par les glucocorticoïdes, y compris 73 % qui avaient des troubles rhumatologiques ou d'autres troubles musculosquelettiques ou des articulations et 14 % qui avaient des troubles respiratoires. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes FORTEO et alendronate pour ce qui est des caractéristiques au départ.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique, FORTEO et l'alendronate avaient tous les deux significativement augmenté la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ dès 3 mois et pendant les 24 mois de traitement. Le tableau 12 montre la variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur du début du traitement au moment de l'examen du critère d'évaluation principal à 18 mois chez des patients atteints d'ostéoporose cortisonique qui avaient été traités par FORTEO ou l'alendronate. L'analyse dans le tableau 12 comprenait tous les patients pour qui on avait une mesure de la DMO au départ et au moins une autre après le début de l'étude (analyse du report prospectif des dernières observations).

Tableau 12 : Variation moyenne de la DMO (g/cm^2) selon la méthode des moindres carrés du début à la fin de l'étude chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique pour qui on avait une mesure de la DMO au départ et au moins une mesure subséquente[a], données à 18 mois

	FORTEO à 20 µg/jour (N = 214)		Alendronate à 10 mg/jour (N = 214)		
	n	**Variation de la DMO (%)**	**n**	**Variation de la DMO (%)**	**Différence entre les traitements (IC à 95 %)**
Colonne lombaire	198	0,059 (7,2 %)	195	0,028 (3,4 %)	0,031 (0,021, 0,041) [b]
Hanche totale	185	0,026 (3,6 %)	176	0,017 (2,2 %)	0,009 (0,003, 0,015) [c]
Col du fémur	185	0,024 (3,7 %)	176	0,014 (2,1 %)	0,010 (0,002, 0,018) [d]

[a] Les variations réelles (taux de variation) de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur du début à la fin de l'étude (report prospectif des dernières observations, 18 mois) dans un groupe étaient significatives ($p < 0,01$) avec FORTEO et avec l'alendronate.

[b] $p < 0,001$, FORTEO par rapport à l'alendronate

[c] $p < 0,01$, FORTEO par rapport à l'alendronate

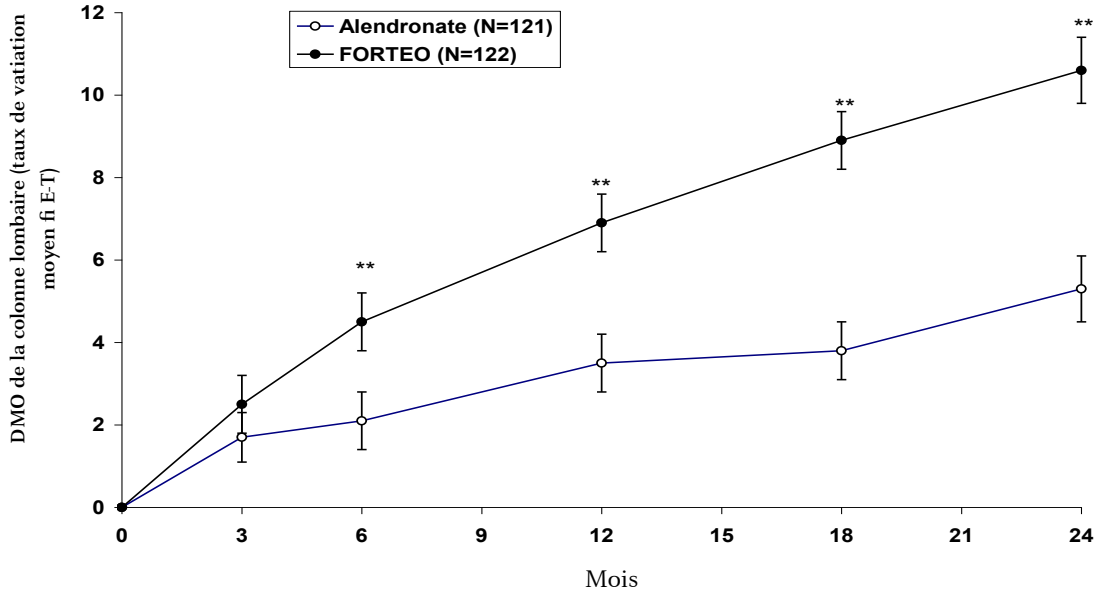
[d] $p < 0,05$, FORTEO par rapport à l'alendronate

Les valeurs p entre les groupes de traitement ont été obtenues à l'aide du modèle d'analyse de la variance suivant : Variation réelle de la DMO = traitement + région + emploi antérieur de bisphosphonates + sexe.

La figure 5 montre le taux de variation moyen de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ chez les patients traités par FORTEO ou l'alendronate pour qui on avait des mesures de la DMO à chaque moment de l'étude. Après 6, 12, 18 et 24 mois de traitement, les augmentations de la DMO de la colonne lombaire entraînées par FORTEO étaient significativement plus élevées que celles observées avec l'alendronate ($p < 0,001$ pour FORTEO par rapport à l'alendronate). Les effets relatifs de FORTEO et de l'alendronate étaient cohérents dans les sous-groupes définis

selon le sexe, l'âge, la région géographique, l'indice de masse corporelle, les maladies sous-jacentes, les fractures vertébrales préexistantes, la dose de glucocorticoïde au départ, l'utilisation antérieure de bisphosphonates et l'arrêt des glucocorticoïdes pendant l'essai.

Figure 5 : Taux de variation de la DMO de la colonne lombaire (g/cm^2) chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique (patients pour qui il y a des données au départ et à chaque visite jusqu'à 24 mois)



** p < 0,001, FORTEO par rapport à l'alendronate

Les taux de variation moyens de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur ont augmenté de 1,7 % (0,014 g/cm^2), 0,9 % (0,007 g/cm^2) et 0,4 % (0,002 g/cm^2) de plus, respectivement, entre le dix-huitième et le vingt-quatrième mois chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique traités par FORTEO.

Effet sur les fractures vertébrales et non vertébrales

Durant la phase primaire de 18 mois de l'étude B3D-US-GHBZ, 18 patients du groupe alendronate et 13 du groupe FORTEO ont subi des fractures vertébrales ou non vertébrales. Un patient du groupe alendronate a subi les deux types de fractures.

Une analyse de 336 radiographies de la colonne vertébrale effectuées à 18 mois a montré que 10 (6,1 %) patients du groupe alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 1 (0,6 %) patient du groupe FORTEO. De nouvelles fractures non vertébrales ont été signalées par 8 (3,7 %) des patients du groupe alendronate et 12 (5,6 %) de ceux du groupe FORTEO. À 36 mois, l'analyse des radiographies de la colonne a montré que 13 des 169 patients (7,7 %) du

groupe alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 3 des 173 patients du groupe FORTEO (1,7 %). Tandis que, 15 des 214 patients du groupe alendronate (7,0 %) avaient subi des fractures non vertébrales par rapport à 16 des 214 patients du groupe FORTEO (7,5 %).

Traitement continu de 2 ans de l'ostéoporose par FORTEO chez les femmes ménopausées

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 13 : Résumé des données démographiques pour l'essai clinique sur le traitement continu par FORTEO pendant 24 mois

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
B3D-EW-GHCA	Étude ouverte, multicentrique, prospective de phases 3 et 4 avec 2 sous-études. Sous-étude 1 : randomisée avec 3 groupes de traitement. Sous-étude 2 : tous les patients reçoivent FORTEO pendant 24 mois.	FORTEO à 20 µg/jour pendant 24 mois dans le groupe de traitement 1 de la sous-étude 1 et la sous-étude 2, et pendant 12 mois dans les groupes de traitement 2 et 3 de la sous-étude 2. chlorhydrate de raloxifène à 60 mg/jour pendant les 12 mois suivants dans le groupe de traitement 2 de la sous-étude 1. Toutes les femmes recevaient des suppléments de 500 mg/jour de calcium élémentaire et 400-800 UI/jour de vitamine D.	Sous-étude 1 : 632 Sous-étude 2 : 234 (Total : 866)	69,9 ans (55 à 92,1 ans)	Femmes ménopausées

L'étude B3D-EW-GHCA (EUROFORS) était une étude multinationale, multicentrique, prospective, ouverte, de phases 3 et 4, de 24 mois, menée auprès de patientes ambulatoires qui étaient des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant subi au moins 1 fracture de fragilisation clinique (76 % avaient reçu des inhibiteurs de la résorption osseuse). Elle comportait 2 sous-études où toutes les patientes recevaient FORTEO à 20 µg/jour pendant les 12 premiers mois.

La **sous-étude 1** (étude contrôlée, randomisée, menée en parallèle) portait sur des femmes ménopausées ayant un score T de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur de 2,5 écarts-types (E-T) en dessous de la fourchette des valeurs de référence chez les femmes préménopausées en santé et au moins 1 fracture vertébrale clinique ou une fracture de fragilisation non vertébrale préexistante dans les 3 années suivant la sélection. Les 3 groupes de traitement de la sous-étude 1 étaient les suivants :

- *groupe de traitement 1* - FORTEO à 20 µg/jour pendant 24 mois
- *groupe de traitement 2* - FORTEO à 20 µg/jour pendant 12 mois, suivi du raloxifène à 60 mg/jour pendant 12 mois

- *groupe de traitement 3* - FORTEO à 20 µg/jour pendant 12 mois, puis aucun traitement pendant les 12 prochains mois

Sous-étude 2 (étude non contrôlée, toutes les patientes recevaient FORTEO à 20 µg/jour pendant 24 mois) : Les patientes répondaient aux critères de la sous-étude 1 et présentaient un des critères suivants : (a) une nouvelle fracture de fragilisation clinique vertébrale ou non vertébrale confirmée malgré la prise d'un traitement antirésorptif au cours de l'année précédant cette fracture; ou (b) un score T de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur de 3 écarts-types (E-T) ou plus en dessous de la fourchette des valeurs de référence chez les femmes préménopausées en santé malgré la prise d'un traitement antirésorptif pendant les 2 dernières années; ou (c) une baisse de la DMO ≥ 3,5 % à n'importe quel site du squelette malgré la prise d'un traitement antirésorptif pendant les 2 dernières années. Ainsi, toutes les patientes de la sous-étude 2 avaient eu une réponse clinique inadéquate à un traitement antérieur contre l'ostéoporose.

L'âge moyen au début de la sous-étude 2 (N = 234) était de 70,2 ans. Parmi les patients ayant participé à cette étude, 99,1 % avaient déjà suivi un traitement antirésorptif antérieur et 99,6 % avaient des antécédents de fractures de fragilisation. L'étude GHCA est différente de la plupart des études cliniques sur la tériparatide qui portaient sur des patients n'ayant jamais été traités ou des patients ayant fait un usage antérieur limité des inhibiteurs de la résorption osseuse. De plus cette étude, portait aussi sur des patientes ostéoporotiques présentant un risque élevé qui n'avaient pas répondu à d'autres inhibiteurs de la résorption osseuse.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans le cadre de l'étude B3D-EW-GHCA, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant subi une fracture de fragilisation au cours des 3 années précédentes (83 % avaient reçu un traitement contre l'ostéoporose) ont été traitées par FORTEO pendant 24 mois au maximum. À 24 mois, les augmentations moyennes de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur par rapport au départ étaient de 0,076 g/cm^2 (10,5 %), 0,018 g/cm^2 (2,6 %) et 0,024 g/cm^2 (3,9 %), respectivement. Les augmentations moyennes de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur de 18 à 24 mois étaient de 0,011 g/cm^2 (1,4 %), 0,008 g/cm^2 (1,2 %) et 0,010 g/cm^2 (1,6 %), respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La parathormone (PTH), une hormone endogène comportant 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique dans les os et les reins. L'action physiologique de la PTH comprend la régulation du métabolisme osseux, la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphate, de même que l'absorption intestinale du calcium. Les effets biologiques de la PTH et de la tériparatide sont imputables à leur liaison à des récepteurs de surface spécifiques pour lesquels elles ont une forte affinité. La tériparatide et les 34 acides aminés N-terminaux de la PTH se lient à ces récepteurs avec le même degré d'affinité et exercent les mêmes actions physiologiques sur les os et les reins. Il n'est pas prévu que la tériparatide s'accumule dans les os ni dans les autres tissus.

La tériparatide a augmenté la masse osseuse et la résistance aux fractures (résistance osseuse) et a amélioré l'architecture osseuse (c.-à-d. la surface corticale et la connectivité, le nombre de travées, l'épaisseur et le volume de l'os trabéculaire) chez le rat, le singe et le lapin. Ces effets résultent d'une activation des ostéoblastes, ce qui a augmenté l'apposition de nouveaux tissus osseux sur les surfaces trabéculaire, endocorticale et périostée, et l'effet sur la résorption osseuse a été minime. Les augmentations de la masse osseuse trabéculaire ne se sont pas faites au détriment de la masse corticale. Dans le cadre d'études à court et à long terme sur des espèces chez qui il y a un remodelage cortical (lapin et singe), la tériparatide a augmenté l'épaisseur de l'os cortical et a eu des effets bénéfiques sur la résistance corticale, accompagnés d'une augmentation du remodelage haversien.

La DMO et la résistance des vertèbres, du col du fémur, du tibia proximal et de la diaphyse fémorale ont augmenté proportionnellement à la dose chez des rats et rates traités par la tériparatide. Comparativement au singe, au lapin et à l'humain, la réponse du rat aux effets de la tériparatide sur le squelette a été exagérée. Chez des rates ovariectomisées recevant 40 µg/kg/jour de tériparatide pendant un an, on a observé une augmentation d'environ 72 % de la DMO au milieu du fémur accompagnée d'une réduction significative de l'espace médullaire et d'une déformation des fémurs et vertèbres. Cette réponse plus marquée à la tériparatide chez le rat est conforme aux différences connues de la physiologie osseuse, comme la croissance pratiquement continuelle du squelette pendant toute la vie du rat et l'absence de remodelage haversien dans l'os cortical.

Chez des guenons ovariectomisées qui ont reçu des doses pouvant atteindre 5 µg/kg/jour pendant 18 mois, la tériparatide a augmenté la DMO et la résistance aux fractures du fémur proximal (hanche) et des vertèbres. Le traitement a augmenté l'ostéoformation avec minéralisation normale et a amélioré l'architecture osseuse. Une connectivité accrue a été observée à tous les sites trabéculaires examinés. Les augmentations de la densité et de la résistance osseuses observées chez le singe après un traitement d'un an se sont maintenues pendant 6 mois (2 périodes de remodelage, soit l'équivalent d'environ 1 à 1,5 an chez l'humain) après l'arrêt du traitement par la tériparatide.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : La tériparatide n'a pas d'effets toxiques aigus (tableau 14). Aucun décès n'est survenu chez des rats ayant reçu des doses de 1 000 µg/kg (540 fois la dose chez l'humain) ni chez des souris ayant reçu des doses de 10 000 µg/kg (2 700 fois la dose chez l'humain).

Toxicité à long terme : Les principaux effets produits par la tériparatide au cours des études sur les effets de doses répétées chez le rat et le singe d'une durée maximale d'un an ont été directement ou indirectement liés aux effets pharmacologiques connus de la PTH sur le métabolisme osseux et la régulation des ions minéraux (tableau 15). On estime que le degré d'exposition systémique des rats et des singes à la tériparatide aux niveaux sans effet nocif observé (NOAEL) dans le cadre des études à long terme était 2 à 5 fois supérieur à celui observé chez des humains ayant reçu une injection de FORTEO à 20 µg/jour.

Cancérogénicité : Deux essais biologiques de cancérogénicité ont été effectués chez des rats

Fischer 344 (tableau 16). Au cours de la première étude, des rats et rates ont reçu une injection sous-cutanée de 5, 30 ou 75 µg/kg/jour de tériparatide pendant 24 mois à partir de l'âge de 2 mois. Ces doses ont produit, respectivement, des degrés d'exposition systémique 3, 20 et 60 fois supérieurs à celui observé chez des humains ayant reçu une injection sous-cutanée de 20 µg (selon une comparaison des SSC). Le traitement par la tériparatide a entraîné une augmentation marquée et proportionnelle à la dose de l'incidence d'ostéosarcomes, tumeur osseuse maligne rare, tant chez les rats que les rates. Des ostéosarcomes ont été observés à toutes les doses et l'incidence a atteint 40 à 50 % chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. La tériparatide a également entraîné une augmentation proportionnelle à la dose du nombre d'ostéoblastomes et d'ostéomes chez les animaux des deux sexes. Aucun ostéosarcome, ostéoblastome ou ostéome n'a été observé chez les animaux témoins non traités. Chez le rat, les tumeurs osseuses s'accompagnaient d'une augmentation marquée de la masse osseuse et d'une hyperplasie focale des ostéoblastes.

La deuxième étude, d'une durée de 2 ans, a été menée afin de déterminer les effets de la durée du traitement et de l'âge de l'animal sur le développement des tumeurs osseuses. Des doses de 5 et 30 µg/kg (équivalant à 3 et 20 fois le degré d'exposition produit chez l'humain par une dose de 20 µg, selon une comparaison des SSC) ont été injectées par voie sous-cutanée à des rates âgées de 2 à 26 mois pendant des périodes différentes. Cette étude a montré que l'apparition d'ostéosarcomes, d'ostéoblastomes et d'ostéomes dépendait de la dose et de la durée d'exposition. Des tumeurs osseuses ont été observées chez les rates impubères âgées de 2 mois qui ont reçu des doses de 30 µg/kg/jour pendant 24 mois ou des doses de 5 ou 30 µg/kg/jour pendant 6 mois. Des tumeurs osseuses ont également été observées chez les rates pubères âgées de 6 mois qui ont reçu des doses de 30 µg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois. Aucune tumeur n'a été décelée chez les rates pubères âgées de 6 mois qui ont reçu des doses de 5 µg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois. Selon les résultats, il n'y avait aucune différence en termes de susceptibilité aux tumeurs osseuses associées au traitement par la tériparatide entre les rates pubères et impubères.

La signification de ces résultats pour l'humain est inconnue. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé durant les études cliniques sur la tériparatide.

Mutagénicité : La tériparatide n'a pas eu d'effets génotoxiques dans les tests suivants : le test d'Ames sur la mutagenèse des bactéries, l'analyse des mutations des cellules mammféliennes du lymphome de la souris, l'analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois avec et sans activation métabolique, et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (tableau 17).

Altération de la fécondité : La tériparatide n'a pas eu d'effets sur la fécondité des rats et rates à des doses allant jusqu'à 300 µg/kg (160 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en $\mu g/m^2$).

La tériparatide n'a entraîné aucun effet tératogène chez le rat, la souris et le lapin (tableau 18). Aucun effet important sur le développement des embryons/fœtus n'a été observé chez des rates et des souris femelles qui ont reçu des doses de tériparatide allant jusqu'à 1 000 µg/kg (270 à 540 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en $\mu g/m^2$).

Des mortalités embryonnaires et fœtales ainsi que des réductions de la taille des portées sont

survenues chez des lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 3 à 100 µg/kg de FORTEO. L'embryotoxicité observée chez les lapines peut être liée aux augmentations des taux sanguins de calcium ionisé.

Les effets sur le développement observés au cours d'une étude périnatale/postnatale chez le rat ont été limités à un léger retard de croissance des petits à des doses ≥ 225 µg/kg (plus de 120 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en $\mu g/m^2$) et une diminution de l'activité motrice des petits à des doses de 1 000 µg/kg.

Études de toxicologie spéciales : Chez le singe, l'administration de tériparatide par voie sous-cutanée à raison de 40 µg/kg/jour pendant environ 4 mois a entraîné des modifications histologiques rénales qui étaient en grande partie réversibles et qui avaient eu un effet limité sur la fonction rénale (tableau 19). Toutefois, aucune modification histopathologique liée au médicament n'a été observée dans les reins de guenons pubères ovariectomisées qui ont reçu des doses de tériparatide allant jusqu'à 5 µg/kg/jour pendant 12 ou 18 mois.

Deux études d'une durée limitée sur les effets de doses répétées, l'une de 2 semaines et l'autre, de 8 semaines, ont été menées chez le chien. Les groupes traités ont reçu soit des injections sous-cutanées quotidiennes de tériparatide soit des comprimés de tériparatide par voie transmuqueuse, dans les deux cas à raison de 2 µg/kg/jour au cours de l'étude de 2 semaines et de 0,5 µg/kg/jour au cours de l'étude de 8 semaines. Des augmentations transitoires légères à modérées du taux sanguin de calcium ionisé sont survenues dans tous les groupes traités par la tériparatide au cours des deux études. Des lésions tubulaires rénales minimes à modérées sont apparues seulement chez les chiens ayant reçu la tériparatide par voie transmuqueuse pendant 8 semaines, et l'un des chiens a présenté des signes d'insuffisance rénale, soit des élévations de l'urémie et de la créatinémie accompagnées d'une hypercalcémie manifeste. Ces observations sont conformes au degré élevé de sensibilité des chiens aux effets hypercalcémiants connus de la PTH.

Tableau 14 : Tériparatide – Études de toxicité aiguë

Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5; 9-10 sem.	0, 100, 300, 1 000	Sous-cutanée	2 sem.	Mortalité Observations cliniques Poids corporel Pathologie clinique	Rougeur des extrémités 15 minutes après l'injection (vasodilatation). Aucune lésion liée au composé. **Dose létale médiane > 1 000 µg/kg (M, F)**
Rat, Fischer 344	5; 9-10 sem.	0, 300	Intraveineuse	2 sem.	Mortalité Observations cliniques Poids corporel Pathologie clinique	Rougeur des extrémités 15 minutes après l'injection (vasodilatation). Aucune lésion liée au composé. **Dose létale médiane > 300 µg/kg (M, F)**

Tableau 15 : Tériparatide – Études de toxicité à long terme (page 1 de 4)

Espèce, souche	Nombre/sexe / groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	10; 8-9 sem.	0, 10, 30, 100, 300	Sous-cutanée	6 sem.	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Hématologie Chimie clinique Poids des organes Pathologie	C_{max} : 2 ng/mL à 10 µg/kg, 195 ng/mL à 300 µg/kg. Rougeur des oreilles et des pattes (vasodilatation) dans tous les groupes. ⇑ du poids corporel et de l'EUA (efficacité de l'utilisation alimentaire) chez les femelles ayant reçu des doses élevées. ⇑ de la formation d'os trabéculaire dans les fémurs dans tous les groupes traités. ⇓ des paramètres érythrocytaires dans tous les groupes traités; ⇓ du taux de polynucléaires neutrophiles; ⇑ du poids de la rate et de l'hématopoïèse extramédullaire dans les groupes traités. ⇑ de la phosphatase alcaline, du calcium sérique, du cholestérol, des triglycérides et de l'excrétion de calcium. ⇓ du poids des testicules et de la prostate chez 1 à 3 mâles par groupe traité, avec dégénérescence minimale des testicules. **NOAEL < 10 µg/kg (M); 10 µg/kg (F)**

Tableau 15 : Tériparatide – Études de toxicité à long terme (page 2 de 4)

Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	15; 27-28 sem.	0, 10, 30, 100	Sous-cutanée	6 mois	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Hématologie Chimie clinique Poids des organes Pathologie	C_{max} (140e jour) : 3,1 ng/mL à 10 µg/kg; 75 ng/mL à 100 µg/kg. ⇓ du poids corporel et de l'EUA chez les mâles ayant reçu des doses élevées. ⇑ du poids corporel et de l'EUA chez les femelles traitées. ⇑ de la formation d'os trabéculaire et cortical dans les fémurs et le sternum dans tous les groupes traités. ⇑ de la longueur du fémur chez les femelles traitées. ⇓ du nombre de femelles ayant des cycles œstraux normaux. ⇑ des taux sériques de phosphore inorganique et de calcium dans tous les groupes traités. ⇑ de l'excrétion de calcium et de phosphore inorganique à des doses ≥30 µg/kg; ⇑ des taux sériques de globuline et d'albumine dans tous les groupes traités. ⇓ des paramètres érythrocytaires et leucocytaires dans tous les groupes traités. Hématopoïèse extramédullaire dans la rate chez tous les groupes traités et dans le foie chez les femelles à la dose de 100 µg/kg. ⇑ du poids de la rate chez les femelles traitées. ⇓ du poids de l'hypophyse chez les femelles à des doses ≥ 30 µg/kg. **NOAEL = 10 µg/kg**

Tableau 15 : Tériparatide – Études de toxicité à long terme (page 3 de 4)

Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Singe cynomolgus	3 ou 4; jeunes adultes, 2,5 ans	0, 2, 10, 20, 40	Sous-cutanée	3 mois	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Hématologie Chimie clinique Induction des enzymes hépatiques Poids des organes Pathologie	C_{max} : 0,51 à 0,70 ng/mL à 2 µg/kg; 16,2 à 31,5 ng/mL à 40 µg/kg. ⇑ de la formation d'os trabéculaire dans les fémurs dans tous les groupes traités. ⇑ du taux sanguin de calcium ionisé dans tous les groupes traités. Modifications minimales à modérées dans les tubules rénaux et l'interstitium médullaire à des doses ≥ 10 µg/kg. Expansion minimale de l'interstitium médullaire chez les femelles ayant reçu la dose de 2 µg/kg. ⇑ du poids relatif des reins chez les femelles ayant reçu les doses de 20 ou 40 µg/kg. NOAEL = 2 µg/kg

Tableau 15 : Tériparatide – Études de toxicité à long terme (page 4 de 4)

Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Singe cynomolgus	4; jeunes adultes, 2 ans	0, 0,5, 2, 10	Sous-cutanée	1 an	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Hématologie Chimie clinique Réponse immunologique Poids des organes Pathologie	C_{max} : 0,15 ng/mL à 0,5 µg/kg; 4,51 ng/mL à 10 µg/kg. ⇑ de l'incidence des taux élevés d'IgG spécifiques de la tériparatide (aucun animal sur 8 dans le groupe témoin comparativement à 6 animaux sur 8 à la dose de 10 µg/kg). ⇑ de la formation d'os trabéculaire dans les fémurs dans tous les groupes traités. Légère ⇓ des paramètres érythrocytaires chez les femelles à la dose de 10 µg/kg. ⇑ du taux sanguin de calcium ionisé dans le groupe ayant reçu des doses élevées. Modifications minimales à modérées dans les tubules rénaux et l'interstitium médullaire avec légère ⇑ du poids relatif des reins chez 6 animaux sur 8 à la dose de 10 µg/kg et chez une femelle dans chacun des groupes ayant reçu les doses de 0,5 et 2 µg/kg. NOAEL = 2 µg/kg

Tableau 16 : Tériparatide – Études de cancérogénicité

Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	60; 6-7 sem.	0, 5, 30, 75	Sous-cutanée	2 ans	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Hématologie Chimie clinique Poids des organes Pathologie	SSC : 0,9 ng-h/mL à 5 µg/kg; 17,1 ng-h/mL à 75 µg/kg. ⇑ des nodules dans les pattes, signes neurologiques liés aux néoplasmes osseux à toutes les doses. ⇑ exagérée de l'ostéoformation à toutes les doses, notamment réduction de l'espace médullaire, expansion du périoste avec altération de l'architecture osseuse. ⇑ de l'incidence des lésions osseuses hyperplasiques et néoplasiques, notamment des ostéosarcomes, à toutes les doses. Aucune augmentation des néoplasmes dans les tissus non osseux.
Rat, Fischer 344	n = 30 ou 60 Âge = 6-7 sem. ou 24-26 sem.	0, 5, 30	Sous-cutanée	6 mois 20 mois 24 mois	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Analyses quantitatives des os Histopathologie osseuse	Concentration plasmatique à 5 µg/kg = 1,12 à 1,36 ng/mL. Concentration plasmatique à 30 µg/kg = 7,39 à 11,40 ng/mL. ⇑ exagérée de l'ostéoformation à toutes les doses. Aucune tumeur osseuse décelée chez des rats pubères âgés de 6 mois ayant reçu des doses de 5 µg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois. ⇑ des tumeurs osseuses décelées chez des rats impubères âgés de 2 mois qui ont reçu 30 µg/kg/jour pendant 24 mois ou 5 ou 30 µg/kg/jour pendant 6 mois. ⇑ des tumeurs osseuses décelées chez des rats pubères âgés de 6 mois qui ont reçu 30 µg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois.

Tableau 17 : Tériparatide - Études de mutagénicité

Type d'étude	Espèce, cellules	Voie d'administration	Doses/concentrations	Résultats
Ames	*Escherichia coli* *Salmonella typhimurium*	*In vitro*	312,5 à 5 000 µg/plaque, avec et sans activation métabolique	Négatifs
Mutation directe au locus de la thymidine kinase	Lymphome de la souris L5178Y $TK^{+/-}$	*In vitro*	39 à 5 000 µg/mL, avec et sans activation métabolique	Négatifs
Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamsters chinois	*In vitro*	1 250 à 5 000 µg/mL, avec et sans activation métabolique	Négatifs
Micronoyau, *in vivo*	Souris ICR, moelle osseuse	Injection sous-cutanée	1 000 à 10 000 µg/kg/jour	Négatifs

Tableau 18 : Tériparatide – Études de reproduction et de tératologie (page 1 de 3)

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/ groupe; âge	Dose (µg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, CD Segment I	20 mâles; 13 sem. 20 femelles; 9 sem.	Mâles : 0, 30, 100, 300 Femelles : non traitées	Sous-cutanée	7 sem. : 4 sem. avant et pendant la cohabitation jusqu'au terme de l'étude	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Poids et morphologie des testicules Concentration et motilité des spermatozoïdes Accouplement Fécondité	⇓ du poids de la prostate chez les mâles à la dose de 300 µg/kg. Rougeur des extrémités chez tous les mâles traités. Aucun effet indésirable sur le poids corporel, la consommation alimentaire, l'accouplement, la fécondité, le poids et la morphologie des testicules, ni sur la concentration et la motilité des spermatozoïdes. **NOAEL = 300 µg/kg**
Rat, CD Segment I	20 mâles 20 femelles; 9 sem.	Mâles : non traités Femelles : 0, 30, 100, 300	Sous-cutanée	2 sem. avant et pendant la cohabitation jusqu'au 6e jour après l'accouplement	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Accouplement Fécondité Survie après la gestation Paramètres fœtaux	⇑ du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles aux doses de 100 et 300 µg/kg. Rougeur des extrémités chez toutes les femelles traitées. Aucun effet sur les paramètres de la reproduction chez la mère ni sur les paramètres fœtaux. **NOAEL = 300 µg/kg**

Tableau 18 : Tériparatide – Études de reproduction et de tératologie (page 2 de 3)

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/ groupe; âge	Dose (µg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, CD Segment II	25 femelles gravides; 12 sem.	0, 30, 225, 1 000	Sous-cutanée	Du 6e au 17e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie des fœtus	Rougeur des extrémités chez toutes les femelles traitées. Aucun effet lié au traitement sur le poids corporel de la mère, la consommation alimentaire, les paramètres reproductifs et utérins ni sur la viabilité, le poids et la morphologie des fœtus. **NOAEL = 1 000 µg/kg**
Souris, CD-1 Segment II	30 femelles gravides; 12 sem.	0, 30, 225, 1 000	Sous-cutanée	Du 6e au 15e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie des fœtus	⇑ de la consommation alimentaire à 225 et 1 000 µg/kg. Rougeur des extrémités chez toutes les femelles traitées. Aucun effet lié au traitement sur le poids corporel de la mère, les paramètres reproductifs et utérins ni sur la viabilité, le poids et la morphologie des fœtus. **NOAEL = 1 000 µg/kg**

Tableau 18 : Tériparatide – Études de reproduction et de tératologie (page 3 de 3)

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/ groupe; âge	Dose (µg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande, Segment II (pilote)	5 femelles gravides; 7 mois	0, 3, 10, 30, 100	Sous-cutanée	Du 7e au 19e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie externe des fœtus	⇓ de la survie à 100 µg/kg. ⇑ du taux sanguin de calcium ionisé dans tous les groupes traités. Fœtus entièrement résorbés chez toutes les femelles survivantes aux doses ≥ 10 µg/kg et chez 1 femelle à 3 µg/kg. ⇓ du nombre de fœtus vivants par portée à 3 µg/kg. **NOAEL = < 3 µg/kg**
Rat, CD Segment II/III	25 femelles gravides; adultes	0, 30, 225, 1 000	Sous-cutanée	Du 6e jour de gestation au 20e jour post-partum	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Durée de la gestation Taille des portées Survie, croissance, développement, comportement, performance de reproduction et examens externe et interne de la progéniture	Rougeur des extrémités chez toutes les femelles traitées. ⇓ du poids corporel des petits au 14e jour après la naissance chez les femelles de la génération F_1 à 1 000 µg/kg. ⇓ de l'activité motrice au 23e et au 60e jours après la naissance chez les petits de la génération F_1 à 1 000 µg/kg. Retard de croissance chez les mâles de la génération F_1 à 1 000 µg/kg et chez les femelles de la génération F_1 aux doses ≥ 225 µg/kg. **NOAEL – Mère/reproduction = 1 000 µg/kg** **NOAEL – Développement = 30 µg/kg**

Tableau 19 : Tériparatide – Études de toxicologie spéciales (page 1 de 2)

Type d'étude	Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Étude spéciale sur la fonction rénale avec réversibilité	Singe cynomolgus	4 ou 8 femelles; jeunes adultes	0, 40	Sous-cutanée	4 mois avec réversibilité de 3 mois	Concentrations sériques de 18,55 et 4,68 ng/mL après 1 et 3 mois à la dose de 40 µg/kg. ⇑ du taux sanguin de calcium ionisé chez les singes traités. Modifications histologiques rénales chez 7 des 8 singes ayant reçu la dose de 40 µg/kg pendant 4 mois; modifications partiellement inversées après réversibilité de 3 mois. Modifications de la fonction rénale chez 1 singe sur 8. Insuffisance rénale chez 1 singe au 78e jour (retour à l'état initial après l'arrêt du traitement).
Évaluation histopathologique des reins	Singe cynomolgus	21 ou 22 femelles ovariectomisées; squelette mature	1, 5	Sous-cutanée	12 ou 18 mois	Aucune modification histopathologique liée à la tériparatide n'a été observée dans les reins.
Étude de l'innocuité	Chien, Beagle	4 femelles; 7 à 28 mois	0, 600, 1 800 µg par voie trans-muqueuse; 2 µg/kg par voie sous-cutanée	Orale (transmuqueuse), Sous-cutanée	16 jours	⇑ du taux sanguin de calcium ionisé (24 à 33 % à la dose de 2 µg/kg par voie sous-cutanée). La dose de 2 µg/kg par voie sous-cutanée était supérieure à la dose maximale tolérée chez le chien.

Tableau 19 : Tériparatide – Études de toxicologie spéciales (page 2 de 2)

Type d'étude	Espèce, souche	Nombre/sexe/ groupe; âge	Dose (µg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Étude de l'innocuité	Chien, Beagle	4 femelles; 6 à 12 mois	0, 600, 1 800 µg par voie transmuqueuse; 0,5 µg/kg par voie sous-cutanée	Orale (transmuqueuse), sous-cutanée	8 sem.	Aucune accumulation après l'administration de doses répétées. ⇑ du taux sanguin de calcium ionisé. ⇑ du nombre de lésions tubulaires rénales chez les chiens ayant reçu 600 ou 1 800 µg par voie orale. Azotémie accompagnée d'une hypercalcémie manifeste chez 1 chien ayant reçu 1 800 µg par voie orale.

RÉFÉRENCES

1. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey EV for the EUROFORS Investigators. 2008. Effects of prior antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 93(3):852-860.
2. Brown JP, Josse RG, pour le Comité consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada. Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada. *JAMC* 2003;168(6 suppl):SF1-SF38.
3. Christiansen C. 1994. Treatment of osteoporosis. In: Lobo R, editor. Treatment of the postmenopausal woman: basic and chemical aspects. New York (NY): Raven Press Ltd. p 183-195.
4. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, *et al*, 1998. Parathyroid responsivity in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 83(3):788-790.
5. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, *et al*, 1998b. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Mineral Res* 13(6):1051-1055.
6. Daugaard H. 1996. Peripheral metabolism of parathyroid hormone. *Danish Medical Bulletin* 43(3):203-215.
7. Dempster D, Cosman F, Parisien M, et al, 1995. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone: update 1995. *Endocr Rev* 4(1):247-250.
8. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. 2001. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16(10):1846-1853.
9. Deraska D, Neer RM. 1995. Parathyroid hormone (PTH) effects on osteoblast & osteoclast activity in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 10 (1 Suppl):S456.
10. Ensrud K, Thompson D, Cauley J, *et al*, 2000. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 48(3):241-249.
11. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. 1993. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8(9):1137-1148.
12. Hodsman A, Fraher L. 1990. Biochemical responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 9(2):137-152.
13. Hodsman A, Papaioannou A, Cranney A, 2006. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 175(1):48-51.
14. Hodsman A, Steer B, Fraher L, *et al*, 1991. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 14(1):67-83.
15. Jiang Y, Zhao J, Mitlak B, *et al*, 2003. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] Improves Both Cortical and Cancellous Bone Structure. *J Bone Miner Res* 18:1932-1941.
16. Kado D, Browner W, Palermo L, *et al*, 1999. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 159(11):1215-1220.
17. Kiel D. 1996. The approach to osteoporosis in the elderly patient. In: Rosen, CJ, editor. Osteoporosis: diagnostic and therapeutic principles. Totowa (NJ): Humana Press p 225- 238.
18. Kronenberg H. 1993. Parathyroid hormone: mechanisms of action. In: Favus M, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.2nd ed. New York(NY): Raven Press. p 58-60.

19. Kurland E, Cosman F, McMahon D, *et al*, 2000. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3069-3076.
20. Lindsay R, Nieves J, Formica C, *et al*, 1997. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 350:550-555.
21. McClung MR, San Martin J, Miller PD, *et al*, 2005. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 165:1762-1768.
22. Minne H, Audran M, Simoes ME *et al,* 2008. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 24(11):3117-3128.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al*, 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 344:1434-1441.
24. NIH Consensus Conference. 2001. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285(6):785-795.
25. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV *et al*. 2008. Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in Postmenopausal Women With Severe Osteoporosis With and Without Prior Antiresorptive Treatment. *J Bone Miner Res* 23(10):1591-1600.
26. Orwoll E, Klein R. 1995. Osteoporosis in men. *Endocrine Reviews* 16:87-115.
27. Orwoll E, Scheele W, Paul S, *et al*, 2003. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*: 18:9-17.
28. Podbesek R, Eduoard C, Meunier PJ, Parsons JA, Reeve J, Stevenson RW, Zanelli JM. 1983. Effects of two treatment regimes with synthetic human parathyroid hormone fragment on bone formation and the tissue balance of trabecular bone in greyhounds. *Endocrinology* 112:1000-1006.
29. Podbesek RD, Mawer EB, Zanelli GD, Parsons JA, Reeve J. 1984. Intestinal absorption of calcium in greyhounds: the response to intermittent and continuous administration of human synthetic parathyroid hormone fragment 1-34 (hPTH 1-34). *Clin Sci* 67(6):591-599.
30. Riggs B, Melton L. 1992. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 327(9):620-627.
31. Roe E, Sanchez S, del Puerto G, Pierini E, Bacchetti P, Cann CE, Arnaud CD. 1999. Parathyroid hormone 1-34 (hPTH 1-34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis- results from a placebo-controlled randomized trial. *J Bone Miner Res* 14(1 Suppl):S137.
32. Saag K, Shane E, Boonen S *et al*, 2007. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 357(20):2028-2039.
33. Smith J, Huvos A, Chapman M, *et al*, 1997. Hyperparathyroidism associated with sarcoma of bone. *Skeletal Radiol* 26(2):107-112.
34. Vahle J, Sato M, Long G *et al*, 2002. Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. *Toxicologic Pathology* 30(3): 312-321.
35. Zanchetta J, Bogado C, Ferretti J *et al*, 2003. Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] on Cortical Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis. J *Bone Miner Res*:18:539-543.
36. [OMS] Organisation Mondiale de la Santé. 1994. Évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose postménopausique. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS. Genève : Organisation Mondiale de la Santé. Série de rapports techniques de l'OMS 843.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FORTEO®
tériparatide injectable (source ADNr)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FORTEO et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur FORTEO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament :
FORTEO est un médicament délivré sur ordonnance qui traite l'ostéoporose en formant du nouveau tissu osseux. FORTEO est approuvé pour le traitement de l'ostéoporose sévère tant chez les hommes que chez les femmes ménopausées. FORTEO est également approuvé chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose sévère associée à l'utilisation de corticostéroïdes, comme la prednisone, qui ont un risque élevé de fractures. Cela comprend les femmes et les hommes qui ont soit des antécédents de fractures, soit une faible densité minérale osseuse (DMO).

Action du médicament :
FORTEO forme le nouveau tissu osseux plus rapidement que l'ancien tissu n'est perdu. Avec l'utilisation continue de FORTEO, vos os deviendront plus résistants et le risque de fracture sera réduit.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Prenez FORTEO seulement si votre médecin vous l'a prescrit.

Ne prenez pas FORTEO si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à la tériparatide ou à un autre ingrédient de FORTEO;
- avez un taux de calcium élevé (hypercalcémie préexistante);
- souffrez de troubles rénaux (insuffisance rénale grave);
- êtes atteint d'une autre maladie osseuse;
- avez une concentration élevée de phosphatase alcaline;
- avez subi une radiothérapie touchant les os;
- avez déjà reçu un diagnostic de cancer des os ou d'un autre type de cancer qui s'est propagé (métastasé) à vos os;
- êtes un enfant ou que votre croissance n'est pas terminée;
- êtes enceinte ou allaitez;
- avez de la difficulté à vous faire des injections vous-même et n'avez personne pour vous aider.

Ingrédient médicinal :
FORTEO renferme de la tériparatide, qui est identique au fragment actif d'une hormone naturelle appelée parathormone ou PTH.

Ingrédients non médicinaux importants :
En plus de la tériparatide, qui est l'ingrédient actif, FORTEO renferme les ingrédients inactifs suivants : acide acétique glacial, acétate de sodium (anhydre), mannitol, *m*-crésol (agent de conservation) et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium, ou les deux, ont pu être ajoutés pour ajuster le pH du produit.

Forme posologique :
FORTEO est une solution stérile pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre de 3 mL pré-asssemblée dans un stylo-injecteur jetable. Un millilitre de solution renferme 250 µg de tériparatide. Chaque stylo muni d'une cartouche permet d'administrer 20 µg de FORTEO par dose une fois par jour pendant un maximum de 28 jours.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans le cadre d'essais sur le médicament, la tériparatide (l'ingrédient actif de FORTEO) a été administrée à des rats pendant une bonne partie de leur vie. Au cours de ces essais, la tériparatide a entraîné un ostéosarcome (cancer des os) chez certains rats. Plus les doses étaient élevées et plus la période de traitement était longue, plus les rats étaient susceptibles de développer un ostéosarcome. Chez l'humain, l'ostéosarcome est une forme de cancer grave mais très rare. L'ostéosarcome touche environ 4 personnes sur un million chaque année. Bien qu'aucun ostéosarcome n'ait été observé chez les patients au cours des essais cliniques ni lors des consultations de suivi, de rares cas d'ostéosarcome ont été signalés chez des personnes à qui FORTEO avait été prescrit. On ne sait pas si le traitement par FORTEO augmente le risque de développer un ostéosarcome. Si vous avez quelque préoccupation que ce soit au sujet de la sécurité de FORTEO, vous devriez en parler avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin et votre pharmacien de tout autre médicament que vous prenez déjà au moment de commencer votre traitement par FORTEO ou que vous commencerez à prendre par la suite, notamment les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les remèdes à base de plantes médicinales et les remèdes naturels. Votre médecin et votre pharmacien ont besoin de ces renseignements pour vous aider à éviter de prendre une combinaison de produits qui pourrait vous nuire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Injectez FORTEO une fois par jour pendant toute la période pour laquelle votre médecin vous l'a prescrit.
- Consultez le guide de l'utilisateur du stylo pour savoir comment vous servir du stylo-injecteur FORTEO. Ce stylo pré-rempli permet d'administrer une dose préréglée de 20 µg.
- Prenez FORTEO une fois par jour, par voie sous-cutanée, en

vous l'injectant dans la cuisse ou le ventre.

- Vous pouvez injecter FORTEO à n'importe quelle heure. Pour vous aider à ne pas oublier vos injections, prenez toujours FORTEO au même moment de la journée (par exemple, au coucher).
- Tel qu'il est expliqué dans le guide de l'utilisateur du stylo, vous devez vous injecter FORTEO dès que possible après avoir retiré le stylo-injecteur du réfrigérateur. Il n'est pas nécessaire de le laisser se réchauffer. Remettez le stylo au réfrigérateur tout de suite après l'avoir utilisé.
- Si vous oubliez de prendre FORTEO ou ne pouvez pas le prendre à l'heure habituelle, attendez jusqu'à la prochaine injection prévue. N'injectez pas plus d'une dose le même jour.
- Vous pouvez prendre des suppléments de calcium et/ou de vitamine D en même temps que FORTEO. Demandez à votre médecin combien de calcium et de vitamine D vous devriez prendre par jour.
- Vous pouvez prendre FORTEO avec ou sans aliments ou boissons.
- Gardez tout médicament, y compris FORTEO, hors de la portée des enfants.
- Le stylo FORTEO contient une solution stérile, limpide et incolore. N'utilisez pas la solution si vous voyez des particules solides ou si elle est trouble ou colorée. N'utilisez jamais FORTEO après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne partagez jamais un stylo FORTEO avec d'autres personnes, même si elles sont atteintes d'une maladie semblable à la vôtre. Ces personnes doivent demander à leur médecin si FORTEO leur convient ou non. FORTEO n'a été prescrit que pour vous.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

- La plupart des effets secondaires de FORTEO sont légers. Les effets secondaires le plus souvent signalés avec FORTEO sont les étourdissements, les nausées, la douleur au niveau des articulations et dans la région qui les entoure, et les crampes aux jambes.
- Si vous ressentez des étourdissements, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines; vous devriez vous asseoir ou vous allonger jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Si ces symptômes persistent ou s'aggravent, vous devriez consulter un médecin avant de poursuivre le traitement.
- Contactez votre médecin si vous éprouvez l'un des symptômes suivants de façon prolongée : nausées, vomissements, constipation, faible niveau d'énergie ou faiblesse musculaire. Ces signes peuvent indiquer une concentration trop élevée de calcium dans votre sang.
- Si vous avez quelque problème ou question que ce soit au cours de votre traitement par FORTEO, veuillez consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Votre stylo FORTEO doit être conservé au réfrigérateur entre 2° et 8 ^{o}C en tout temps.
- Vous pouvez utiliser votre stylo FORTEO pendant un maximum de 28 jours à compter de la première injection.
- Vous devez jeter votre stylo FORTEO de façon appropriée après 28 jours d'utilisation, même s'il n'est pas complètement vide.
- Ne pas congeler. N'utilisez pas FORTEO s'il a été congelé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments par le biais du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
par téléphone (sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789

par la poste port payé :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

- ***REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, contactez votre fournisseur de soins de santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas des conseils médicaux.***

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également utiliser la ligne infosoins FORTEO en composant le 1-877-4FORTEO (1-877-436-7836).

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 9 février 2010.